

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2018 Том 10 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2018 Vol. 10 №1

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

# Особенности действия леветинола на развитие судорожной активности у крыс с кобальт-индуцированной хронической эпилепсией

Литвинова С. А.<sup>1</sup>, Воронина Т. А.<sup>1</sup>, Неробкова Л. Н.<sup>1</sup>, Кутепова И. С.<sup>1</sup>,  
Авакян Г. Г.<sup>2</sup>, Авакян Г. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> **Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова» (ул. Балтийская, 8, 125315 Москва, Россия)**

<sup>2</sup> **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия)**

## Резюме

Целью исследования явилось изучение противосудорожного эффекта таблетированной лекарственной формы препарата Леветинола (Герофарм) на модели кобальт-индуцированной хронической эпилепсии. Материалы и методы. Модель кобальт-индуцированной эпилепсии вызывали аппликацией кобальта на сенсомоторную зону коры крысы. Эффекты Леветинола изучали на начальной стадии развития эпилептической системы (ЭС) – 2-й день после аппликации кобальта и на фоне генерализации пароксизмальной активности – 6-й день после аппликации кобальта. Результаты. проведенные исследования показали, что в начальной стадии развития ЭС Леветинол в дозах 50 и 200 мг/кг не оказывал статистически достоверного влияния на развитие пароксизмальной активности как в первичных, так и во вторичных эпилептических очагах: в ипси-, контралатеральной коре, гипоталамусе и гиппокампе. Значительное подавление пароксизмальной активности во всех исследуемых структурах мозга крыс с кобальтовой эпилепсией наблюдалось при введении Леветинола в дозе 200 мг/кг на 6-й день развития ЭС. При этом наибольшая выраженность противосудорожного эффекта проявлялась в гиппокампограммах, что выражалось в нормализации биоэлектрической активности и появлении регулярного тета-ритма. Заключение. Эффекты Леветинола в большей степени направлены на гиппокампальные очаги эпилептиформной активности и в меньшей степени – на корковые очаги.

## Ключевые слова

Леветирацетам, Леветинол, эпилепсия, ЭЭГ, пароксизмальная активность, кобальт-индуцированная эпилепсия, крысы.

Статья поступила: 13.12.2017 г.; в доработанном виде: 13.02.2018 г.; принята к печати: 22.03.2018 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Литвинова С. А., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., Кутепова И. С., Авакян Г. Г., Авакян Г. Н. Особенности действия Леветинола на развитие судорожной активности у крыс с кобальт-индуцированной хронической эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (1): 52-62. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.052-062.

## Effects of levetinol on epileptiform activity of the brain in rats with cobalt-induced epilepsy

Litvinova S. A.<sup>1</sup>, Voronina T. A.<sup>1</sup>, Nerobkova L. N.<sup>1</sup>, Kutepova I. S.<sup>1</sup>, Avakyan G. G.<sup>2</sup>, Avakyan G. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V. V. Zakusov Institute of Pharmacology (8 Baltijskaja Str., 125315 Moscow, Russia)

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

### Summary

The aim of this study was to evaluate the anti-seizure effect of Levetinol tablet (Geropharm) on the cobalt-induced chronic epilepsy. **Materials and methods.** A model of cobalt-induced epilepsy was created by applying cobalt powder to the sensorimotor zone of the rat cortex. The effects of Levetinol were studied at the early stage of the epileptic system (ES) formation (on day 2 after the cobalt application), and then at the stage of fully developed ES (on day 6 after the cobalt application). **Results.** The present study showed that at the early stage of ES development, Levetinol at doses of 50 and 200 mg/kg had no statistically significant effect on the development of paroxysmal activity in both primary and secondary epileptic foci: in the ipsi- and contralateral cortex, hypothalamus and hippocampus. On day 6 of the cobalt-induced epilepsy, a significant suppression of paroxysmal activity in the above structures of the brain was observed with the administration of Levetinol at a dose of 200 mg/kg. The most pronounced anti-seizure effect was found in the hippocampus; that was expressed in normalization of the bioelectrical activity and appearance of the regular theta rhythm. **Conclusion.** The effects of Levetinol are largely manifested in the hippocampal foci of epileptiform activity and, to a lesser extent, in the cortical foci.

### Key words

Levetiracetam, Levetinol, epilepsy, seizures, EEG, paroxysmal activity, cobalt-induced epilepsy, rats.

Received: 13.12.2017; in the revised form: 13.02.2018; accepted: 22.03.2018.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

### For citation

Litvinova S. A., Voronina T. A., Nerobkova L. N., Kutepova I. S., Avakyan G. G., Avakyan G. N. Effects of levetinol on epileptiform activity of the brain in rats with cobalt-induced epilepsy. Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]. 2018; 10 (1): 52-62 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.052-062.

### Corresponding author

Address: 8 Baltijskaja Str., 125315 Moscow, Russia.

E-mail address: sa\_litvinova@mail.ru (Litvinova S. A.).

## Введение

Леветирацетам разрабатывался с 1980-х гг. как ноотропный препарат, но начиная с 2002 г. вошел в клиническую практику для лечения парциальных и генерализованных синдромов эпилепсии в качестве монотерапии и в комбинации с другими противосудорожными препаратами [1]. Спектр леветирацетама значительно отличается от классических противосудорожных препаратов: он не проявляет активности в двух классических тестах скрининга – тестах максимального электрошока и пентилентетразоловых судорог, но проявляет высокую противосудорожную активность на генетических моделях эпилепсии [2], на пилокарпиновой модели эпилепсии и на моделях химического и электростимуляционного киндинга [3-6]. Леветирацетам проявляет избирательное действие на ГАМК-А рецепторы в условиях развитой эпилептической системы и не влияет на ГАМК-А рецепторы в условиях нормы [7,8].

В гиппокампе с развитой эпилептической системой мозга функция ГАМК-А рецептора нарушена путем аллостерического ингибирования цинком, что приводит к снижению общего ингибирующего эффекта ГАМК [9]. Это индуцированное цинком ингибирование рецепторов полностью устраняется леветирацетамом [7-9]. Показано, что механизм действия леветирацетама обусловлен связыванием с синаптическим везикулярным белком (SV2A) [9-12], но проявляется он только при хроническом введении [13-15]. Однократное применение леветирацетама в клинически значимых концентрациях модулирует активность нейронов преимущественно путем ингибирования высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  из депо и ингибирования AMPA рецепторов [16-18]. Можно предположить, что усиление противосудорожного действия леветирацетама при хроническом применении должно происходить за счет его сочетанного воздействия как на везикулярный белок (SV2A), так

и на вольтаж-зависимые токи. Вместе с тем при длительном введении леветирацетама в ряде клинических и экспериментальных работ отмечается развитие толерантности [19,20]. При этом в большинстве этих работ толерантность к леветирацетама носит обратимый характер, так как противосудорожный эффект препарата восстанавливается после отмены. Эти находки легли в основу импульсного протокола применения леветирацетама, который предполагает режим циклического повтора периодов лечения и отмены, однако, способного усилить проявление побочных эффектов [19,21-23].

**Целью исследования** явилось изучение противосудорожной активности леветирацетама в таблетированной лекарственной форме (Леветинол, Герофарм) на кобальт-индуцированной модели хронической эпилепсии и оценка его влияния на разных этапах развития эпилептической системы.

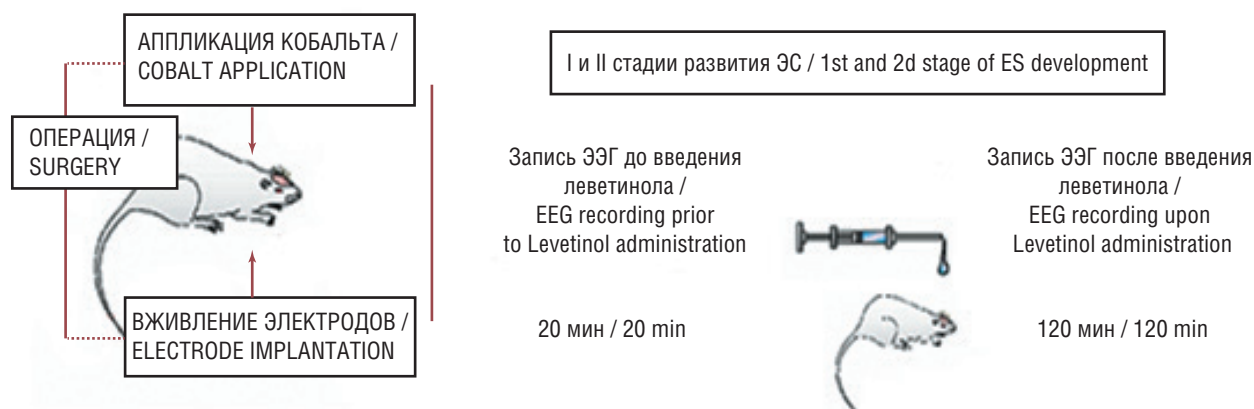
### Материалы и методы

Эксперименты выполнены на самцах аутбредных половозрелых белых крыс массой 220-250 г. В каждой группе использовалось по семь животных. Животные были получены из питомника «Столовая», содержащихся в условиях лабораторного вивария при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г., № 51. Организация и проведение экспериментальных работ осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России № 199 от 01 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Зукосова». Для исключения влияния суточных биоритмов эксперименты проводились между 10:00 и 13:00 ч.

Моделирование хронической эпилепсии у крыс проводили с помощью создания хронического эпилептогенного очага на поверхность двигательной области коры левого полушария мозга крыс (сенсомоторная кора). Методика широко используется для изучения механизмов действия противосудорожных веществ в России и за рубежом [24-29] и рекомендована «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств, ФБГУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России» [30]. Операции проводились под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг). Для создания хронического эпилептогенного очага в кости черепа просверливалось трепанационное отверстие по координатам – 1 мм вперед от брегмы и 1 мм в сторону от сагиттального шва, в которое вводилась стеклянная канюля с порошком кобальта и опускалась на поверхность коры. Вживление долгосрочных электродов в структуры мозга крыс – сенсомоторная зона коры левого и правого полушарий, дорзальный отдел гиппокампа, латеральные ядра гипоталамуса – осуществляли с помощью стереотаксического прибора по координатам атласа мозга крыс [30].

Для регистрации биопотенциалов мозга использовали 21-канальный аппаратно-программный комплекс «НЕЙРО-КМ» (Россия), позволяющий регистрацию ЭЭГ одновременно у двух крыс. Запись и статистический анализ ЭЭГ осуществляли в условиях свободного передвижения животного по экспериментальной камере с помощью программы «BRAINSYS» через 48 ч и на 5-6-е сут. после операции.

Влияние Леветинола на формирование эпилептической системы изучали через 48 ч и на 5-6-й дни после аппликации кобальта при внутрибрюшинном введении препарата. Животные подразделялись на четыре группы. 1-я группа – Леветинол 50 мг/кг (n=6), регистрировали биоэлектрическую активность через 48 ч; 2-я группа – Леветинол 200 мг/кг (n=6), регистрировали биоэлектрическую активность через



**Рисунок 1.** Схема введения Леветинола и регистрации ЭЭГ.

**Figure 1.** Levetinol administration and EEG recording.



48 ч; 3-я группа – Леветинол 50 мг/кг ( $n=6$ ), регистрировали биоэлектрическую активность на 6-й день; 4-я группа – Леветинол 200 мг/кг ( $n=6$ ), регистрировали биоэлектрическую активность на 6-й день. В данные временные интервалы в течение 15 мин. регистрировали фоновую активность до введения Леветинола и затем в течение 2 ч после введения препарата (рис. 1). Леветинол вводили внутривенно, однократно.

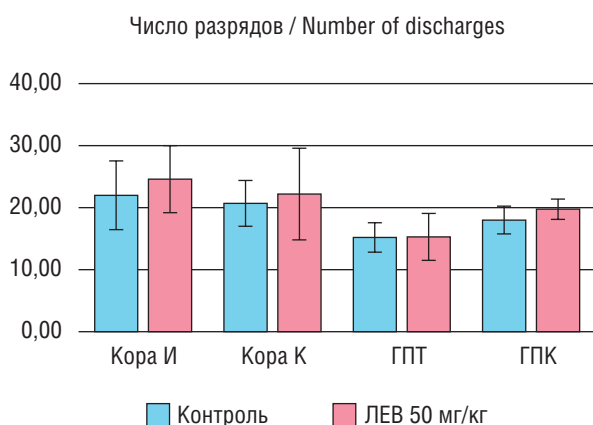
При изучении противосудорожной активности Леветинола на кобальтовой модели эпилепсии для каждого животного по отдельным временным интервалам (фон и 120 мин. после введения Леветинола) вычисляли следующие показатели биоэлектрической активности головного мозга: ЭпА; число пароксизмальных разрядов за 1 мин.; общую длительность пароксизмальных разрядов за 1 мин.

В электрограммах каждой из структур анализировали интервал не менее 5 мин. Исходя из показателей биоэлектрической активности исследуемых структур головного мозга каждого животного вычисляли средние показатели для группы с последующей обработкой по отдельным временным интервалам для каждой из структур.

Вычисления числа и длительности разрядов проводили с помощью программы «BRAINSYS». Статистический анализ проводили с помощью программы «BioStat» с использованием критерия Стьюдента для сравнения двух независимых групп.

### Результаты

При регистрации фоновой ЭЭГ животных на 1-й стадии развития эпилептической системы было вы-

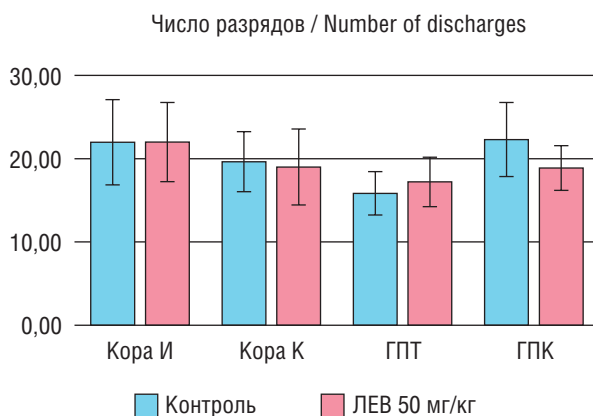
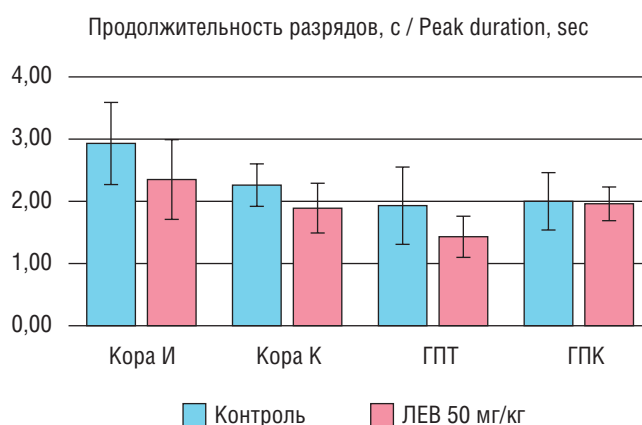


**Рисунок 2.** Влияние Леветинола (50 мг/кг) на число и продолжительность судорожных разрядов в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на 1-й стадии формирования эпилептической системы.

*Примечание. Здесь и в других рисунках: Кора И – ипсилатеральная кора; Кора К – контралатеральная кора; ГПТ – гипоталамус; ГПК – гиппокамп; ЛЕВ – Леветинол.*

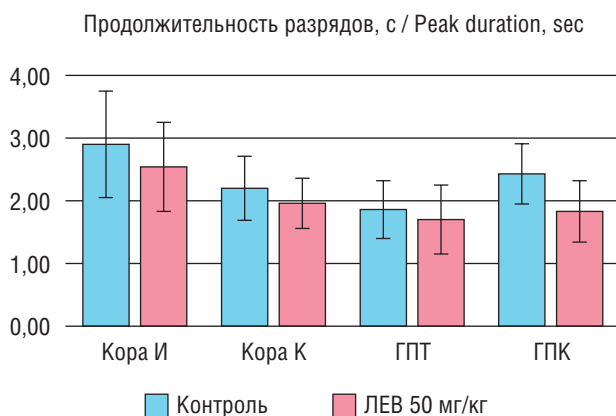
**Figure 2.** Effect of Levetinol (50 mg/kg) on the number and duration of epileptic discharges in the rat brain with a cobalt-induced epileptogenic focus, at the first stage of the epileptic system formation.

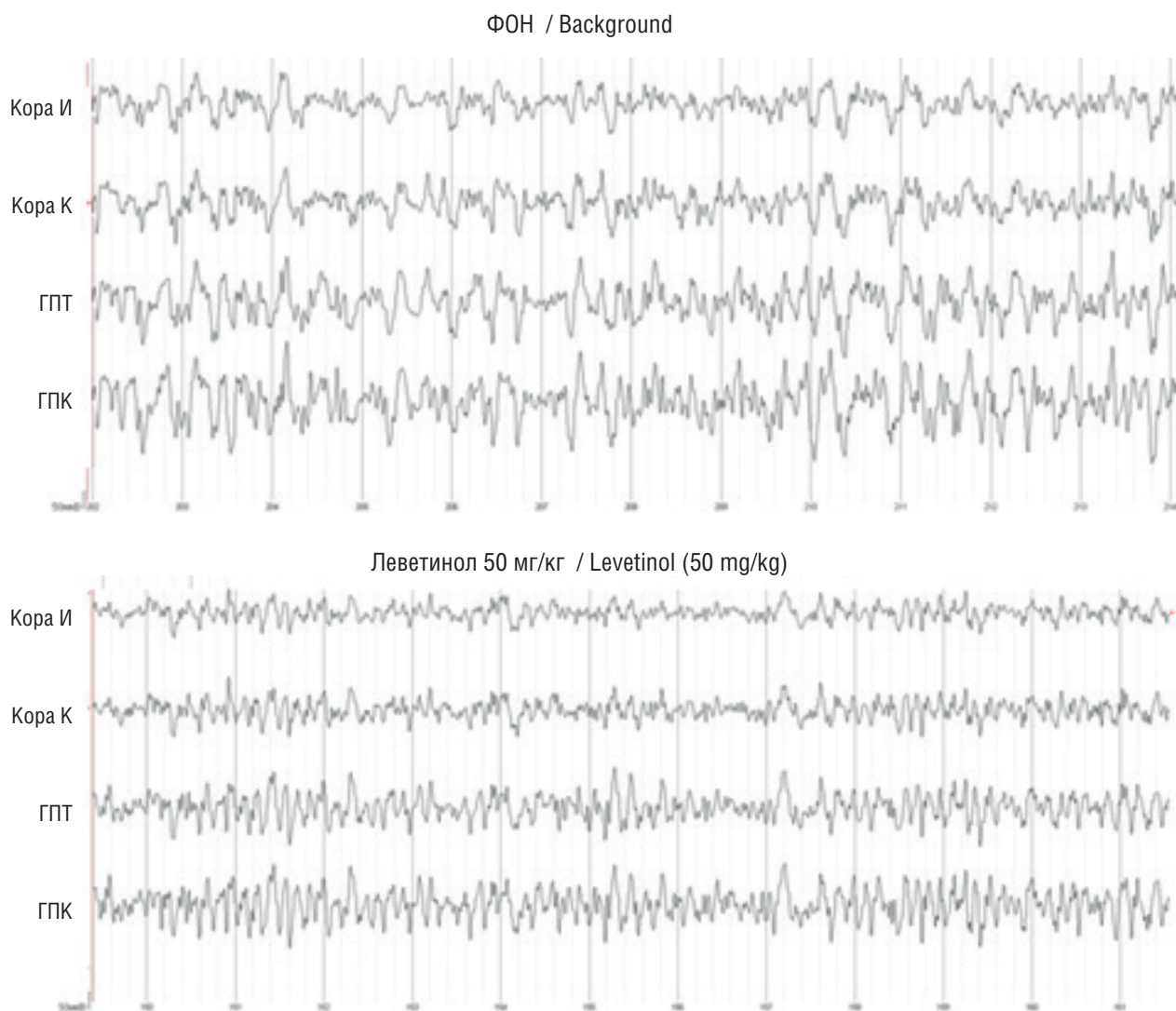
*Note. Here and in other Figures: Кора И – ipsilateral cortex; Кора К – contralateral cortex; ГПТ – hypothalamus; ГПК – hippocampus; ЛЕВ – Levetinol.*



**Рисунок 3.** Влияние Леветинола (50 мг/кг) на число и продолжительность судорожных разрядов в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на 2-й стадии формирования эпилептической системы.

**Figure 3.** Effect of Levetinol (50 mg/kg) on the number and duration of epileptic discharges in the rat brain with a cobalt-induced epileptogenic focus, at the second stage of the epileptic system formation.





**Рисунок 4.** Влияние Леветинола (50 мг/кг) на биоэлектрическую активность крыс на 1-й стадии развития эпилептической системы.

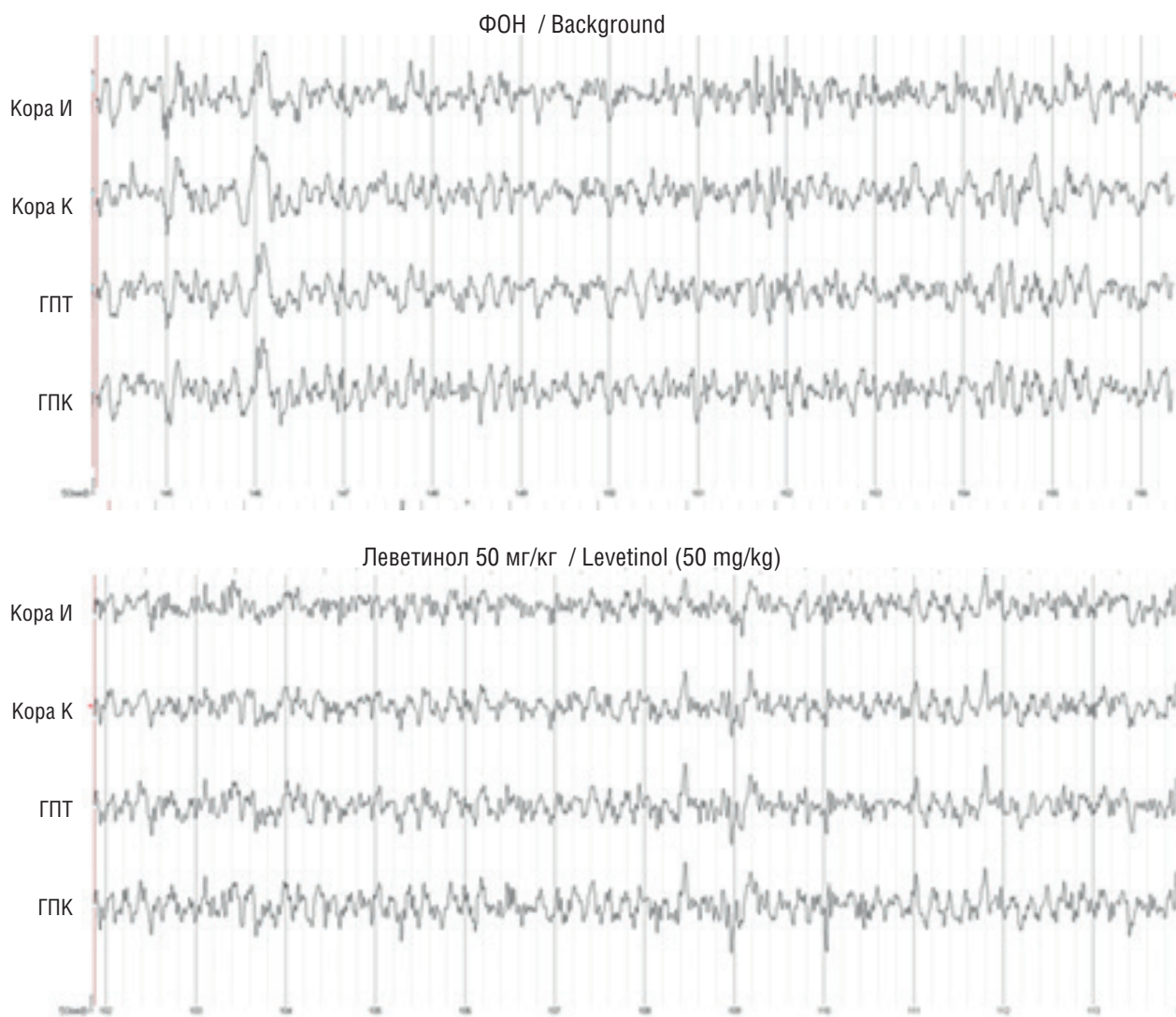
**Figure 4.** Effect of Levetinol (50 mg/kg) on the bioelectrical activity of rat brain at the first stage of the epileptic system formation.

явлено наличие пароксизмальной активности во всех исследуемых структурах мозга с наибольшим числом и продолжительностью разрядов в ипсилатеральной и контралатеральной коре (рис. 2, 3). Исследование характера биоэлектрической активности исследуемых структур мозга на 1-й стадии развития эпилептической системы (ЭС) контрольных животных показало, что после аппликации кобальта отмечалась дезорганизация биоэлектрической активности с преобладанием дельта волн (рис. 4).

На 5-6-й день после аппликации кобальта – 2-й стадии развития ЭПА у контрольных (фон) крыс отмечалось формирование вторичного доминантного очага в гиппокампе, регистрируемого по увеличению числа разрядов и их длительности в этой структуре, при этом не наблюдалось затухание первичного очага, сформированного на 1-й стадии развития ЭС, в ипсилатеральной коре. Биоэлектрическая актив-

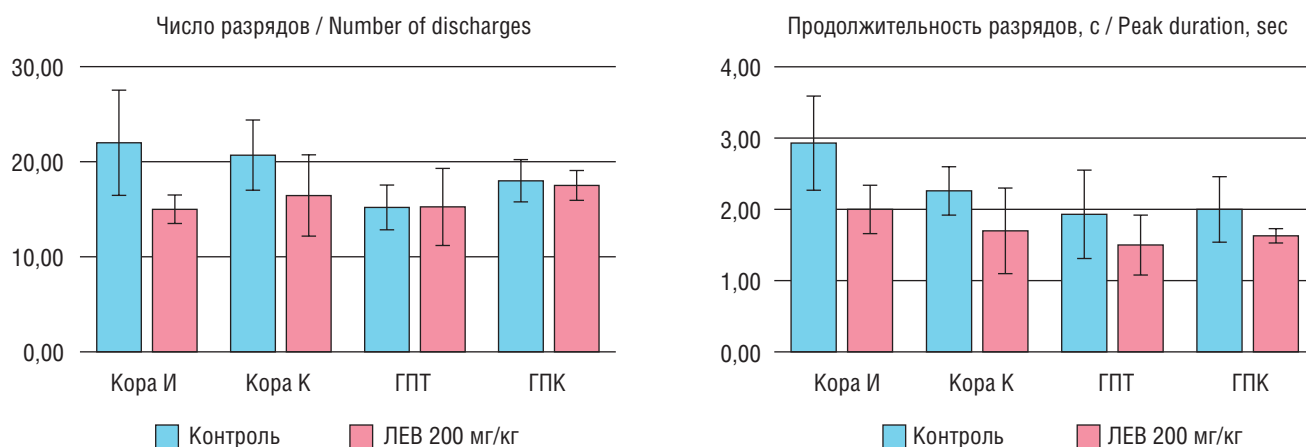
ность исследуемых структур мозга на 2-й стадии развития эпилептической системы (ЭС) контрольных животных характеризовалась появлением синхронных высокоамплитудных разрядов во всех исследуемых структурах (рис. 5).

Изучение влияния однократного введения Леветинола в дозе 50 мг/кг на 1-й стадии развития ЭС крыс показало, что препарат не влиял на число и длительность разрядов ЭПА во всех исследованных структурах мозга (ипси- и контралатеральная кора, гиппокамп, гипоталамус) относительно контрольных (фоновых) значений (см. рис. 2), однако изменял характер пароксизмальной активности. На фоне препарата отмечалась нормализация биоэлектрической активности, в виде снижения дельта-активности и появления регулярного тета-ритма с преобладанием в гиппокампе, что является показателем нормы (см. рис. 4).



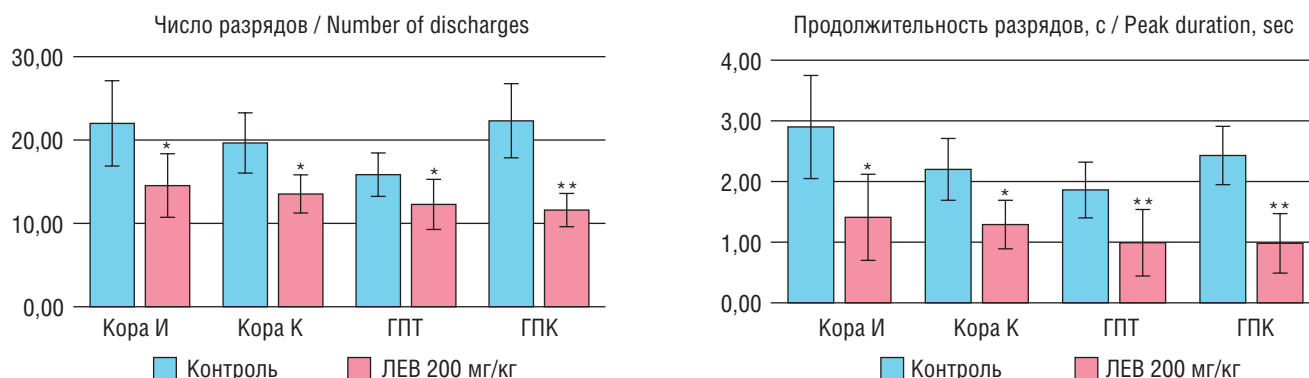
**Рисунок 5.** Влияние Леветинола (50 мг/кг) на биоэлектрическую активность крыс на 2-й стадии развития эпилептической системы.

**Figure 4.** Effect of Levetinol (50 mg/kg) on the bioelectrical activity of rat brain at the second stage of the epileptic system formation.



**Рисунок 6.** Влияние Леветинола (200 мг/кг) на число и продолжительность судорожных разрядов в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на 1-й стадии формирования эпилептической системы.

**Figure 6.** Effect of Levetinol (200 mg/kg) on the number and duration of epileptic discharges in the rat brain with a cobalt-induced epileptogenic focus, at the first stage of the epileptic system formation.

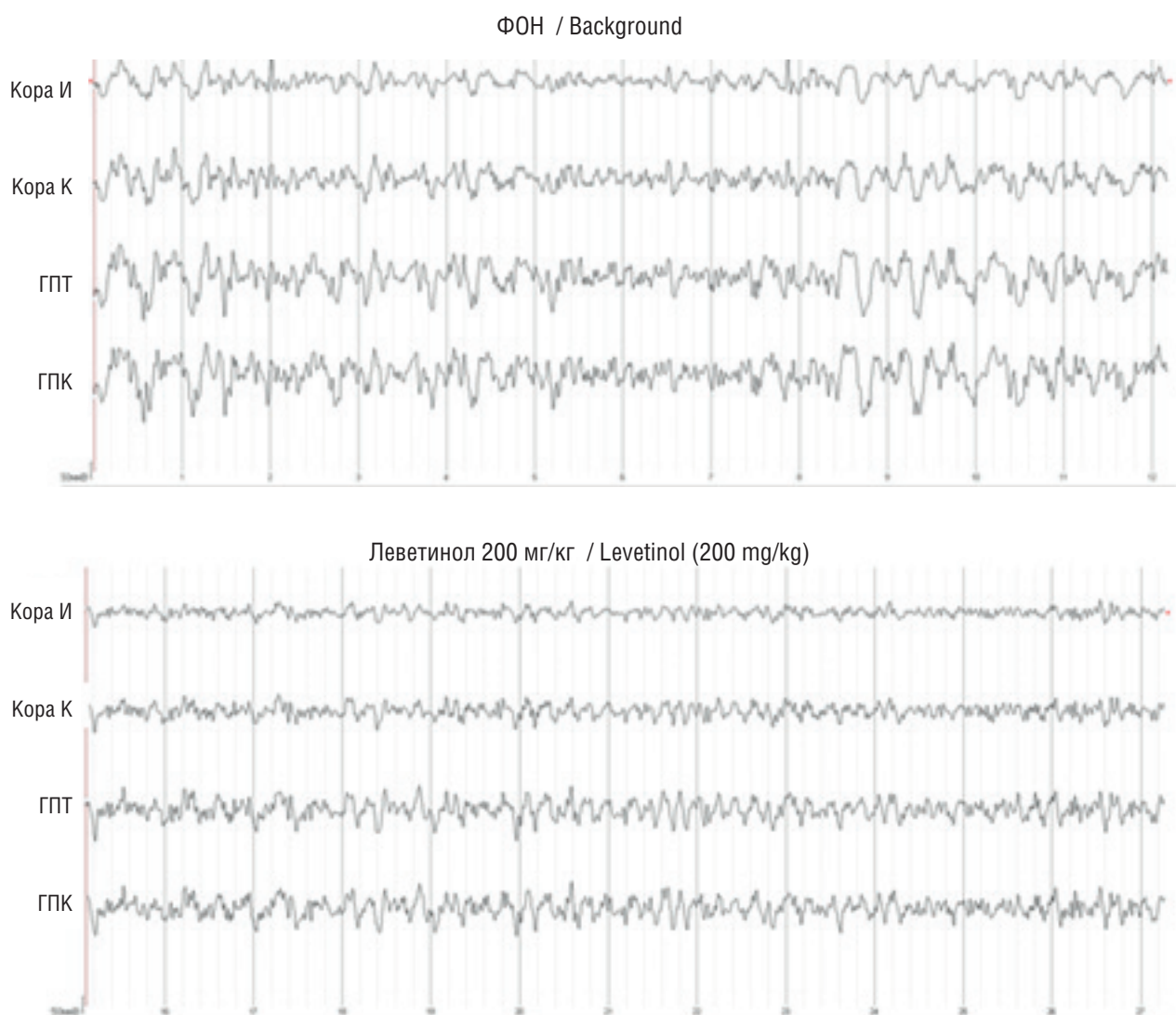


**Рисунок 7.** Влияние Леветинола (200 мг/кг) на число и продолжительность судорожных разрядов в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на 2-й стадии формирования эпилептической системы.

\* Достоверность отличий значений относительно контроля при  $p \leq 0,05$  и \*\*  $p \leq 0,01$  (критерий Стьюдента); # тенденция к достоверности отличий при  $p \leq 0,1$  (критерий Стьюдента).

**Figure 7.** Effect of Levetinol (200 mg/kg) on the number and duration of epileptic discharges in the rat brain with a cobalt-induced epileptogenic focus, at the second stage of the epileptic system formation.

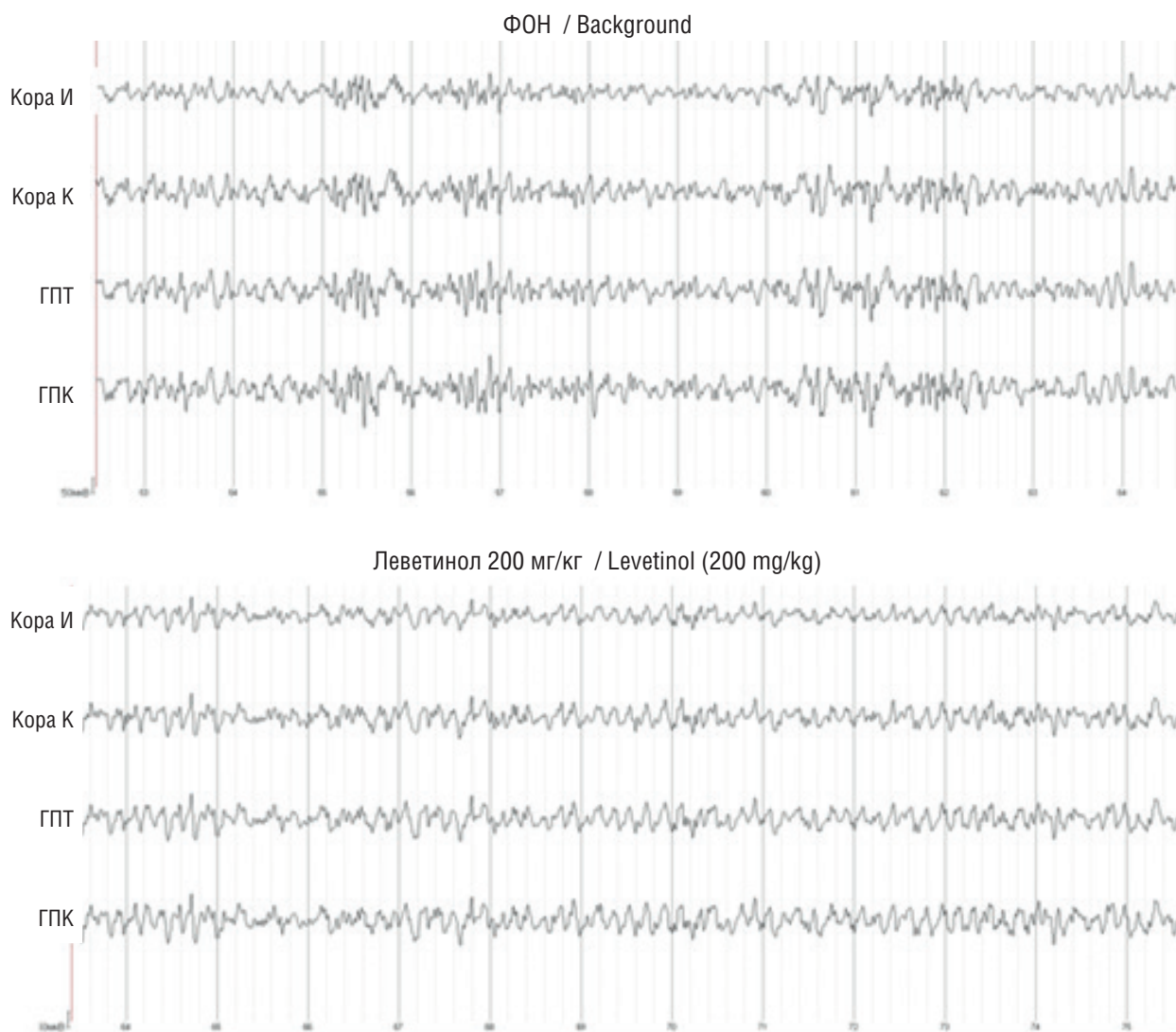
\* Significantly different from control at  $p \leq 0.05$  and \*\*  $p \leq 0.01$  (Student's test); # trend toward the significant difference at  $p \leq 0.1$  (Student's test).



**Рисунок 8.** Влияние Леветинола (200 мг/кг) на биоэлектрическую активность крыс на 1-й стадии развития эпилептической системы.

**Figure 8.** Effect of Levetinol (200 mg/kg) on the bioelectrical activity of rat brain at the first stage of the epileptic system formation.





**Рисунок 9.** Влияние Леветинола (200 мг/кг) на биоэлектрическую активность крыс на 2-й стадии развития эпилептической системы.

**Figure 9.** Effect of Levetinol (200 mg/kg) on the bioelectrical activity of rat brain at the second stage of the epileptic system formation.

На 2-й стадии развития ЭС с формированием доминантного очага в гиппокампе на фоне Леветинола (50 мг/кг) через 1 ч после его введения отмечалось значительное, по выраженности близкое к статистической достоверности ( $P \leq 0,06$ ) уменьшение числа разрядов в гиппокампе, при этом изменений в ипси-, контралатеральной коре и гипоталамусе не наблюдалось (см. рис. 3).

Через 1 ч после введения Леветинола в дозе 200 мг/кг на 1-й стадии формирования эпилептической системы наблюдалось снижение числа ( $p \leq 0,08$ ) и длительности разрядов ЭпА ( $p \leq 0,07$ ) в ипсилатеральной коре – доминантном первичном очаге. В остальных исследуемых структурах мозга значимых изменений выраженности ЭпА, вызванной аппликацией кобальта, не наблюдалось (рис. 6). Однако, так же как и в дозе 50 мг/кг, Леветинол в дозе

200 мг/кг вызывал появление тета-ритма в гиппокампе (рис. 8).

На 2-й стадии развития ЭС при введении Леветинола в дозе 200 мг/кг наблюдалось статистически достоверное снижение разрядов ЭпА и их длительности во всех исследуемых структурах мозга. Показано, что наиболее выраженный эффект выявлялся во вторичном доминантном очаге ЭпА – гиппокампе, где наблюдалось уменьшение числа разрядов в 1,9 раз, а их длительности – в 2,5 раза относительно контрольных значений (рис. 7). В остальных структурах подавление генерализованной пароксизмальной активности носило равнозначный характер и характеризовалось снижением числа эпилептических разрядов в 1,3-1,5 раз, а их продолжительности – в 1,8-2 раза. Как видно на рисунке 9, характер биоэлектрической активности мозга под влиянием препарата в дозе 200 мг/кг

значительно изменялся — снижалась генерализованная пароксизмальная активность как по количеству и продолжительности, так и по амплитуде, появлялся тета-ритм, характерный для нормы (рис. 9).

### Заключение

Установлено, что Леветинол в дозе 50 мг/кг (внутрибрюшинно) не оказывает эффекта на первичные и вторичные эпилептические очаги в ипси-, контралатеральной коре, гипоталамусе и гиппокампе на 1-й стадии (2-3-й день регистрации) развития ЭС. На 2-й стадии (5-6-й день регистрации) развития ЭС Леветинол в дозе 50 мг/кг способствует умеренному уменьшению числа разрядов в гиппокампе, не изменяя выраженности пароксизмальной активности в других структурах. При введении Леветинола в дозе 200 мг/кг животным с 1-й стадией развития ЭС наблюдается снижение (на уровне тенденции) как числа, так и продолжительности разрядов ЭпА в ипсилатеральной коре. Значительное подавление па-

роксизмальной активности во всех исследуемых структурах мозга крыс с кобальтовой эпилепсией наблюдается при введении Леветинола в дозе 200 мг/кг на 2-й стадии развития ЭС. При этом наибольшая выраженность противосудорожного эффекта проявляется в гиппокампе.

На фоне Леветинола, особенно в дозе 200 мг/кг, отмечается нормализация биоэлектрической активности в виде снижения дельта-активности и появления регулярного тета-ритма с преобладанием в гиппокампе, что является показателем нормы.

Таким образом, Леветинол ни в одной из исследуемых доз практически не влияет на 1-ю стадию развития ЭС, оказывая лишь слабое воздействие на первичный очаг пароксизмальной активности — ипсилатеральную кору. На 2-й стадии развития ЭС Леветинол в дозе 200 мг/кг значительно подавляет ЭпА, оказывая выраженное влияние на вторично генерализованные очаги эпилептиформной активности, с преимущественным воздействием на гиппокампе.

### Литература:

- De Smedt T., Raedt R., Vonck K., Boon P. Levetiracetam: part II, the clinical profile of a novel anticonvulsant drug. *CNS Drug Rev.* 2007; 13: 57-78.
- Gower A. J., Hirsch E., Boehrer A et al. Effects of Levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy. *Epilepsy Res.* 1995; 22 (3): 207-13.
- Klitgaard H., Matagne H., Gobert J., Wulfert E. Evidence for a unique profile of Levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 353: 191-206.
- Раевский К. С., Маликова Л. А., Калинин В. В. Нейронные и нейрохимические механизмы действия нового противосудорожного средства леветирацетам. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007; 70 (2): 70-74.
- Loscher W., Hönack D., Rundfeldt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant Levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998; 284 (2): 474-9.
- Mohanraj R., Parker P. G., Stephen L. J., Brodie M. J. Levetiracetam in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Seizure.* 2005; 14: 23-27.
- Palma E., Ragozzino D., Di Angelantonio S., Mascia A. et al. The antiepileptic drug levetiracetam stabilizes the human epileptic GABA<sub>A</sub> receptors upon repetitive activation. *Epilepsia.* 2007; 48: 1842-49.
- Rigo J. M., Hans G., Nguyen L., et al. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br J Pharmacol.* 2002; 136: 659-672.
- Wakita M., Kotani N., Kogure K., Akaike N. Inhibition of excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons by levetiracetam involves Zn<sup>2+</sup>-dependent GABA type A receptor-mediated presynaptic modulation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014; 348 (2): 246-59.
- Gillard M., Fuks B., Michel P., Vertongen P., Massingham R., Chatelain P. Binding characteristics of [3H]ucb 30889 to levetiracetam binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol.* 2003; 478: 1-910.1016.
- Gillard M., Chatelain P., Fuks B. Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein. *Eur J Pharmacol.* 2006; 536: 102-810.
- Lynch B. A., Lambeng N., Nocka K., Kensel-Hammes P. et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 9861-610.
- Rainer S., Volynski K. E., Walker M. C. Is Levetiracetam Different from Other Antiepileptic Drugs? Levetiracetam and its Cellular Mechanism of Action in Epilepsy Revisited. *Ther Adv Neurol Disord.* 2008; 1(1): 13-24.
- Stephen L. J., Kelly K., Parker P., Brodie M. J. Levetiracetam monotherapy-outcomes from an epilepsy clinic. *Seizure.* 2011; 20 (7): 554-7.
- Bialer M., Johannessen S. I., Levy R. H., Perucca E., Tomson T., White H. S. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Tenth Eilat Conference (EILAT X). *Epilepsy Res.* 2010; 92: 89-12.
- Angehagen M., Margineanu D. G., Ben-Menachem E., Rönnbäck L., Hansson E., Klitgaard H. Levetiracetam reduces caffeine-induced Ca<sup>2+</sup> transients and epileptiform potentials in hippocampal neurons. *Neuroreport.* 2003; 14: 471-475.
- Carunchio I., Pieri M., Ciotti M. T., Albo F., Zona C. Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia.* 2007; 48: 654-662.
- Cataldi M., Lariccia V., Secondo A., di Renzo G., Annunziato L. The antiepileptic drug levetiracetam decreases the inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> increase induced by ATP and bradykinin in PC12 cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 313: 720-730.
- Löscher W., Hönack D. Development of tolerance during chronic treatment of kindled rats with the novel antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia.* 2000; 41: 1499-1506.
- Zhang Z. J., Xing G. Q., Russell S., Obeng K., Post R. M. Unidirectional cross-tolerance from levetiracetam to carbamazepine in amygdala-kindled seizures. *Epilepsia.* 2003; 44 (12): 1487-93.
- Van Vliet E. A., van Schaik R., Edelbroek P. M. et al. Development of tolerance to levetiracetam in rats with chronic epilepsy. *Epilepsia.* 2008; 49 (7): 1151-9.
- Friedman D., French J. A. Effects of intermittent levetiracetam dosing in a patient with refractory daily seizures. *Neurology.* 2006 Feb 28; 66 (4): 590-1.
- Packer R. M. A., Nye G., Porter S. E., Volk H. A. Assessment into the usage of levetiracetam in a canine epilepsy clinic. *BMC Veterinary Research.* 2015; 11: 25.

24. Авакян Г.Н., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Маркина Н.В., Митрофанов А.А. Влияние карбамазепина на структурно функциональные связи в развитии эпилептической системы. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002; 2: 7-10.
25. Bregman F., Le Saux S., Trottier P., Chauvel L., Maurin Y. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenaline Ionophoresis and Adrenoceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex. *J. Neural Transmission*. 1985; 63: 109-118.
26. Voronina T.A., Stoiko M.I., Nerobkova L.N., Avakian G.N., Kraïneva V.A. Effect of

- phenytoin on neurotoxin homocysteine thiolactone-induced convulsions and epileptic status in rats with cobalt-induced epilepsy. *Eksp Klin Farmakol*. 2002; 65 (1): 15-8.
27. Walton N. Y., Treiman D. M. Efficacy of ACC-9653 (a phenytoin prodrug) in experimental status epilepticus in the rat. *Epilepsy Res*. 1990; 5 (2): 165-8.
28. Walton N. Y., Treiman D. M. Valproic acid treatment of experimental status epilepticus. *Epilepsy Res*. 1992; 12 (3): 199-205.
29. Walton N. Y., Jaing Q., Hyun B., Treiman D. M. Lamotrigine vs. phenytoin for

treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res*. 1996; 24 (1): 19-28.

30. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М. 2012; 1 (14): 235-250.
31. Буреш Дж., Петрань М., Захар Д. Электрофизиологические методы исследования в биологии. М. 1964; 551.

## References:

1. De Smedt T., Raedt R., Vonck K., Boon P. Levetiracetam: part II, the clinical profile of a novel anticonvulsant drug. *CNS Drug Rev*. 2007; 13: 57-78.
2. Gower A. J., Hirsch E., Boehrer A et al. Effects of Levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy. *Epilepsy Res*. 1995; 22 (3): 207-13.
3. Klitgaard H., Matagne H., Gobert J., Wulfert E. Evidence for a unique profile of Levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur. J. Pharmacol*. 1998; 353: 191-206.
4. Raevskii K. S., Malikova L. A., Kalinin V. V. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* (in Russian). 2007; 70 (2): 70-74.
5. Loscher W., Hönack D., Rundfeldt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant Levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1998; 284 (2): 474-9.
6. Mohanraj R., Parker P. G., Stephen L. J., Brodie M. J. Levetiracetam in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Seizure*. 2005; 14: 23-27.
7. Palma E., Ragozzino D., Di Angelantonio S., Mascia A. et al. The antiepileptic drug levetiracetam stabilizes the human epileptic GABAA receptors upon repetitive activation. *Epilepsia*. 2007; 48: 1842-49.
8. Rigo J. M., Hans G., Nguyen L., et al. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br J Pharmacol*. 2002; 136: 659-672.
9. Wakita M., Kotani N., Kogure K., Akaike N. Inhibition of excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons by levetiracetam involves Zn<sup>2+</sup>-dependent GABA type A receptor-mediated presynaptic modulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 348 (2): 246-59.
10. Gillard M., Fuks B., Michel P., Vertongen P., Massingham R., Chatelain P. Binding characteristics of [3H]ucb 30889 to levetiracetam binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 2003; 478: 1-910.1016.
11. Gillard M., Chatelain P., Fuks B. Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein. *Eur J Pharmacol*. 2006; 536: 102-810.
12. Lynch B. A., Lambeng N., Nocka K., Kensel-Hammes P. et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 9861-610.
13. Rainer S., Volynski K. E., Walker M. C. Is Levetiracetam Different from Other Antiepileptic Drugs? Levetiracetam and its Cellular Mechanism of Action in Epilepsy Revisited. *Ther Adv Neurol Disord*. 2008; 1(1): 13-24.
14. Stephen L. J., Kelly K., Parker P., Brodie M. J. Levetiracetam monotherapy-outcomes from an epilepsy clinic. *Seizure*. 2011; 20 (7): 554-7.
15. Bialer M., Johannessen S. I., Levy R. H., Perucca E., Tomson T., White H. S. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Tenth Eilat Conference (EILAT X). *Epilepsy Res*. 2010; 92: 89-12.
16. Angehagen M., Margineanu D. G., Ben-Menachem E., Rönnbäck L., Hansson E., Klitgaard H. Levetiracetam reduces caffeine-induced Ca<sup>2+</sup> transients and epileptiform potentials in hippocampal neurons. *Neuroreport*. 2003; 14: 471-475.
17. Carunchio I., Pieri M., Ciotti M. T., Albo F., Zona C. Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia*. 2007; 48: 654-662.
18. Cataldi M., Lariccia V., Secondo A., di Renzo G., Annunziato L. The antiepileptic drug levetiracetam decreases the inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> increase induced by ATP and bradykinin in PC12 cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005; 313: 720-730.
19. Löscher W., Hönack D. Development of tolerance during chronic treatment of kindled rats with the novel antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia*. 2000; 41: 1499-1506.
20. Zhang Z. J., Xing G. Q., Russell S., Obeng K., Post R. M. Unidirectional cross-tolerance from levetiracetam to carbamazepine in amygdala-kindled seizures. *Epilepsia*. 2003; 44 (12): 1487-93.
21. Van Vliet E. A., van Schaik R., Edelbroek P. M. et al. Development of tolerance to levetiracetam in rats with chronic epilepsy. *Epilepsia*. 2008; 49 (7): 1151-9.
22. Friedman D., French J. A. Effects of intermittent levetiracetam dosing in a patient with refractory daily seizures. *Neurology*. 2006 Feb 28; 66 (4): 590-1.
23. Packer R. M. A., Nye G., Porter S. E., Volk H. A. Assessment into the usage of levetiracetam in a canine epilepsy clinic. *BMC Veterinary Research*. 2015; 11: 25.
24. Avakyan G. N., Nerobkova L. N., Voronina T. A., Markina N. V., Mitrofanov A. A. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* (in Russian). 2002; 2: 7-10.
25. Bregman F., Le Saux S., Trottier P., Chauvel L., Maurin Y. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenaline Ionophoresis and Adrenoceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex. *J. Neural Transmission*. 1985; 63: 109-118.
26. Voronina T. A., Stoiko M. I., Nerobkova L. N., Avakian G. N., Kraïneva V. A. Effect of phenytoin on neurotoxin homocysteine thiolactone-induced convulsions and epileptic status in rats with cobalt-induced epilepsy. *Eksp Klin Farmakol* (in Russian). 2002; 65 (1): 15-8.
27. Walton N. Y., Treiman D. M. Efficacy of ACC-9653 (a phenytoin prodrug) in experimental status epilepticus in the rat. *Epilepsy Res*. 1990; 5 (2): 165-8.
28. Walton N. Y., Treiman D. M. Valproic acid treatment of experimental status epilepticus. *Epilepsy Res*. 1992; 12 (3): 199-205.
29. Walton N. Y., Jaing Q., Hyun B., Treiman D. M. Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res*. 1996; 24 (1): 19-28.
30. Voronina T. A., Nerobkova L. N. Methodical instructions for the study of anticonvulsant activity of pharmacological substances. A guide to preclinical drug research [Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu protivosudorozhnoi aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv (in Russian)]. Moscow. 2012; 1 (14): 235-250.
31. Buresh Dzh., Petran' M., Zakhar D. Electrophysiological methods of research in biology [Elektrofiziologicheskie metody issledovaniya v biologii (in Russian)]. Moscow. 1964; 551.

**Сведения об авторах:**

Литвинова Светлана Александровна – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова». Тел.: +7(495)601-24-14. E-mail: sa\_litvinova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9139-2334.

Воронина Татьяна Александровна – профессор, д.м.н., руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова». Тел.: +7(495)601-24-14. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Неробкова Любовь Николаевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова». Тел.: +7(495)601-24-14. E-mail: Ln\_Nerobkova@mail.ru.

Кутепова И. С. – аспирант ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова». Тел.: +7(495)601-24-14. E-mail: shatalovo.100@mail.ru.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. E-mail: avakyan\_georgy@mail.ru.

Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. E-mail: gavakyan@yandex.ru.

**About the authors:**

Litvinova Svetlana Aleksandrovna – PhD, Leading Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, RAS. Tel.: +7(495)601-24-14. E-mail: sa\_litvinova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9139-2334.

Voronina Tat'yana Aleksandrovna – MD, Professor & Head, Laboratory of Psychopharmacology, V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, RAS. Tel.: +7(495)601-24-14. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Nerobkova Lyubov' Nikolaevna – PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Psychopharmacology, V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, RAS. Tel.: +7(495)601-24-14. E-mail: Ln\_Nerobkova@mail.ru.

Kutepova I. S. – MSc student, V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, RAS. Tel.: +7(495)601-24-14. E-mail: shatalovo.100@mail.ru.

Avakyan Georgiy Gagikovich – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: avakyan\_georgy@mail.ru.

Avakyan Gagik Norairovich – MD, PhD, Honored Scientist of Russia, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, Russia, 117997. E-mail: gavakyan@yandex.ru.