

Генетические факторы риска развития поведенческих нежелательных реакций у пациентов с эпилепсией, принимающих леветирацетам

Усольцева А.А.¹, Дмитренко Д.В.¹, Зобова С.Н.^{1,2}, Бочанова Е.Н.¹, Шнайдер Н.А.^{1,3}

¹ФГБОУ «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ²ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
¹660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г; ³192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Леветирацетам (ЛЕВ) является эффективным противоэпилептическим препаратом (ПЭП). Тем не менее поведенческие нежелательные реакции (НР), такие как агрессия, раздражительность, гипервозбудимость и тревога, встречаются почти в 30% случаев при его применении. Исследования последних лет показывают, что к возникновению ЛЕВ-индуцированных НР могут predispose личностные особенности пациента.

Цель исследования – установить генетические факторы риска развития поведенческих НР при приеме ЛЕВ у пациентов с эпилепсией.

Пациенты и методы. Однонуклеотидные варианты (ОНВ) были выбраны в соответствии с их значимостью для развития импульсивности и агрессии. На первом этапе исследования проведено изучение дозозависимого эффекта развития поведенческих НР у 179 пациентов с эпилепсией, принимающих ЛЕВ, которые были разделены на четыре группы в зависимости от возраста и наличия НР. На втором этапе выполнено молекулярно-генетическое исследование носительства ОНВ rs1800497 гена DRD2 (DRD2/ANKK1 Taq1A), rs4680 гена COMT, rs161115 гена DBH.

Результаты и обсуждение. Статистически значимых различий в суточной дозе ЛЕВ в группах с НР и без НР у пациентов детского возраста (696,1 и 500,0 мг/сут соответственно; $p=0,087$) и у взрослых больных (750,9 и 750,9 мг/сут соответственно; $p=0,13$) не выявлено. Аналогичные данные были получены для концентрации ЛЕВ в крови у детей (31,6 и 27,3 мкг/мл; $p=0,12$) и взрослых (23,1 и 17,6 мкг/мл соответственно; $p=0,12$). Показана статистически значимая ассоциация носительства гетерозиготного генотипа СТ ОНВ rs161115 с частотой развития как поведенческих НР ($p=0,042$; отношение шансов, ОШ 3,38; 95% доверительный интервал, ДИ 1,25–9,14), так и НР со стороны ЦНС в целом ($p=0,036$; ОШ 3,29; 95% ДИ 1,29–8,44). Зарегистрированы более высокие показатели импульсивности у носителей генотипов СТ + ТТ ОНВ rs1800497 ($p<0,05$) и rs161115 ($p<0,01$) по сравнению с носителями генотипа СС. В отношении ОНВ rs4680 гена COMT статистически значимых межгрупповых различий не получено.

Заключение. Дозозависимый эффект развития поведенческих НР у пациентов детского возраста и взрослых больных, принимающих ЛЕВ, отсутствует. Повышенная импульсивность у пациентов с эпилепсией, принимающих ЛЕВ, ассоциирована с носительством ОНВ rs1800497 и rs161115.

Поведенческие НР связаны с ОНВ rs161115 гена DBH, который может быть рассмотрен в качестве одного из потенциальных генетических предикторов развития поведенческих НР и импульсивности при приеме ЛЕВ.

Ключевые слова: леветирацетам; эпилепсия; фармакогенетика; агрессивность; импульсивность; DRD2; DBH; COMT.

Контакты: Диана Викторовна Дмитренко; mart2802@yandex.ru

Для ссылки: Усольцева АА, Дмитренко ДВ, Зобова СН и др. Генетические факторы риска развития поведенческих нежелательных реакций у пациентов с эпилепсией, принимающих леветирацетам. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):68–76.

Genetic risk factors for behavioral adverse reactions in epileptic patients taking levetiracetam

Usoltseva A.A.¹, Dmitrenko D.V.¹, Zobova S.N.^{1,2}, Bochanova E.N.¹, Shnayder N.A.^{1,3}

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ²Research Institute of Medical Problems of the North (Separate Subdivision), Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences», Krasnoyarsk, Russia; ³V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022; ²3, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022;

³3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019

Levetiracetam (LEV) is an effective antiepileptic drug. Nevertheless, when the drug is used, its behavioral adverse drug reactions (ADRs), such as aggressivity, irritability, hyperexcitability, and anxiety, occur in almost 30% of cases. Recent studies show that personality traits can predispose to LEV-induced ARs.

Objective: to establish genetic risk factors for behavioral ADRs in epileptic patients taking LEV.

Patients and methods. Single nucleotide variants (SNVs) were chosen according to their importance for the development of impulsivity and aggressivity. At Stage 1, the dose-dependent effect of LEV, which was responsible for behavioral ADRs, was studied in 179 epileptic patients taking this drug, who were divided into four groups according to age and the presence of ADRs.

Molecular genetic testing of SNVs *DRD2* rs1800497 (*DRD2/ANKK1* Taq1A), *COMT* rs4680, and *DBH* rs161115 was done at Stage 2.

Results and discussion. The ADR and non-ADR groups showed no statistically significant differences in the daily dose of LEV in both children (696.1 and 500.0 mg/day, respectively; $p=0.087$) and adults (750.9 and 750.9 mg/day, respectively; $p=0.13$). The similar data were obtained for blood LEV concentrations in children (31.6 and 27.3 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.12$) and in adults (23.1 and 17.6 $\mu\text{g/ml}$, respectively; $p=0.12$). There was a statistically significant association between the carriage of the heterozygous CT genotype of SNV rs161115 and the rate of both behavioral (OR, 3.38; 95% CI, 1.25–9.14; $p=0.042$) and CNS ADRs in general (OR, 3.29; 95% CI, 1.29–8.44; $p=0.036$). Higher impulsivity values were recorded in the carriers of the CT + TT genotypes of SNV rs1800497 ($p<0.05$) and rs161115 ($p<0.01$) compared with those of the CC genotype. No statistically significant intergroup differences were obtained for SNV *COMP* rs4680.

Conclusion. The dose-dependent effect of behavioral ADRs is absent in both pediatric and adult patients taking LEV. Increased impulsiveness in epileptic patients taking LEV is associated with the carriage of SNV rs1800497 and rs161115.

The LEV-induced behavioral ADRs are related to SNV *DBH* rs161115 that can be considered as one of the potential genetic predictors for behavioral ADRs and impulsivity.

Keywords: levetiracetam; epilepsy; pharmacogenetics; aggressivity; impulsivity; *DRD2*; *DBH*; *COMT*.

Contact: Diana Viktorovna Dmitrenko; mart2802@yandex.ru

For reference: Usoltseva AA, Dmitrenko DV, Zobova SN, et al. Genetic risk factors for behavioral adverse reactions in epileptic patients taking levetiracetam. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):68–76.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-68-76

Левитирацетам (ЛЕВ) относится ко второй генерации противоэпилептических препаратов (ПЭП) и обладает широким спектром терапевтической эффективности [1, 2]. ЛЕВ – (S)- α -этил-2-оксо-1-пирролидинацетамид, напоминающий по структуре пирацетам, не связывается с белками-переносчиками, характеризуется благоприятным фармакокинетическим профилем, несущественным лекарственным взаимодействием и низкой частотой серьезных побочных эффектов при их редкости в целом [2, 3]. Вместе с тем показано, что более чем у 30% пациентов назначение ЛЕВ индуцирует возникновение поведенческих нежелательных реакций (НР), как благоприятных (энергетический подъем и усиление когнитивных функций), так и негативных (раздражительность, агрессия, ажитация, гнев, тревога, апатия, враждебность и др.). Именно развитие поведенческих НР зачастую является причиной отмены ЛЕВ, несмотря на его несомненную эффективность в отношении эпилептических приступов.

Ранее нами была показана высокая частота развития НР (36,91%) на фоне приема ЛЕВ, особенно НР со стороны психоэмоциональной сферы (агрессивность, депрессия, гипервозбудимость) – 20% и аггравации эпилептических припадков – 15,44% [4, 5], что и побудило нас к проведению настоящего исследования.

Поиск клинических и генетических предикторов формирования ЛЕВ-индуцированных НР с позиций персонализированной медицины – актуальная задача современной неврологии. Основываясь на данных зарубежной литературы, демонстрирующих взаимосвязь носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, вовлеченных в патофизиологические механизмы формирования агрессивного поведения, с возникновением ЛЕВ-индуцированных поведенческих НР в европейской популяции [1], мы предприняли поиск генетических маркеров развития поведенческих НР у больных эпилепсией, проживающих в Сибирском федеральном округе.

Анализ данных литературы показал, что импульсивные и склонные к агрессии пациенты более предрасположены к появлению НР в ответ на прием ЛЕВ [1]. Согласно современной классификации, агрессия как комплексный поведенческий фенотип подразделяется на инструментально-проактивную и реактивно-импульсивную. При этом если инструментально-проактивная агрессия направлена на достижение определенной цели и характеризуется отсутствием эмпатии и чувства вины, то реактивно-импульсивный фенотип, свойственный ЛЕВ-индуцированным поведенческим НР, развивается в результате утраты тормозного самоконтроля, призванного подавлять вспышки гнева [6]. Молекулярно-генетической основой формирования данного типа агрессии являются особенности функционирования ферментов, вовлеченных в регуляцию синаптической активности нейротрансмиттера дофамина: дофамин- β -гидроксилазы (Dopamine beta-hydroxylase – ДВН, монооксигеназы, конвертирующей дофамин в норэпинефрин) и катехол-о-метилтрансферазы (Catechol-O-methyl transferase, СОМТ) осуществляющей деградацию дофамина посредством о-метилирования [1, 7]. Степень выраженности эффектов дофамина зависит также от количества и чувствительности пре- и постсинаптических дофаминовых D_2 -рецепторов, что, в свою очередь, определяется уровнем экспрессии кодирующего их гена *DRD2*. Показано, что изменения на уровне дофаминовых D_2 -рецепторов обнаруживаются при расстройствах, характеризующихся импульсивностью и реактивно-импульсивной агрессией: синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), различные формы зависимости, включая патологическое влечение к азартным играм [1, 8]. Таким образом, в нашем исследовании наибольший интерес представляли ОНВ, ассоциированные с изменением эффектов дофамина: rs161115 гена *DBH*, кодирующего ДВН, rs4680 гена *COMT*, кодирующего СОМТ, и rs1800497, известный как *DRD2/ANKK1* Taq1A полимор-

физм гена *DRD2*, кодирующего D₂-дофаминовые рецепторы, ассоциированный с уменьшением сайтов связывания дофамина в стриатуме [9].

Цель исследования — установить генетические факторы риска развития поведенческих НР при приеме ЛЕВ у пациентов с эпилепсией.

Пациенты и методы. Работа выполнена в рамках комплексной темы научных исследований «Менеджмент орфанных заболеваний нервной системы» (руководитель — д.м.н. Дмитренко Д.В.). Исследование одобрено этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого), спланировано и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Включение пациентов в настоящее исследование осуществлялось после подписания ими или их законными представителями добровольного информированного согласия. Общая выборка состояла из 179 пациентов с эпилепсией, принимающих ЛЕВ, жителей Сибирского федерального округа европейского происхождения.

Изучение концентрации ЛЕВ в крови проведено методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Референсные значения концентрации ЛЕВ — 10–35 мкг/мл. Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе межкандидатской лаборатории медицинской генетики кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Пациенты самостоятельно оценивали частоту и тяжесть НР со стороны ЦНС, связанных с приемом ЛЕВ, по аналоговой 5-балльной шкале: нет — 1 балл, крайне редко — 2 балла, редко — 3 балла, часто — 4 балла, постоянно — 5 баллов.

Нейропсихологическое исследование проводили с помощью аналоговой шкалы физического самочувствия, активности и настроения, шкалы импульсивности Барратта (Barratt Impulsiveness Scale, BIS-11), шкалы дневной сонливости Эпворта.

В исследовании частоты носительства ОНВ rs1800497 (Taq1A или 32806C>T) гена *DRD2*, rs4680 (Val158Met) гена *COMT*, rs1611115 (-1021C/T) гена *DBH* включено 99 пациентов, принимающих ЛЕВ.

Геномную ДНК из периферической крови выделяли сорбционным методом с использованием набора «ДНК-Сорб-В» (103-20, «АмплиПрайм», Россия) согласно инструкции производителя. Определение носительства ОНВ rs1800497 гена *DRD2*, rs4680 гена *COMT*, rs1611115 гена *DBH* осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на аппарате Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science, Австралия) с применением технологии TaqMan и флюоресцентных зондов (Applied Biosystems, США). В состав буфера входила 2,5-кратная реакционная смесь, адаптированная для ПЦР-РВ, 25 мМ MgCl₂, ddH₂O (M-428, «Синтол», Россия). Амплификация была выполнена в объеме 25 мкл, содержащем 100–150 нг ДНК, по следующему протоколу: 95 °С — 10 мин; 92 °С — 15 с, 60 °С — 90 с (50 циклов). В каждый эксперимент включали отрицательный контроль, в котором ДНК-матрицу заменяли дистиллированной водой.

Статистический анализ проводили с помощью пакетов прикладных программ SPSS Statistics (версия 22.0) и онлайн-калькулятора «Ген Эксперт» (http://gen-exp.ru/calculator_or.php). Значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическим критериям Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (РХВ). При попарном сравнении частот аллелей и генотипов использовали критерий χ^2 . Риск развития поведенческих НР оценивали как отношение шансов (ОШ; 95% доверительный интервал, ДИ). Если количество наблюдений в ячейке произвольной сопряженной таблицы было <5, использовали точный критерий Фишера. При сравнении частот носительства аллелей исследуемых ОНВ с частотами в европейской популяции применяли данные, доступные по электронному адресу <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/PRJEB6930>.

На первом этапе проведено исследование дозозависимого механизма развития поведенческих НР при приеме ЛЕВ (тип А НР). В исследование включено 179 пациентов с эпилепсией, принимающих ЛЕВ. Основные характеристики поведенческих НР представлены в табл. 1. По 5-балльной аналоговой шкале пациенты наиболее часто отмечали развитие следующих НР: сонливость, нервозность, тревожность и раздражительность, что в основном встречается при реактивно-импульсивной агрессии (рис. 1) [6].

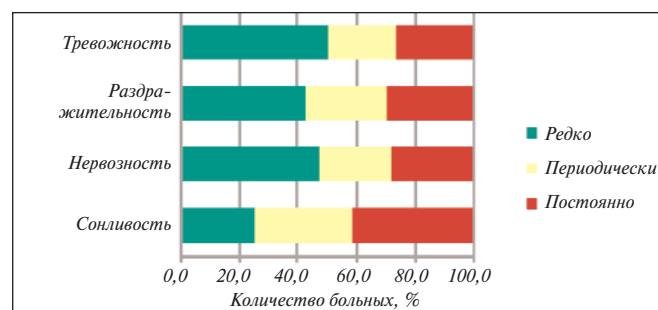


Рис. 1. Оценка пациентами ЛЕВ-индуцированных НР со стороны ЦНС по 5-балльной аналоговой шкале

В зависимости от наличия НР со стороны ЦНС (сонливость, головокружение, гиперактивность, агрессия, раздражительность, эмоциональная лабильность, заторможенность, тревога, ухудшение памяти, головная боль, снижение работоспособности, аггравация эпилептических приступов, галлюцинации) пациенты были разделены на четыре группы: группа 1 — 19 (51,4%) детей с ЛЕВ-индуцированными НР; группа 2 — 18 (48,5%) детей без НР; группа 3 — 48 (33,8%) взрослых пациентов с ЛЕВ-индуцированными НР; группа 4 — 94 (76,2%) взрослых пациента без НР. Группы пациентов детского (<18 лет) и взрослого (>18 лет) возраста были сопоставимы по возрасту, форме эпилепсии, количеству и типу принимаемых в комбинации ПЭП. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Пациенты группы 1 принимали ЛЕВ в суточной дозе 696,1 [250; 1500] мг/сут, группы 2 — 500,0 [125; 1000] мг/сут ($p=0,087$; рис. 2, а). Концентрация ЛЕВ в крови у пациентов группы 1 составила 31,6 мкг/мл, группы 2 — 27,3 мкг/мл ($p=0,12$; рис. 2, б). Пациенты группы 3 получали ЛЕВ в суточной дозе 750,9 [125; 3000] мг/сут, группы 4 — 750,9 [125; 3000] мг/сут ($p=0,13$; рис. 2, в). Концентрация ЛЕВ в крови

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов на первом этапе исследования

Показатель	Всего больных	Группа больных					
		1	2	3	4		
Число наблюдений, n	179	19	37	18	48	142	94
Пол, n (%):							
мужской	64 (35,7)	12 (63,1)	7 (38,9)	7 (38,9)	14 (29,2)	31 (33,3)	31 (33,3)
женский	115 (64,3)	7 (36,9)	11 (61,1)	11 (61,1)	34 (70,8)	63 (67,7)	63 (67,7)
Возраст, годы, Me	27 [4; 71]	9 [5; 16]	10 [5; 17]	10 [5; 17]	29 [21; 51]	29 [18; 71]	29 [18; 71]
Форма эпилепсии:							
фокальная	47 (26,3)	2 (10,5)	2 (11,1)	2 (11,1)	10 (20,8)	33 (35,1)	33 (35,1)
генерализованная	92 (51,4)	12 (63,1)	14 (77,8)	14 (77,8)	20 (41,7)	48 (51,1)	48 (51,1)
комбинированная	35 (19,5)		2 (11,1)	2 (11,1)	19 (39,6)	13 (13,8)	13 (13,8)
неуточненная	5 (2,8)	5 (26,8)					
Монотерапия ЛЕВ	115 (64,2)	13 (68,4)	13 (72,2)	13 (72,2)	34 (70,8)	54 (57,4)	54 (57,4)
Политерапия ЛЕВ	64 (35,8)	6 (31,6)	5 (27,8)	5 (27,8)	14 (29,2)	40 (42,6)	40 (42,6)
ЛЕВ + ВК	40 (62,5)	5 (83,3)	4 (100,0)	4 (100,0)	6 (42,9)	25 (62,5)	25 (62,5)
ЛЕВ + КБМ	4 (6,2)				2 (14,3)	2 (5,0)	2 (5,0)
ЛЕВ + ЛМТ	10 (14,1%)				3 (21,4)	7 (17,5)	7 (17,5)
ЛЕВ + ТПМ	4 (6,2)	1 (16,7)			2 (14,3)	1 (2,5)	1 (2,5)
ЛЕВ + ОКЗ	3 (4,7)				3 (7,1)		
ЛЕВ + ЛКС	3 (4,7)				1 (7,1)	2 (5,0)	2 (5,0)
Суточная доза ЛЕВ, мг/сут, M±SD	717,9±41,3	696,1±54,2	500,0±85,2	500,0±85,2	750,9±87,3	750,9±39,7	750,9±39,7
Концентрация ЛЕВ, мкг/мл, M±SD	22,3±1,7	31,6±6,9	27,3±3,6	27,3±3,6	23,1±1,8	17,6±1,7	17,6±1,7

Примечание. ВК – вальпроевая кислота; КБМ – карбамазепин; ЛМТ – ламотридин; ТПМ – топирамат; ОКЗ – окскарбазепин; ЛКС – лакосамид. $p > 0,05$ – для всех показателей при сопоставлении групп 1 и 2 и групп 3 и 4.

у пациентов группы 3 достигала 23,1 мкг/мл, группы 4 – 17,6 мкг/мл ($p=0,12$; рис. 2, з). Статистически значимых различий в суточной дозе и концентрации ЛЕВ в крови у пациентов детского и взрослого возраста в группах с НР и без НР не выявлено. Таким образом, дозозависимый эффект развития поведенческих ЛЕВ-индуцированных НР у пациентов детского и взрослого возраста отсутствовал.

На *втором этапе* было проведено молекулярно-генетическое исследование у 99 пациентов с эпилепсией, принимающих ЛЕВ. Пациенты были разделены на две группы. В группу 1 вошли больные без НР со стороны ЦНС, в группу 2 – пациенты с ЛЕВ-индуцированными НР со стороны ЦНС. В дальнейшем было выделено еще две группы пациентов в зависимости от наличия или отсутствия поведенческих НР (агрессия, гиперактивность, раздражительность, тревога): группа 3 – больные без поведенческих НР; группа 4 – пациенты с поведенческими НР на фоне приема ЛЕВ.

Пациенты группы 1 принимали ЛЕВ в суточной дозе 738,6 [250; 1500] мг/сут, группы 2 – 519,8 [125; 1000] мг/сут ($p=0,35$; рис. 3, а). Концентрация ЛЕВ в крови у пациентов группы 1 составила 37,5 мкг/мл, группы 2 – 29,1 мкг/мл ($p=0,3$; рис. 3, б). Пациенты группы 3 получали ЛЕВ в суточной дозе 756,4 [125; 3000] мг/сут, группы 4 – 734,4 [125; 3000] мг/сут ($p=0,82$; рис. 3, в). Концентрация ЛЕВ в крови

у пациентов группы 3 достигала 19,9 мкг/мл, группы 4 – 18,4 мкг/мл ($p=0,49$; рис. 3, з). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, форме эпилепсии, количеству и типу принимаемых в комбинации ПЭП.

Результаты исследования

Исследование частоты носительства ОНВ rs161115 гена DBH. Анализ распределения частот генотипов ОНВ rs161115 гена *DBH* выявил соответствие РХВ в группе с поведенческими НР, а также в общей выборке пациентов, принимающих ЛЕВ ($n=99$). В группе контроля (пациенты без НР) соответствия РХВ не установлено (табл. 2). Частота носительства низкопродуктивного аллеля Т (18,2%), ассоциированного со снижением активности DBH и увеличением концентрации дофамина, в общей выборке пациентов не отличалась от таковой в европейской популяции (21,0%; $p=0,48$).

Согласно общей модели, описывающей характер наследования мультифакторных заболеваний, отмечалась статистически значимая ассоциация носительства гетерозиготного генотипа СТ с частотой развития как поведенческих НР ($p=0,048$ по критерию χ^2 ; $p=0,042$ по точному критерию Фишера; ОШ 3,38; 95% ДИ 1,25–9,14), так и НР со стороны ЦНС в целом ($p=0,04$ по критерию χ^2 ; $p=0,036$ по точному критерию Фишера; ОШ 3,29; 95% ДИ 1,29–8,44).

Исследование частоты носительства ОНВ rs1800497 гена DRD2. При анализе распределения частот генотипов ОНВ rs1800497 гена DRD2 было выявлено соответствие РХВ как в группе с поведенческими НР, так и в группе контроля (см. табл. 2). Устойчивое РХВ наблюдалось и в выборке, включающей всех пациентов с НР со стороны ЦНС, что позволяет применить мультипликативную модель наследования во всех группах сравнения. Следует отметить, что частота низкопродуктирующего аллеля Т у пациентов с эпилепсией (12,8%) статистически значимо не отличалась от данных в европейской популяции (18,8%; $p=0,12$).

При сравнении частот носительства как аллелей, так и генотипов ОНВ гена DRD2 у пациентов с НР со стороны ЦНС, в том числе поведенческими, и группы контроля значимых межгрупповых различий не обнаружено (табл. 3).

Распределение частот носительства генотипов ОНВ rs4680 гена COMT удовлетворяло РХВ во всех группах сравнения (см. табл. 3). Частота носительства аллеля А (54,5%) в выборке пациентов с эпилепсией ($n=99$), ассоциированного со снижением активности COMT и увеличением концентрации дофамина, соответствовала популяционным значениям для европейцев (50,0%; $p=0,36$).

Основываясь на данных литературы о преимущественном влиянии генотипа GG, ассоциированного с повышенной активностью COMT и ускоренным метаболизмом дофамина, на развитие поведенческих НР у мужчин [1], была предпринята гендерная стратификация. Однако ни у мужчин, ни у женщин не выявлено связи носительства аллелей и генотипов ОНВ rs4680 гена COMT с развитием поведенческих НР.

Исследование ассоциации носительства ОНВ rs1800497 гена DRD2, rs4680 гена COMT и rs1611115 гена DBH с уровнем импульсивности. Анализ результатов тестирования по BIS-11, выявляющего склонность к импульсивному поведению, продемонстрировал статистически значимо более высокие показатели импульсивности у носителей генотипов СТ + ТТ rs1800497 гена DRD2 ($p<0,05$) и rs1611115 гена DBH ($p<0,01$) по сравнению с носителями генотипа СС. В отношении генотипов rs4680 гена COMT статистически значимых межгрупповых различий не выявлено (табл. 4).

Обсуждение. В настоящем исследовании была проведена проверка рабочей гипотезы, сформулированной на основе анализа данных литературы [1], об усилении вследствие приема ЛЕВ предсуществующих субклинических особенностей личности, выявляемых с помощью психологических тестов и генетически детерминированных но-

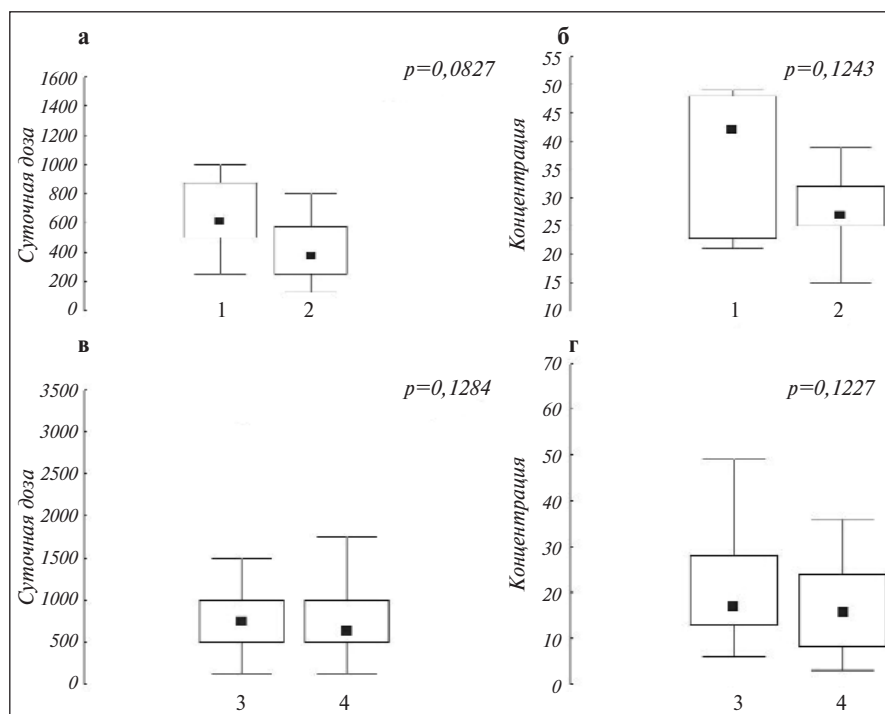


Рис. 2. Сравнение суточной дозы (в мг) и концентрация (в мкг/мл) ЛЕВ в сыворотке крови у пациентов на первом этапе исследования: а – суточная доза ЛЕВ у детей; б – концентрация ЛЕВ в сыворотке крови у детей; в – суточная доза ЛЕВ у взрослых пациентов; г – концентрация ЛЕВ в крови у взрослых пациентов. 1 – дети с НР со стороны ЦНС; 2 – дети без НР со стороны ЦНС; 3 – взрослые пациенты с НР со стороны ЦНС; 4 – взрослые пациенты без НР со стороны ЦНС

сительством ОНВ, ассоциированных с изменением эффектов дофамина.

Хотя количество дофаминергических нейронов, расположенных в 7 основных участках ЦНС (гипоталамус, черная субстанция среднего мозга, стриатум, вентральная область покрышки, прилежащее ядро перегородки – п. ассумбевс, префронтальная кора и спинной мозг), не превышает 1%, их роль в регуляции функций головного мозга очень велика. В зависимости от локализации дофаминергические нейроны тормозят выброс гормонов аденогипофиза, регулируют функцию экстрапиримидной системы, участвуют в реализации когнитивных процессов и гедоническом компоненте системы вознаграждения [10]. Активация метаболитных рецепторов дофамина лежит в основе синаптической пластичности в процессах обучения и памяти [11]. На основании антиконвульсивного действия неселективного агониста дофаминовых рецепторов апоморфина и обратного действия нейролептиков, являющихся D₁/D₂-антагонистами, высказывается предположение об антиэпилептической активности дофамина [12]. Показано, что антиэпилептической активностью обладают преимущественно D₂-рецепторы, а активация D₁-рецепторов оказывает противоположный эффект [13].

Известно, что местом сосредоточения центров, регулирующих эмоции, является лимбическая система, включающая гиппокамп, гипоталамус, миндалевидный комплекс, прилежащее ядро и поясную извилину [10], а эмоциональный компонент агрессии находится под управлением серо-

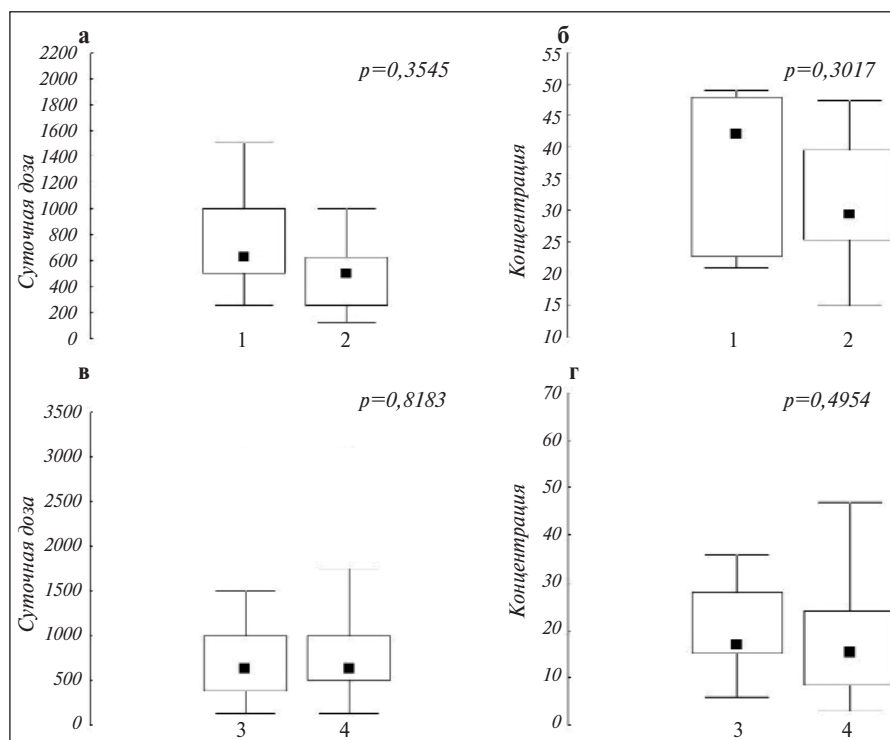


Рис. 3. Сравнение суточной дозы (в мг) и концентрации (в мкг/мл) ЛЕВ в сыворотке крови у пациентов на втором этапе исследования: а – суточная доза ЛЕВ у пациентов с ЛЕВ-индуцированными НР со стороны ЦНС и без НР; б – концентрация ЛЕВ в сыворотке крови у пациентов с ЛЕВ-индуцированными НР со стороны ЦНС и без НР; в – суточная доза ЛЕВ у пациентов с поведенческими НР на фоне приема ЛЕВ и без НР; г – концентрация ЛЕВ у пациентов с поведенческими НР на фоне приема ЛЕВ и без НР. 1 – пациенты без НР со стороны ЦНС; 2 – пациенты с ЛЕВ-индуцированными НР со стороны ЦНС; 3 – пациенты без поведенческих НР; 4 – пациенты с поведенческими НР на фоне приема ЛЕВ

тонин-, дофамин-, норадреналин-, глутамат- и ГАМК¹-ергических стимулов [12]. Вместе с тем сведения о роли дофа-

мина в модуляции агрессивного поведения разноречивы, что может быть обусловлено как попытками перенесения на человека результатов, полученных на животных моделях, так и отсутствием в ряде исследований контрольных выборок здоровых индивидов. Показано, что уровень гомованилиновой кислоты (конечного метаболита дофамина) в цереброспинальной жидкости у правонарушителей, проявляющих реактивно-импульсивную агрессию и имеющих антисоциальное расстройство личности, ниже, чем у преступников с неимпульсивной агрессией и параноидальным или пассивно-агрессивным расстройством [12]. Предполагается, что избыточное выделение дофамина, возникающее при активации D₁-рецепторов, может приводить к агрессии, так как у мышей дефицит моноаминоксидазы (МАО) способствует формированию агрессивного поведения [8].

Процесс эпилептогенеза сопровождается многочисленными изменениями в дофаминергической системе. На животных моделях эпилепсии было продемонстрировано повышение концентрации внеклеточного дофамина в гиппокампе во время приступов, тогда как в интериктальном периоде уровень дофамина был ниже, чем в группе контроля. У лиц, страдающих эпилепсией, концентрация дофамина была значимо снижена как в ткани амигдалы, так и в области эпилептического фокуса. Показано уменьшение уровня дофамина и гомованилиновой кис-

Таблица 2. Частота носительства ОНВ rs1611115 гена DBN

Генотип	Количество пациентов, n (%)			p	ОШ	95% ДИ
	без НР (n=69), 1	с НР со стороны ЦНС с поведенческими НР (n= 25), 2	итого (n=30), 3			
СС*	52 (75,4)	13 (52,0)	16 (53,3)	$\chi^2_{1,2}=6,11$ $p^{1,2}=0,048$	0,35 ^{1,2} 0,37 ^{1,4}	0,14–0,92 ^{1,2} 0,15–0,92 ^{1,4}
СТ*	13 (18,8)	11 (44,0)	13 (43,3)	$\chi^2_{1,4}=6,5$ $p^{1,4}=0,04$	3,38 ^{1,2} 3,29 ^{1,4}	1,25–9,14 ^{1,2} 1,29–8,44 ^{1,4}
ТТ	4 (5,8)	1 (4,0)	1 (3,3)		0,68 ^{1,2} 0,56 ^{1,4}	0,07–6,37 ^{1,2} 0,06–5,24 ^{1,4}
Соответствие РХВ	Отсутствует $\chi^2=5,02$; p=0,03	Устойчивое $\chi^2=0,51$; p=0,47	Устойчивое $\chi^2=0,73$; p=0,39	Слабое $\chi^2=1,36$; p=0,24	Отсутствует p<0,05; слабое p<0,3;	экспериментальные данные хорошо удовлетворяют РХВ 0,3<p<0,95

*Здесь и в табл. 3: различия статистически значимы (p<0,05).

¹ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

Таблица 3. Частота носительства ОНВ rs1800497 гена DRD2 и rs4680 гена COMT

Генотип	Количество пациентов, n (%)				p	ОШ	95% ДИ
	без НР (n=62), 1	с НР со стороны ЦНС с поведенческими НР (n= 24), 2		всего (n=90), 4			
Частота носительства ОНВ rs1800497 гена DRD2							
CC	48 (77,4)	18 (75,0)	22 (78,6)	70 (77,8)	χ^2 ^{1,2} =0,08 p ^{1,2} =0,96	0,88 ^{1,2} 1,07 ^{1,4}	0,29–2,63 ^{1,2} 0,36–3,15 ^{1,4}
CT	12 (19,4)	5 (20,8)	5 (17,8)	17 (18,9)	χ^2 ^{1,4} =0,03 p ^{1,4} =0,98	1,10 ^{1,2} 0,91 ^{1,4}	0,34–3,53 ^{1,2} 0,29–2,87 ^{1,4}
TT	2 (3,2)	1 (4,2)	1 (3,6)	3 (3,3)		1,30 ^{1,2} 1,11 ^{1,4}	0,11–15,09 ^{1,2} 0,10–12,79 ^{1,4}
Частота носительства ОНВ rs4680 гена COMT							
AA	20 (29,0)	6 (24,0)	7 (23,3)	27 (27,3)	χ^2 ^{1,2} =0,64 p ^{1,2} =0,73	0,77 ^{1,2} 0,75 ^{1,4}	0,27–2,22 ^{1,2} 0,28–2,01 ^{1,4}
AG	35 (50,7)	15 (60,0)	19 (63,3)	54 (54,5)	χ^2 ^{1,4} =1,41 p ^{1,4} =0,49	1,46 ^{1,2} 1,68 ^{1,4}	0,58–3,69 ^{1,2} 0,7–4,04 ^{1,4}
GG	14 (20,3)	4 (16,0)	4 (13,3)	18 (18,2)		0,75 ^{1,2} 0,60 ^{1,4}	0,22–2,53 ^{1,2} 0,18–2,02 ^{1,4}
Мужской пол							
AA	5 (22,7)	4 (33,3)	4 (28,6)	9 (25,0)	χ^2 ^{1,2} =0,45 p ^{1,2} =0,8	1,71 ^{1,2} 1,36 ^{1,4}	0,36–8,09 ^{1,2} 0,29–6,28 ^{1,4}
AG	15 (68,2)	7 (58,3)	9 (64,3)	24 (66,7)	χ^2 ^{1,4} =0,18 p ^{1,4} =0,92	0,65 ^{1,2} 0,84 ^{1,4}	0,15–2,80 ^{1,2} 0,20–3,46 ^{1,4}
GG	2 (9,1)	1 (8,3)	1 (7,1)	3 (8,3)		0,91 ^{1,2} 0,77 ^{1,4}	0,07–11,19 ^{1,2} 0,06–9,37 ^{1,4}
Женский пол							
AA	15 (31,9)	2 (15,4)	3 (18,8)	18 (28,6)	χ^2 ^{1,2} =1,79 p ^{1,2} =0,41	0,39 ^{1,2} 0,49 ^{1,4}	0,08–1,97 ^{1,2} 0,12–1,99 ^{1,4}
AG	20 (42,6)	8 (61,5)	10 (62,5)	30 (47,6)	χ^2 ^{1,4} =1,95 p ^{1,4} =0,38	2,16 ^{1,2} 2,25 ^{1,4}	0,61–7,60 ^{1,2} 0,7–7,22 ^{1,4}
GG	12 (25,5)	3 (23,1)	3 (18,8)	15 (23,8)		0,88 ^{1,2} 0,67 ^{1,4}	0,21–3,72 ^{1,2} 0,16–2,77 ^{1,4}

Таблица 4. Ассоциация носительства ОНВ rs1800497 гена DRD2, rs4680 гена COMT, rs1611115 гена DBH с уровнем импульсивности

Показатель	ОНВ								
	rs1800497 гена DRD2			rs4680 гена COMT			rs1611115 гена DBH		
	CC (n=51)	CT (n=8)	TT (n=2)	AA (n=14)	AG (n=31)	GG (n=18)	CC (n=46)	CT (n=15)	TT (n=2)
Уровень импульсивности, M±SD	62,7±1,7	70,6±4,8	76,5±9,7	64,8±2,82	63,4±1,6	63,1±3,8	62,5±1,6	66,9±2,6	71,0±6,9
	71,8±4,5						67,4±2,7		
p	<0,05			>0,05			<0,01		

лоты в области височной коры у пациентов с височной эпилепсией со склерозом гиппокампов, которое может быть объяснено как ингибирующим действием дофамина на пресинаптические D₂-ауторецепторы, регулирующие его высвобождение, так и ускоренным метаболизмом. В качестве возможных причин дефицита дофамина могут рассматриваться увеличение экспрессии MAO, а также нарушение его обратного захвата вследствие повышенной экспрессии дофаминовых транспортеров, позитивно коррелирующей с частотой эпилептических приступов [13].

И как гормон, и как нейромедиатор дофамин синтезируется из аминокислоты тирозина. В адренергических нейронах и хромоаффинных клетках надпочечников дофамин превращается в норадреналин с участием фермента DBH [10]. Носительство функционального, локализованного в промоторной области гена полиморфизма rs1611115 (-1021C/T) в гетеро- (СТ) и гомозиготном (ТТ) состоянии приводит к значительному снижению активности DBH и увеличению соотношения дофамин/норадреналин в сторону дофамина [7]. Имеются данные о том, что носительство

T-аллеля rs1611115 в китайской популяции ассоциировано со снижением способности к эмпатии [7], а у европейцев предопределяет такие особенности личности, как импульсивность и агрессия [14]. Исследования, проведенные в Национальном научном центре наркологии, показали, что у больных алкоголизмом с наследственной отягощенностью и высокопрогредиентным течением, а также неустойчивым типом личности выявляется более низкий уровень активности DBH в плазме крови, ассоциированный с носительством rs1611115 [15]. В нашем исследовании тестирование пациентов с эпилепсией с помощью BIS-11 выявило статистически значимое повышение уровня импульсивности у носителей генотипов СТ и ТТ ($p < 0,01$), что полностью подтверждено более частым формированием поведенческих НР на фоне приема ЛЕВ именно на фоне данного ОНВ, т. е. у лиц со сниженным метаболизмом дофамина ($p = 0,04$). Вместе с тем полученные результаты не согласуются с данными зарубежных исследований, включавших пациентов европейской популяции, согласно которым ЛЕВ-индуцированные поведенческие НР наблюдались значимо чаще у носителей генотипа СС, ассоциированного с более высокой активностью DBH [1].

В распаде дофамина также участвуют ферменты COMT, превращающие дофамин в 3-метокситирамин, и MAO-A и MAO-B, метаболизирующие дофамин до диgidроксифенилуксусной кислоты [10]. Носительство полиморфного аллеля А ОНВ rs4680 гена *COMT* приводит к замене в молекуле белка аминокислоты валин на метионин, что проявляется 4-кратным снижением активности фермента и увеличением концентрации дофамина. Носительство аллеля G, связанное с более высокой активностью COMT, в свою очередь, сопровождается снижением уровня дофамина, что, согласно данным литературы, ассоциировано с низкой болевой чувствительностью, повышенной стрессоустойчивостью, а также с большей склонностью к агрессии, импульсивности и развитию СДВГ [1]. В нашем исследовании носительство аллеля G ОНВ rs4680, характеризующееся снижением уровня дофамина в префронтальной коре, не сопровождалось статистически значимым повышением уровня импульсивности по данным BIS-11 ($p > 0,05$). Ассоциации с развитием ЛЕВ-индуцированных поведенческих НР как в общей выборке пациентов, так и после гендерной стратификации также не выявлено ($p > 0,05$).

Полиморфизм DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) гена *DRD2*, кодирующего протеин ANKK1 (ankyrin repeat and protein kinase domain-containing 1), приводит к снижению плотности D₂-рецептора в стриатуме и префронтальной коре на 30% [1, 16]. В ряде зарубежных работ показано, что носительство низкопродукующего аллеля Т ассоциировано с импульсивностью, склонностью к алкоголизму и табакокурению, агрессией, поведенческими расстройствами, а также с развитием ЛЕВ-индуцированных негативных пове-

денческих НР [1]. В нашем исследовании носительство генотипов СТ и ТТ сопровождалось статистически значимым повышением уровня импульсивности ($p < 0,05$), однако не вызывало развития как поведенческих НР, так и НР со стороны ЦНС в целом.

Каким же образом может осуществляться связь между ЛЕВ и дофаминергической системой? Одна из точек приложения антиконвульсивного действия ЛЕВ — лимбическая система и стриатум. Установлено, что ЛЕВ воздействует на кругооборот ГАМК в стриатуме; снижает гиппокампальный уровень таурина, низкоаффинного агониста ГАМКА-рецепторов [3]; за счет устранения Zn²⁺-индуцированной супрессии восстанавливает опосредованное ГАМКА-рецепторами пресинаптическое ингибирование, приводящее к уменьшению высвобождения глутамата в синаптическую щель и, как следствие, его возбуждающих эффектов [17]. Получены свидетельства того, что противоэпилептический и нейропротективный механизм действия ЛЕВ отчасти может быть объяснен сочетанным ингибирующим эффектом на инициируемое увеличением концентрации внутриклеточного Ca²⁺ высвобождение нейротрансмиттеров (в том числе дофамина) в ответ как на деполяризацию, так и на экстрацеллюлярный Ca²⁺ [18]. Описано модулирующее действие ЛЕВ на пресинаптические потенциалзависимые Ca²⁺-каналы N- и P/Q-типа, приводящее к снижению высвобождения глутамата в зубчатой извилине — области гиппокампа, регулирующей эпилептическую активность [3]. Другими важнейшими механизмами действия ЛЕВ являются связывание с высокой аффинностью синаптического везикулярного белка 2A (SV2A), локализованного в пресинаптической терминали и вовлеченного в процессы экзоцитоза, а также ингибирование ионотропных постсинаптических AMPA-рецепторов [1]. В контексте модуляции дофаминергической активности важно отметить снижение под влиянием ЛЕВ выработки в стриатуме транскрипционного фактора deltaFosB, образующегося в результате альтернативного сплайсинга мРНК гена *FOSB*. Известно, что активация deltaFosB посредством фосфорилирования Ser27 повышает чувствительность нейронов прилежащего ядра к дофамину, стимулирует формирование новых дендритных шипиков и поисковую активность как в норме, так и при различных видах зависимости [19]. Таким образом, прием ЛЕВ может усугублять предсуществующий дефицит дофамина или его эффектов.

Заключение. В нашем исследовании повышенная импульсивность у пациентов с эпилепсией, принимающих ЛЕВ, ассоциировалась с носительством ОНВ rs1800497 гена *DRD2*, rs1611115 гена *DBH*. Поведенческие НР были ассоциированы с носительством ОНВ rs1611115 гена *DBH*, который может быть рассмотрен в качестве одного из потенциальных генетических предикторов развития ЛЕВ-индуцированных поведенческих НР и импульсивности.

ЛИТЕРАТУРА

- Helmstaedter C, Mihov Y, Toliat MR, et al. Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. *Epilepsia*. 2013; 54(1):36-44. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03603.x
- Карлов ВА, Власов ПН, Жидкова ИА.

Открытое проспективное клиническое исследование эффективности и переносимости препарата левитирацетам в монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых при применении референтной и воспроизведенной форм препарата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; (спецвыпуск 1): 12-17 [Karlova VA, Vlasov PN, Zhidkova IA. An open-label prospective clinical study of the efficacy and tolerability of brand-name and generic levetiracetam in the monotherapy of focal epilepsy in adults. *Neurologiya, neiropsikhiatriya,*

психосоматика. 2018; (спецвыпуск 1): 12-17 [Karlova VA, Vlasov PN, Zhidkova IA. An open-label prospective clinical study of the efficacy and tolerability of brand-name and generic levetiracetam in the monotherapy of focal epilepsy in adults. *Neurologiya, neiropsikhiatriya,*

- psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018; (Special Issue 1):12-17 (In Russ.)). doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-12-17
3. Deshpande LS, DeLorenzo RJ. Mechanisms of Levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Front Neurol*. 2014; 5(11): 1-5. doi:10.3389/fneur.2014.00011
4. Бочанова ЕН, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ и др. Сравнительная оценка частоты аггравации эпилептических припадков на фоне приема противосудорожных препаратов различных поколений. *Фарматека*. 2017; 9:56-60 [Bochanova EN, Shnyder NA, Dmitrenko DV. Comparative evaluation of the frequency of aggravation of epileptic seizures against the background of the use of antiepileptic drugs of various generations. *Farmateka = Pharmateca*. 2017; 9:56-60 (In Russ.)].
5. Бочанова ЕН, Шнайдер НА, Зырянов СК и др. Возрастные и гендерные аспекты нежелательных побочных реакций у пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами (по данным регистра Университетской клиники). *Фарматека*. 2016; 20(7): 71-75 [Bochanova EN, Shnyder NA, Zyryanov SK, et al. Age-related and gender-related aspects of adverse side effects in patients with epilepsy and epileptic syndromes (according to the University clinic register). *Farmateka = Pharmateca*. 2016; 7:71-75 (In Russ.)].
6. Craig I, Halton K. Genetics of human aggressive behavior. *Hum Genet*. 2009; 126: 101-113. doi: 10.3389/fneur.2018.00905
7. Gong P, Liu J, Li S, et al. Dopamine beta-hydroxylase gene modulates individuals' empathic ability. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2014; 9(9):1341-5. doi: 10.1093/scan/nst122
8. Stelzel C, Basten U, Montag C, et al. Frontostriatal involvement in task switching depends on genetic differences in d2 receptor density. *J Neurosci*. 2010; 30:14205-12. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1062-10.2010
9. Savitz J, Hodgkinson CA, Martin-Soelch C, et al. DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism (rs1800497) has opposing effects on D2/3 receptor binding in healthy controls and patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013; 16(9):2095-101. doi:10.1017/S146114571300045X
10. Циркин ВИ, Багаев ВИ, Бейн БН. Роль дофамина в деятельности мозга (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник*. 2010; 1:7-18 [Tsirkin VI, Bagaev VI, Bein BN. Role of dopamine in brain activity (literature review). *Vyatskiy Meditsinskiy Vestnik = Vyatka Medical Herald*. 2010; 1:7-18 (In Russ.)].
11. Arias-Carrion O, Stamelou M, Murillo-Rodriguez E, et al. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International Archives of Medicine*. 2010; 3(24):1-6. doi:10.1186/1755-7682-3-24
12. Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. *Pharmacol Rev*. 2016; 68:563-602. doi: 10.1124/pr.115.012021
13. Bozzi Yu, Borrelli E. The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2013; 7:157. doi: 10.3389/fncell.2013.00157
14. Hess C, Reif A, Strobel A, et al. A functional dopamine-beta-hydroxylase gene promoter polymorphism is associated with impulsive personality styles, but not with affective disorders. *J Neural Transm*. 2009; 116(2): 121-30. doi: 10.1007/s00702-008-0138-0
15. Анохина ИП, Веретинская АГ, Кузнецова МН и др. Активность дофамин-бета-гидроксилазы и 1021 С/Т полиморфизм ее гена у больных алкоголизмом. *Вопросы наркологии*. 2009; 4:57-65 [Anokhina IP, Veretinskaya AG, Kuznetsova MN, et al. Dopamine-beta-hydroxylase activity and 1021 C/T polymorphism of its gene in patients with alcoholism. *Voprosy narkologii = Substance Abuse Issues*. 2009; 4:57-65 (In Russ.)].
16. Шкловский ВМ, Вильянов ВБ, Ременник АЮ и др. Взаимодействие полиморфизмов rs1800497 ANKK1 и rs2075654 DRD2 у больных с ишемическим и геморрагическим инсультом. *Вестник восстановительной медицины*. 2014; 3:117-118 [Shklovsky VM, Vilyanov VB, Remennik AYU, et al. Interaction between rs1800497 ANKK1 and rs2075654 DRD2 polymorphisms in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsini = Bulletin of restorative medicine*. 2014; 3:117-118 (In Russ.)].
17. Wakita M, Kotani N, Kogure K, et al. Inhibition of excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons by Levetiracetam involves Zn²⁺-dependent GABAA receptor-mediated presynaptic modulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 348(2):246-59. doi:10.1124/jpet.113.208751
18. Fukuyama K, Tanahashi S, Nakagawa M, et al. Levetiracetam inhibits neurotransmitter release associated with CICR. *Neurosci Lett*. 2012; 518:69-74. doi:10.1016/j.neulet.2012.03.056
19. Du H, Nie S, Chen G, et al. Levetiracetam ameliorates L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats inducing critical molecular changes in the striatum. *Parkinson's Dis*. 2015; 2015:253878. doi: 10.1155/2015/253878

Поступила 1.05.2019

Публикация статьи поддержана ООО «ЮСБ Фарма». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.