

**Вплив внутрішньомозкових введень
соматостатину та нейротензину на моторні
кореляти судорожної активності**

Показано, что введение в боковые желудочки мозга, базолатеральную часть миндалины, вентральную часть гиппокампа и ретикулярную часть черной субстанции нейропептидов, в частности соматостатина и нейротензина, оказывает выраженное противосудорожное действие в условиях острых генерализованных судорог, вызванных системным применением коразола и пикротоксина. Отмеченный эффект выражается в увеличении латентного периода первых судорожных реакций и снижении средней интенсивности судорог. Установлено также, что при использовании пикротоксина противосудорожная эффективность указанных нейропептидов значительно больше, чем при использовании коразола. Делается вывод, что соматостатин и нейротензин принимают участие в контроле эпилептической активности.

Вступ

Показано важливе значення пептидів-агоністів мю-, каппа- та дельта-опіоїдних рецепторів у контролі епілептичної активності (ЕпА) [5, 7, 13, 21]. Встановлено, що такий вплив цих речовин може здійснюватися за участю утворень лімбічної системи [16], а також ретикулярної частини чорної субстанції (ЧСр) [9]. Меншою мірою досліджені ефекти інших пептидів, зокрема, соматостатину та нейротензину на ЕпА [16, 20]. Метою нашої роботи було вивчення ефектів внутрішньомозкових введень указаних пептидів на гострі генералізовані судороги, викликані пікротоксином та коразолом.

Методика

Досліди виконані на 240 щурах-самцях лінії Вістар масою 270—320 г. Внутрішньомозкові ін'єкції соматостатину та нейротензину (НВО «Вектор», Новосибірськ) виконували за умов ефірного рауш-наркозу тваринам, які були фіксовані у стереотаксичному апараті за координатами атласу [14], білатерально в бокові шлуночки мозку ($AP = -0,8$; $L = 1,5$; $H = 3,5$), ЧСр ($AP = -4,8$; $L = 2,5$; $H = 8,0$), базолатеральну частину мигдалика ($AP = -2,3$; $L = 4,5$; $H = 8,0$) та у вентральну частину гіпокампа ($AP = -5,8$; $L = 4,5$; $H = 6,5$). Пептиди (10 мкг в 2,0 мкл 0,9 %-ого розчину NaCl) вводили за допомогою мікрошприця SGE.PTY.Ltd (Австралія). Тваринам контрольних груп за аналогічних умов вводили 0,9 %-ий фізіологічний розчин. У кожній групі використовували 6—8 щурів. Судороги викликали за 60 хв після мікроін'єкцій пептидів внутрішньоочеревинним введенням коразолу (50 мг/кг; фірма «Sigma», США) або пікротоксину (30 мг/кг; фірма «Sigma», США). Інтенсивність судорог оцінювали за прийнятою шкалою [4]. Визначали також латентний період (ЛП) перших судорожних реакцій. По закінченні дослідів виконували гістологічну верифікацію зони введення препаратів за шляхом голки мікрошприця.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували параметричні та непараметричні методи. Саме для оцінки інтервальних значень (ЛП перших судорожних реакцій) застосовували критерій ANOVA, який у випадку його відповідності вірогідним значенням супроводжували тестом Neuman—Keuls, та критерій Манна—Уїтні, для оцінки ординальних значень (інтенсивності судорог, числа тварин із

судорогами) використовувал
шера [3]. Статистичну обро
теpi IBM PC/AT «Olivetti» (1

Результати

Ефекти соматостатину. Внутрішньом'язово (50 мг/кг) тваринам контролю вводили $\pm 0,8$ хв — усереднені значення ін'єкції викликало появу міокліонусів тулуба зростаючої інтенсивності та тонічні судорожні приступи в м'язах кінчностей. При внутрішньомозкових введеннях соматостатину судом не було. Судорог була меншою за контрольну (див. мал. 1, а, I—VII). Слід відзначити периментальних груп ЛП після введення ЛП таких проявів у кон- трольній групі більш ефективно антиепілептичного дії його введенні в гіпокамп, кору головного мозку, м'язів тулуба, а їх інтенсивність у тварин контрольної групи була вищою, ніж у тварин, у яких коразол не вводили (див. мал. 1, б, I—III; $P < 0,025$). Найменшою мірою спостерігалось у шурів, які були слухачами. За цих умов у всіх охолоплювали передні кінцівки тулуба ($P < 0,05$; див. мал. 1, в).

Введення пікротоксу за 22—27 хв ($24,75 \text{ хв} \pm 2,62$; в цих групах) з часу ін'єкції в клонічних скорочень м'язів при наступних приступів, що спостерігалися (табл. VII). За умов внутрішньомозкової судорожних реакцій був біля порівнянні з відповідними тваринами мал. 1, б, I—VIII). Так, за у матостатину максимальне збирання який за умов контролю скінченні ($P < 0,01$), а максимальне збирання контролю складала $41,0 \text{ хв} \pm 3,8$ у 5 тварин судороги не виникли за умов ($P < 0,025$). Мінімальний час мікроін'єкції у мигдалини за цих умов складав $35,0 \text{ хв} \pm 2,5$. ЛПІ за умов контролю ($P < 0,01$) здригті, окремі клонічні судороги (табл. V—VI).

Ефекти нейротензину. Судороги в внутрішньошлуночкової інфузії становили $0,6 \pm 0,6$ хв з часу введення епілептику в контроль ($P < 0,05$; мал. 2). Судороги не відрізнялися від таких у контрольних умов внутрішньонігального введення. Різноманітних реакцій складав 8,0 $\pm 0,5$ у контрольних умов ЛП таких реакцій не спостерігалося. Ці умови характеризувалися інтенсивністю судорог була меншою, ніж з їх інтенсивністю у контрольних умов.

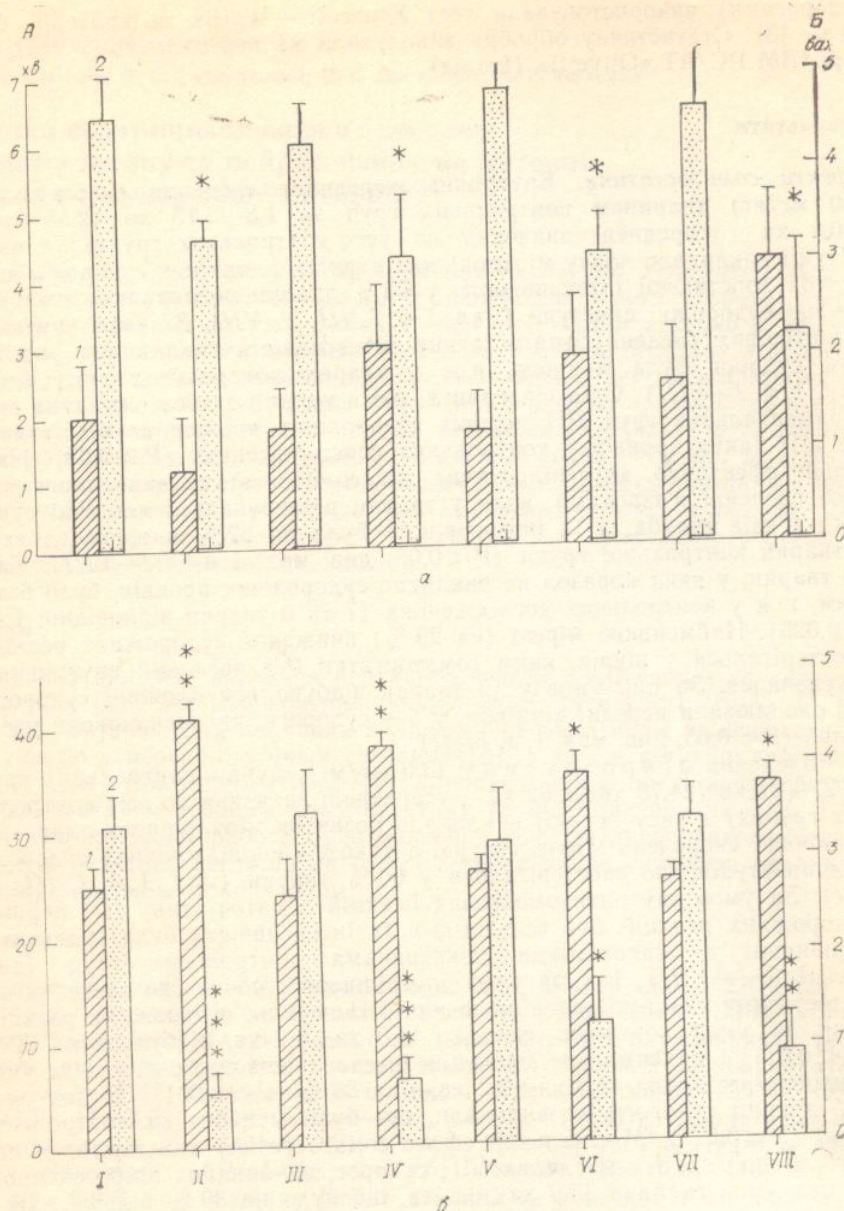
судорогами) використовували тест Kruscall — Wallis та критерій Фішера [3]. Статистичну обробку виконували на персональному комп'ютері IBM PC/AT «Olivetti» (Італія).

Результати

Ефекти соматостатину. Внутрішньоочеревинне введення коразолу (50 мг/кг) тваринам контрольних груп за 1,8—3,15 хв ($2,45 \text{ хв} \pm 0,8 \text{ хв}$ — усереднені значення по усіх контрольних групах) з часу ін'єкції викликало появу міоклонічних здригів, клонічних судорог м'язів тулуба зростаючої інтенсивності: у 95 % тварин розвивалися клоніко-тонічні судорожні приступи (мал. 1, а, I, III, V, VII). За умов внутрішньомозкових введень соматостатину інтенсивність викликаних коразолом судорог була меншою, ніж у тварин контрольних груп (див. мал. 1, а, I—VIII). Слід відзначити, що в жодній з досліджуваних експериментальних груп ЛП перших судорожних проявів не відрізнявся від ЛП таких проявів у контрольних спостереженнях ($P > 0,05$). Найбільш ефективно антиепілептична дія соматостатину виявлялася при його введенні в гіпокамп, коли у тварин реєструвалися клонічні судороги м'язів тулуба, а їх інтенсивність була на 52 % нижчою за таку у тварин контрольної групи ($P < 0,05$; див. мал. 1, а, VII—VIII). Число тварин, у яких коразол не викликав судорожних проявів, було більшим, ніж у контрольних дослідженнях (7 та 0 тварин відповідно; $P < 0,025$). Найменшою мірою (на 29 %) зниження судорожних реакцій спостерігалось у щурів, яким соматостатин був введений внутрішньоплуночково. За цих умов у 13 тварин відбувалися клонічні судороги, які охоплювали передні кінцівки, у 5 — судороги, які охоплювали увесь тулуб ($P < 0,05$; див. мал. 1, а, I—II).

Введення пікротоксину (3,0 мг/мг) щурам контрольних груп за 22—27 хв ($24,75 \text{ хв} \pm 2,62 \text{ хв}$ — усереднені значення по всіх контрольних групах) з часу ін'єкції викликало розвиток міоклонічних здригань, клонічних скорочень м'язів тулуба, а також клоніко-тонічних судорожних приступів, що спостерігалися у 60 % тварин (мал. 1, б, I, III, V, VII). За умов внутрішньомозкових ін'єкцій соматостатину ЛП перших судорожних реакцій був більшим, а їх інтенсивність була меншою у порівнянні з відповідними показниками контрольних груп (див. мал. 1, б, I—VIII). Так, за умов внутрішньоплуночкового введення соматостатину максимальне збільшення ЛП перших судорожних реакцій, який за умов контролю складав $41,0 \text{ хв} \pm 0,2 \text{ хв}$, відбулося на 60 % ($P < 0,01$), а максимальне зниження інтенсивності судорог, яка за умов контролю складала $41,0 \text{ хв} \pm 0,2 \text{ хв}$, — на 83 % ($P < 0,001$). За цих умов у 5 тварин судороги не виникали, що було меншим за контрольних умов ($P < 0,025$). Мінімальний ефект соматостатину спостерігався при його мікроін'єкції у мигдалик. ЛП судорог, викликаних пікротоксином, за цих умов складав $35,0 \text{ хв} \pm 0,3 \text{ хв}$, що було на 39 % більше, ніж у ЛП за умов контролю ($P < 0,05$). У 3 щурів реєструвалися судорожні здригі, окремі клонічні судороги м'язів тулуба ($P < 0,05$; мал. 1, б, V—VI).

Ефекти нейротензину. Судорожні прояви, викликані коразолом після внутрішньоплуночкової ін'єкції нейротензину, виникали за $7,5 \text{ хв} \pm 0,6 \text{ хв}$ з часу введення епілептогену, що було в 2,35 рази пізніше, ніж в контролі ($P < 0,05$; мал. 2, а, I—II). Характер судорожних проявів не відрізнявся від такого у контрольних експериментах ($P > 0,05$). За умов внутрішньонігального введення нейротензину ЛП перших судорожних реакцій складав $8,0 \text{ хв} \pm 0,5 \text{ хв}$, що за умов контролю перевищувало ЛП таких реакцій на 166 % ($P < 0,01$). Судороги у щурів за цих умов характеризувалися міоклонічними здриганнями м'язів тулуба. Інтенсивність судорог була максимально нижча (на 68 %) у порівнянні з їх інтенсивністю у контролі ($P < 0,01$; мал. 2, а, III—IV). Число



Мал. 1. Вплив соматостатину (10 мкг), введеного у бокові шлуночки мозку (I — контроль, II — дослід), ретикулярну частину чорної субстанції (III — контроль, IV — дослід), базолатеральну частину мигдалика (V — контроль, VI — дослід) та вентральну частину гіпокампа (VII — контроль, VIII — дослід), на показники судорожної активності, викликані коразолом (а) та пікротоксином (б). За віссю ординат: А — час (хв) — латентний період першої судорожної реакції (1), Б — інтенсивність (бал) судорог (2). Зірочки свідчать про достовірні зміни у порівнянні з контролем: одна, дві та три зірочки — $P < 0,05$; $P < 0,01$ та $P < 0,001$ відповідно.

тварин без судорог перевищувало таке у контролі (6 та 0 шурів відповідно; $P < 0,025$). У решти шурів за умов внутрішньонігального введення спостерігалися окремі міоклонічні здригання м'язів тулуба. Характер судорог, викликаних коразолом у групах шурів, яким нейротензин вводили в утворення гіпокампа та мигдалика, не відрізнявся від такого у відповідних контрольних групах ($P > 0,05$; мал. 2, а, V—VIII). Максимальний ефект нейротензину за умов застосування пікро-

токсину був виражений і му спостерігалася збільшен складав $36,0 \text{ хв} \pm 0,4 \text{ хв}$, що трольних умов ($P < 0,01$; ма ремі судорожні здриги. Чис сину не викликало судорож тролі — 6 та 0 шурів відп ротензину реєструвався прі кампа, коли ЛП перших с складав $28,0 \text{ хв} \pm 0,2 \text{ хв}$ (P не застосовування пікроток ги, у 6 — клонічні скороче ба. Інтенсивність судорог б них контрольних дослідже

Обговорення

Таким чином, отримані р мозкове застосування сом бічні структури, ЧСр, а та гнічення ЕпА, викликані сину. Потрібно відзначити в лімбічні структури приг дення нейротензину за ан вання. За умов ЕпА, вик максимальну антиепілепти час, як подібне застосув мальним антиепілептичн чать про різні механізми ротензину.

Звертає на себе увагу тивність соматостатину і токсинном, є більш високо вані судороги. Подібна рі ханізмами епілептогенних коразолу більшою мірою ефекти пікротоксину пов' що призводить до компро рецепторами [23]. Антиє тися активацією ГАМК-є гіпокампа [19]. Не важ ну в чорній субстанції і дія цього нейропептиду ні, напевне, має східний також викликає пригніч електрошоковим подразн

Заслугує уваги тоі час післясудорожної деп реактивність [10, 15, 17] (наприклад, в гіпокампі поведінкового синдрому судорожної депресії, дл ношенню до епілептичн [6]. Додавши до цього т зменшується число кліт кож припустити, що ко роль у контролі виникне соматостатин виконує р забезпечує ефекти анти показують також, що у якого в структурах сере

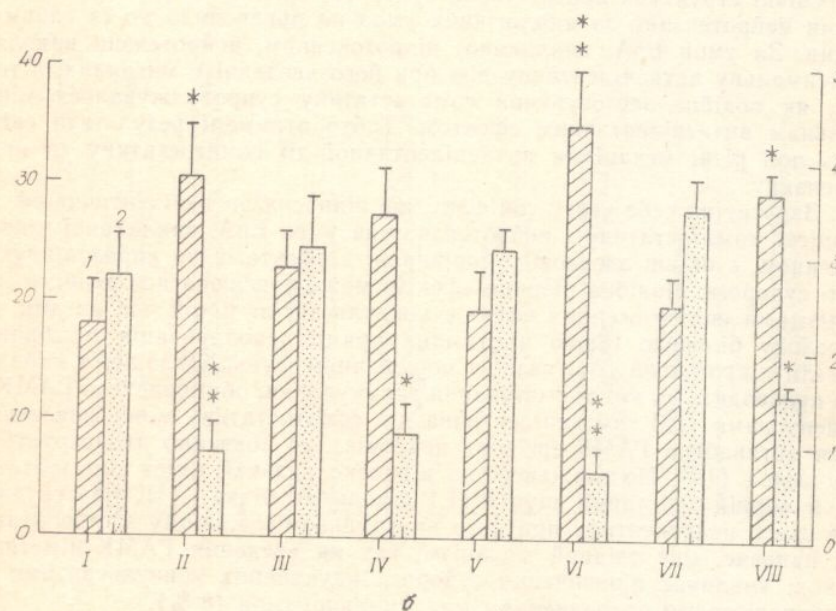
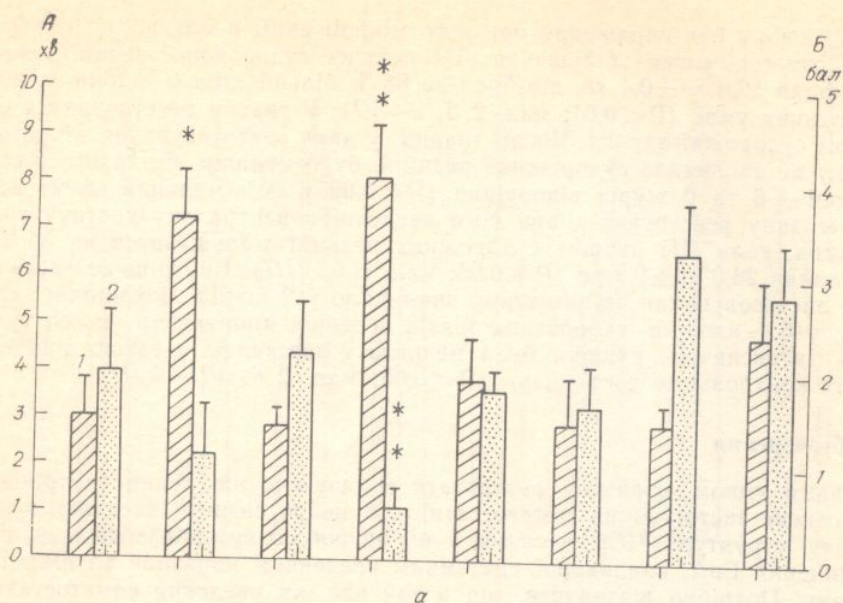
токсину був виражений при його мікроін'єкції в мигдалик: при цьому спостерігалось збільшення ЛП перших судорожних реакцій, який складав $36,0 \text{ хв} \pm 0,4 \text{ хв}$, що було на 88 % більше, ніж у тварин за контрольних умов ($P < 0,01$; мал. 2, б, V—VI). У тварин реєструвалися окремі судорожні здриги. Число тварин, у яких застосовування пікротоксину не викликало судорожних реакцій, було меншим від такого в контролі — 6 та 0 щурів відповідно ($P < 0,025$). Мінімальний ефект нейротензину реєструвався при його введенні в вентральну частину гіпокампа, коли ЛП перших судорожних реакцій збільшувався на 35 % і складав $28,0 \text{ хв} \pm 0,2 \text{ хв}$ ($P < 0,05$; мал. 2, б, VIII). Внутрішньоочеревинне застосовування пікротоксину викликало у 2 щурів міоклонічні здриги, у 6 — клонічні скорочення м'язів передніх кінцівок та усього тулуба. Інтенсивність судорог була меншою у порівнянні з такою відповідних контрольних досліджень ($P < 0,05$; мал. 2, б, VII—VIII).

Обговорення

Таким чином, отримані результати показують, що певне внутрішньомозкове застосування соматостатину та нейротензину (введення в лімбічні структури, ЧСР, а також у шлуночки мозку) призводить до пригнічення ЕпА, викликаного системним введенням коразолу та пікротоксину. Потрібно відзначити, що в той час, як введення соматостатину в лімбічні структури пригнічувало судороги, викликані коразолом, введення нейротензину за аналогічних умов не призводило до їх гальмування. За умов ЕпА, викликаного пікротоксином, нейротензин виявляв максимальну антиепілептичну дію при його введенні в мигдалик, в той час, як подібне застосування соматостатину супроводжувалося мінімальним антиепілептичним ефектом. Тобто отримані результати свідчать про різні механізми антиепілептичної дії соматостатину та нейротензину.

Звертає на себе увагу той факт, що відносна антиепілептична ефективність соматостатину і нейротензину за умов ЕпА, викликаного пікротоксином, є більш високою у порівнянні з ефектами на коразоліндуковані судороги. Подібна різниця ефектів може пояснюватися різними механізмами епілептогенних ефектів конвульсантів: у той час як для дії коразолу більшою мірою притамана пряма деполяризація мембрани, ефекти пікротоксину пов'язані з порушенням функції хлорного каналу, що призводить до компрометування гальмування, обумовленого ГАМК-рецепторами [23]. Антиепілептична дія соматостатину може пояснюватися активацією ГАМК-ергічних нейронів, що показано для структури гіпокампа [19]. Не зважаючи на відносно низький вміст соматостатину в чорній субстанції щурів ($1,1 \text{ фмоль/мг білка}$) [1], протективна дія цього нейропептиду при його внутрішньомігральному застосовуванні, напевне, має східний механізм, так як введення ГАМК-міметиків також викликає пригнічення судорог, індукованих конвульсантами та електрошоковим подразненням максимальної сили (8 %).

Заслужує уваги той факт, що у спинно-мозковій рідині (СМР) в час післясудорожної депресії збільшується соматостатинподібна імунореактивність [10, 15, 17]. Аналогічні зміни виявлені в СМР та в мозку (наприклад, в гіпокампі) кіндлінгових тварин в період постіктального поведінкового синдрому [17, 18]. Можливо припустити, що в час післясудорожної депресії, для якої є характерною рефрактерність по відношенню до епілептичних впливів, виявляється багато соматостатину [6]. Додавши до цього також те, що у хворих на епілепсію в гіпокампі зменшується число клітин, які містять соматостатин [19], можливо також припустити, що колювання вмісту соматостатину виконує істотну роль у контролі виникнення судорог. Таким чином, вірогідним є те, що соматостатин виконує роль ендогенної антиепілептичної речовини, яка забезпечує ефекти антиепілептичної системи [2]. Отримані результати показують також, що у контролі ЕпА бере участь нейротензин, вміст якого в структурах середнього мозку є достатньо високим та складає



Мал. 2. Вплив внутрішньомозкових введеннь нейротензину (10 мкг) на судорожну активність, викликану коразолом (а) та пікротоксином (б). Інші позначення такі ж самі, як на мал. 1.

27,0 пмоль/г $\pm$ 1,0 пмоль/г [1, 27]. Тому можливо припустити, що цей нейропептид бере участь у розвитку післясудорожної депресії, в структурі якої компоненти, нагадуючи такі після введення нейролептиків, мають істотне значення [11].

Таким чином, результати досліджень свідчать про те, що в механізмах пригнічення епілептичної активності приймають участь соматостатин та нейротензин, які реалізують свої ефекти через лімбічні структури та ретикулярну частину чорної субстанції.

INFLUENCE OF INTRACEREBRAL SOMATOSTATIN AND NEUROPEPTIDE Y ON SEIZURE ACTIVITY IN RATS

Experiments were performed on rats by microinjections of somatostatin into the hippocampus and substantia nigra. It was established that the menting of seizures induced by corazol and picrotoxin was accompanied by a prolongation of the seizure latency and a decrease in the antiseizure activity of somatostatin. A conclusion is made that somatostatin regulates the seizure activity.

N. I. Pirogov Medical Institute, Ministry of Public Health of the USSR.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ерошенко Т. М., Лукьянова Л. В. // Итоги науки и техники. 1989. — Т. 51. — 168 с.
2. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А. // Успехи неврологии. 1989. — Т. 51. — 168 с.
3. Сепетлиев Д. Статистический анализ. (Пер. с болг.). — М.: Медицина. 1987. — 168 с.
4. Шандра А. А., Годлевский Л. С. // Судорожная готовность у мышей в дозе // Бюл. эксперим. биол. 1989. — Т. 51. — 168 с.
5. Bajorek J. Y., Lee R. J. // Epileptic model systems and epilepsies: Molecular and cellular basis. Ed. by Ward R. J. / New York: Academic Press. 1987. — 405, N 1. — P. 358.
6. Black B. M., Ballantine H. // Concentrations in the ventricles // Biol. Psychiatry. 1987. — 405, N 1. — P. 358.
7. Bonhaus D. W., Rigsbee L. A-1-13 suppresses kindling seizures // Brain Res. 1987. — 405, N 1. — P. 358.
8. Gale K. Role of substantia nigra in Neurol. Basic. Mechanisms. Ed. by Ward A. A., Woodbury D. W. — P. 343—365.
9. Iadarola M. J., Shin C. H. // Cholecystokinin content of hippocampus // Brain Res. 1986. — 391. — P. 1—10.
10. Kato N., Higuchi T., Friesen J. // Somatostatin and beta-endorphin. Sci. 1983. — 32. — P. 2415—2416.
11. Myslobodsky M., Kofman G. // Postictal behaviour syndrome. 1987. — 568.
12. Neumaier J. T., Chavkin C. // Somatostatin in the hippocampus // Soc. Neurosci. Abs. 1987. — 13, N 6. — P. 11.
13. Olson G. A., Olson R. D., Friesen J. // Somatostatin and beta-endorphin. Sci. 1983. — 32. — P. 2415—2416.
14. Paxinos G., Watson D. // The rat brain in stereotaxic coordinates. 1982. — 150 p.
15. Pitkanen A., Jolkkonen J. // Somatostatin (SLI) in cisternal cerebrospinal fluid // Brain Res. 1987. — 416, N 1. — P. 1—10.
16. Pitkanen A., Beal M. F. // Somatostatin and cholinergic enzymes in brain // Brain Res. 1989. — 14, N 1. — P. 197—200.
17. Riekkinen R. J., Pitkanen A. // Somatostatin and cholinergic enzymes in brain. Suppl. 2. — S. 112—115.
18. Shinoda H., Schwartz J. D. // Somatostatin mRNA and somatostatin (GAD), mRNA and GAD. 1989. — 14, N 1. — P. 197—200.

INFLUENCE OF INTRACEREBRAL INJECTIONS OF SOMATOSTATIN AND NEUROTENSIN ON MOTOR CORRELATES OF SEIZURE ACTIVITY

Experiments were performed on male Wistar rats with the aim to study effects exerted by microinjections of somatostatin and neurotensin into lateral ventricle, amygdala, hippocampus and substantia nigra pars reticulata in case of epileptic activity. It was established that the mentioned neuropeptides exerted antiepileptic effect during seizures induced by corazol and picrotoxin, which was expressed by substantial elongation of the seizure latency and a decreasing of seizure intensity. It was shown that antiseizure activity of somatostatin and neurotensin was higher under conditions of picrotoxin-induced epileptic activity, than under conditions of that induced by corazol. A conclusion is made that somatostatin and neurotensin take part in epileptic activity regulation.

N. I. Pirogov Medical Institute, Odessa,
Ministry of Public Health of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ерошенко Т. М., Лукьянова Л. Л. Физиологические свойства регуляторных пептидов // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Физиология человека и животных.— 1989.— Т. 51.— 168 с.
2. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Годлевский Л. С., Мазарати А. М. Антиэпилептическая система // Успехи физиол. наук.— 1992.— 23, № 3.— С. 38—59.
3. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях (Пер. с болг.).— М.: Медицина, 1968.— 419 с.
4. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Семенюк Н. Д. Формирование генерализованной судорожной готовности у мышей при ежедневном введении коразола в подпороговой дозе // Бюл. эксперим. биологии.— 1983.— 95, № 4.— С. 20—22.
5. Bajorek J. Y., Lee R. J., Lomax P. Neuropeptides: Anticonvulsant mechanisms in the epileptic model systems and in humans // Adv. in Neurol. Basic Mechanisms of the Epilepsies: Molecular and Cellular Approaches / Ed. by Ward A. A., Woodbury D. A., Porter R. J. / New York: Raven press, 1986.— 44.— P. 489—501.
6. Black B. M., Ballantine H. T., Carr D. S., et al. Beta-endorphin and somatostatin concentrations in the ventricular cerebrospinal fluid of patients with affective disorders // Biol. Psychiatry.— 1986.— 21, N 9.— P. 1075—1077.
7. Bonhaus D. W., Rigsbee L. C., McNamara J. O. Intracranially injected dynorphin A-1-13 suppresses kindling seizures in naloxone-insensitive manner // Brain Res.— 1987.— 405, N 1.— P. 358—369.
8. Gale K. Role of substantia nigra in GABA-mediated anticonvulsant action // Adv. in Neurol. Basic Mechanisms of the Epilepsies: Molecular and Cellular Approaches / Ed. by Ward A. A., Woodbury D. A., Porter R. J. / New York: Raven press, 1986.— 44.— P. 343—365.
9. Iadarola M. J., Shin C. H., McNamara J. O. Changes in dynorphin, enkephalin and cholecystokinin content of hippocampus and substantia nigra after amygdala kindling // Brain Res.— 1986.— 365, N 1.— P. 185—191.
10. Kato N., Higuchi T., Friesen H. G., Wada J. A. Changes of immunoreactive somatostatin and beta-endorphin content in rat brain after amygdaloid kindling // Life Sci.— 1983.— 32.— P. 2415—2422.
11. Mystobodsky M., Kofman O., Mintz M. Convulsant specific architecture of the postictal behaviour syndrome in the rats // Epilepsia.— 1981.— 22, N 5.— P. 559—568.
12. Neumaier J. T., Chavkin C. M. Mu, delta and kappa opioid actions in the rat hippocampus // Soc. Neurosci. Abstr.— 1987.— 13.— P. 768.
13. Olson G. A., Olson R. D., Kastin A. J. Endogenous opiates: 1986. Review // Peptides.— 1987.— 18, N 6.— P. 1135—1164.
14. Paxinos G., Watson D. The rat brain in stereotaxic coordinates.— Sydney: Acad. press, 1982.— 150 p.
15. Pitkanen A., Jolkkonen J., Riekkinen R. J. Somatostatin-like immunoreactivity (SLI) in cisternal cerebrospinal fluid of rats kindled by pentylenetetrazol // Brain Res.— 1987.— 416, N 1.— P. 180—182.
16. Pitkanen A., Bealt M. F., Sirvio J. et al. Somatostatin, neuropeptide Y, GABA and cholinergic enzymes in brain pentylenetetrazol-kindled rats // Neuropeptides.— 1989.— 14, N 1.— P. 197—207.
17. Riekkinen R. J., Pitkanen A. Somatostatin and epilepsy // Metabolism.— 1990.— 39, Suppl. 2.— S. 112—115.
18. Shinoda H., Schwartz J. D., Nadi N. S. Amygdaloid kindling of rats increase pre-somatostatin mRNA and somatostatin without affecting glutamic acid decarboxylase (GAD), mRNA and GAD // Mol. Brain Res.— 1989.— 5, N 2.— P. 243—246.