

Изучение действия соединения ГИЖ-290 и леветирацетама на эпилептическую активность в структурах мозга крыс на ЭЭГ модели судорог, вызванных бемегридом

Воронина Т.А., Литвинова С.А., Ковалев И.Г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Аннотация. Изучено действие леветирацетама (производное 4-фенилпирролидона) и его оригинального аналога – соединения ГИЖ-290 на первично-генерализованную эпилептическую активность (ЭпА) в структурах мозга крыс (сенсомоторная зона коры, дорзальный отдел гиппокампа – поле СА3 и латеральное поле гипоталамуса) на ЭЭГ модели судорог, вызванных бемегридом. Установлено, что ЭпА после введения бемегрида появляется через 1–2 мин в виде продолжительных генерализованных высокоамплитудных разрядов и регистрируется в течение 3 часов. ГИЖ-290 (5 мг/кг, внутривенно, через 15 мин после бемегрида) вызывает достоверное ($p \leq 0,05$) уменьшение числа эпилептических разрядов в коре и на уровне тенденции в гиппокампе, что сопровождается уменьшением амплитуды Эпи разрядов. Леветирацетам в дозе 200 мг/кг достоверно не изменяет выраженность пароксизмальной активности (число судорожных разрядов и их длительность), вызванной бемегридом.

Ключевые слова: леветирацетам; соединение ГИЖ-290; фенил-пирролидон; бемегрид; ЭЭГ модель судорог; эпилепсия

Для цитирования:

Воронина Т.А., Литвинова С.А., Ковалев И.Г. Изучение действия соединения ГИЖ-290 и леветирацетама на эпилептическую активность в структурах мозга крыс на ЭЭГ модели судорог, вызванных бемегридом // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2020;(4):14–18. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-14-18

Effect of the compound GIZH -290 and levetiracetam on epileptic activity in rat brain structures on EEG models of bemegrid-induced seizures

Voronina TA, Litvinova SA, Kovalev IG

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. The effect of levetiracetam (a derivative of 4-phenylpyrrolidone) and its original analog, the compound GIZH-290, on primary generalized epileptic activity (EpA) in rat brain structures (sensorimotor cortex, dorsal hippocampus-CA3 field and lateral hypothalamus field) on EEG models of bemegrid-induced seizures was studied. It was found that EpA, after the introduction of bemegrid, appears in 1–2 minutes in the form of prolonged generalized high-amplitude discharges and is registered within 3 hours. GIZH-290 (5 mg/kg, intraperitoneal, 15 minutes after bemegrid) causes a significant ($p < 0.05$) decrease in the number of epileptic discharges in the cortex and at the level of the trend in the hippocampus, which is accompanied by a decrease in the amplitude of the Epi-discharges. Levetiracetam at a dose of 200 mg / kg does not significantly change the severity of paroxysmal activity (the number of convulsive discharges and their duration) caused by bemegrid.

Keywords: levetiracetam; GIZH -290 compound; phenyl-pyrrolidone; bemegrid; EEG model of seizures; epilepsy

For citations:

Voronina TA, Litvinova SA, Kovalev IG. Effect of the compound GIZH -290 and levetiracetam on epileptic activity in rat brain structures on EEG models of bemegrid-induced seizures. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(4):14–18. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-14-18

Введение

В настоящее время производное 4-фенилпирролидона — леветирацетам (ЛЕВ), наряду с вальпроатами и карбамазепином, является противоэпилептическим препаратом (ПЭП) первой линии и применяется как при монотерапии для лечения парциальных и генерализованных судорог, так и при комбинации с другими ПЭП [1–3]. ЛЕВ имеет целый ряд преимуществ перед другими ПЭП: низкая токсичность, способность преодолевать фармакорезистентность при лечении некоторых форм эпилепсии традиционными ПЭП, возможность комбинирования с другими ПЭП и возможность применения у пациентов, находящихся на политерапии со смешанными медицинскими проблемами (заболевания печени, онкология и др.) [1–3].

В отделе химии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» с целью поиска новых ПЭП был синтезирован аналог леветирацетама — оригинальное производное 4-фенилпирролидона — со-

единение ГИЖ-290 (2,6-диметиланилид (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной кислоты), а в лаборатории психофармакологии установлено, что соединение ГИЖ-290 в диапазоне доз 2,5–10 мг/кг обладает отчётливой противосудорожной активностью и также как ЛЕВ (600 мг/кг) оказывает эффект в тестах антагонизма с пилокарпином и литий-пилокарпином [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение действия соединения ГИЖ-290 в сравнении с леветирацетамом на первично-генерализованную эпилептическую активность в структурах мозга крыс на ЭЭГ модели судорог, вызванных бемегридом.

Материалы и методы

Животные. Исследование проводили на аутбредных половозрелых крысах самцах массой 220–250 г, полученных из питомника Филиал «Столовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская об-

ласть). Животные содержались в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утверждёнными постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29 августа 2014 г. № 51. Организацию и проведение работы осуществляли в соответствии с международными и российскими нормативно-правовыми документами: Приказом Минздрава РФ №199 от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Зукосова» (Протокол № 1 от 31.01.2020).

Методика исследования. Эксперимент проводили согласно Методическим рекомендациям по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств [5]. Для регистрации ЭЭГ в структуры мозга крысы — сенсомоторная зона коры, дорзальный отдел гиппокампа, поле СА3 и латеральное поле гипоталамуса — вживлялись долгосрочные электроды. Операции по вживлению долгосрочных электродов в структуры мозга крыс осуществляли под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг) с помощью стереотаксического прибора по координатам атласа мозга крыс. Индифферентный электрод, используемый при монополярной записи, помещался в носовой кости черепа. Кортиковые электроды изготавливались из нихромовой проволоки диаметром 120 мкм, в лаковой изоляции. Кончик электрода зачищался. В качестве подкорковых электродов использовалась нихромовая проволока диаметром 70–90 мкм. Концы электродов припаивались к серебряным штырькам, которые крепились на поверхности черепа зубным висфат-цементом протакрилом. Запись биоэлектрической активности производилась в условиях свободного передвижения животного по экспериментальной камере. Для того, чтобы избежать артефактов от движения штырьков, использовались специальные пружинные контакты.

Эксперимент по созданию судорожной активности проводили на 4-й день после операции по вживлению электродов. Сначала у крыс в течение 15 мин до введения бемегида осуществляли фоновую запись ЭЭГ структур мозга. Затем крысам вводили бемегид в дозе 10 мг/кг (внутрибрюшинно) и регистрировали на протяжении 3 ч вызванную бемегидом ЭпА в структурах мозга, (контрольная группа). В опытных группах ГИЖ-290 и препарат сравнения ЛЕВ вводили внутрибрюшинно через 15 мин после введения бемегида. Запись ЭЭГ после введения исследуемых веществ продолжалась в течение 3 ч. В электрограммах каждой из структур анализировали от 3- до 5-минутных интервалов.

Для регистрации ЭЭГ в структурах мозга использовался 21-канальный аппаратно-программный комплекс для топографического картирования электрической активности мозга «НЕЙРО-КМ» (Россия), с установленными фильтрами на 32 Гц и постоянной времени 0,3, работающий на базе IBM PC. Компьютерный анализ ЭЭГ осуществлялся с помощью программы «BRAINSYS». Программный комплекс выполнял следующие функции: ввод в компьютер многоканальной ЭЭГ и её визуальное редактирование, включающее фильтрацию (использовался полосовой фильтр в интервале частот от 32 до 1,5 Гц), выделение артефактов и их устранение из анализируемого отрезка ЭЭГ; спектральный анализ ЭЭГ и статистическую обработку полученных результатов. Регистрировали следующие показатели биоэлектрической активности головного мозга: число пароксизмальных разрядов за 1 минуту и длительность одного разряда.

Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно: соединение ГИЖ-290 в дозах 2,5 мг/кг, 5 мг/кг и 10 мг/кг, и леветирацетам в дозе 200 мг/кг. Были использованы следующие группы животных:

1. Контроль — Бемегид (10 мг/кг) + физиологический раствор;
2. Опытная группа — Бемегид (10 мг/кг) + ГИЖ-290 (2,5 мг/кг);
3. Опытная группа — Бемегид (10 мг/кг) + ГИЖ-290 (5 мг/кг);
4. Опытная группа — Бемегид (10 мг/кг) + ГИЖ-290 (10 мг/кг);
5. Опытная группа — Бемегид (10 мг/кг) + леветирацетам (200 мг/кг).

Статистическая обработка результатов

После проверки на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка достоверность отличий между группами определяли методом двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При статистической обработке экспериментальных данных использовали критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни. Подсчитывались средние значения и стандартные ошибки среднего (стандартное отклонение) ($M \pm s.e.m.$). Различия между экспериментальными группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

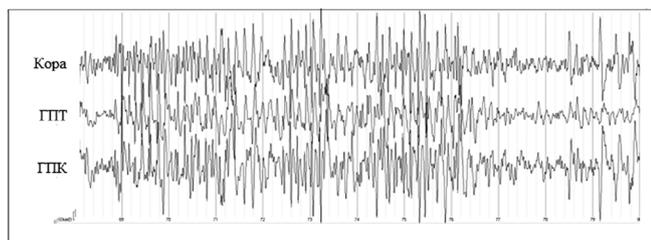
Анализ биоэлектрической активности мозга крыс показал, что после введения бемегида в дозе 10 мг/кг у крыс во всех исследуемых структурах (сенсомоторная, двигательная зона коры, дорзальный отдел гиппокампа и латеральное поле гипоталамуса) отмечалось наличие генерализованных эпилептических разрядов. ЭпА появлялась через 1–2 мин после введения бемегида и характеризовалась синхронно возникающими пароксизмальными разрядами высокоамплитудных острых и медленных волн. По времени возникновения

Таблица 1

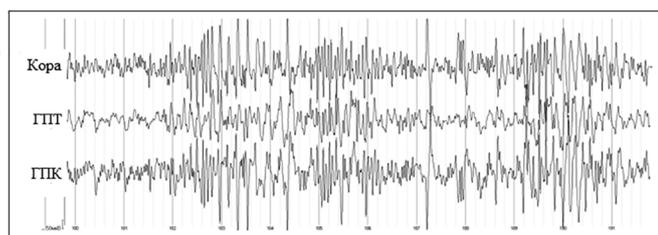
Влияние бемегида (10 мг/кг, в/б) на развитие разрядной эпилептической активности в структурах мозга крыс

Структуры мозга	Число разрядов за минуту	Продолжительность разрядов ЭпА, с
Бемегид через 15 мин		
Кора	38,42 ± 1,32	9,61 ± 0,59
ГПТ	38,54 ± 2,77	4,78 ± 0,27
ГПК	45,35 ± 2,73	6,50 ± 0,32
Бемегид через 1 ч		
Кора	34,39 ± 1,94	6,53 ± 0,71*
ГПТ	27,45 ± 2,73*	4,72 ± 0,82
ГПК	35,46 ± 3,00	5,03 ± 0,34
Бемегид через 3 ч		
Кора	27,78 ± 1,96*	7,9 ± 0,68
ГПТ	16,8 ± 1,13*	2,7 ± 0,25*
ГПК	29,56 ± 1,11*	4,88 ± 0,56

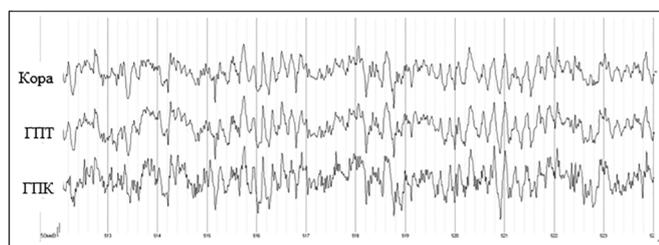
Примечания: кора — сенсомоторная область коры; ГПТ — латеральное поле гипоталамуса; ГПК — поле СА3 дорзального гиппокампа; * — достоверность отличий от показателей, регистрируемых через 15 мин после введения бемегида, при $p \leq 0,05$ (критерий Стьюдента).



Через 15 минут после введения бемегида



Через 1 час после введения бемегида



Через 3 часа после введения бемегида

Рис. 1. Эпилептическая активность мозга крыс, вызванная бемегидом (10 мг/кг, в/б)

Примечания: Кора — сенсомоторная область коры; ГПТ — латеральное поле гипоталамуса; ГПК — поле СА3 дорзального гиппокампа

разрядов не наблюдалось различий между структурами, что свидетельствовало о синхронности возникновения эпилептических разрядов (табл. 1, рис. 1).

ЭпА, вызванная бемегидом, регистрировалась на протяжении 3 часов записи ЭЭГ (см. табл. 1, рис. 1). Через 15 мин после введения бемегида отмечалось наличие генерализованных разрядов во всех исследуемых структурах, с преобладанием их по количеству в гиппокампе (до 45 разрядов за минуту). Однако наиболее продолжительные разряды отмечались в коре — до 9,6 с.

Через 1 ч после введения бемегида высокая ЭпА в мозге сохранялась, однако имела тенденцию к снижению в гипоталамусе и гиппокампе приблизительно на 10 разрядов/мин в каждой. В коре количество разрядов не уменьшалось, но их длительность снижалась с 9,6 до 6,5 с по сравнению с показателями через 15 мин после введения бемегида (см. табл. 1, рис. 1).

Через 3 ч после введения бемегида наблюдалось затухание разрядной ЭпА, что регистрировалось по уменьшению количества разрядов в коре, гиппокампе и особенно в гипоталамусе. При этом продолжительность разрядов уменьшалась только в гипоталамусе, но их амплитуда снижалась во всех трёх структурах (см. табл. 1, рис. 1).

Таким образом, ЭпА, вызванная бемегидом, проявляющаяся в виде продолжительных генерализованных высокоамплитудных разрядов, появлялась через 1–2 мин после его введения и регистрировалась на протяжении всей записи ЭЭГ — в течение 3 ч. К третьему часу регистрации разрядная ЭпА, вызванная бемегидом, снижалась, но сохранялась в виде генерализованных низкоамплитудных разрядов.

При изучении влияния соединения ГИЖ-290 и леветирацетама на эпилептическую активность, вызванную бемегидом, согласно протоколу эксперимента соединение ГИЖ-290 и леветирацетам вводили через 15 мин после бемегида.

Установлено, что через 1 ч после введения ГИЖ-290 в дозе 2,5 мг/кг на фоне развёрнутой ЭпА, вызванной бемегидом, не наблюдалось снижения числа разрядов и их длительности ни в одной из исследуемых структур мозга (табл. 2). На фоне введения ГИЖ-290 в дозе 5 мг/кг статистически достоверное снижение числа разрядов регистрировалось в коре и снижение числа разрядов (на уровне тенденции) в гиппокампе. При этом длительность разрядов при введении ГИЖ-290 в данной дозе не изменялось ни в одной из исследуемых структур (табл. 2, рис. 2).

Через 1 ч после введения леветирацетама в дозе 200 мг/кг не наблюдалось достоверного снижения пароксизмальной активности ни в одной из исследуемых структурах мозга в сравнении с контрольными показателями (введение бемегида). Тенденция к увеличению числа разрядов на фоне леветирацетама наблюдалась в гипоталамусе и гиппокампе (табл. 3).

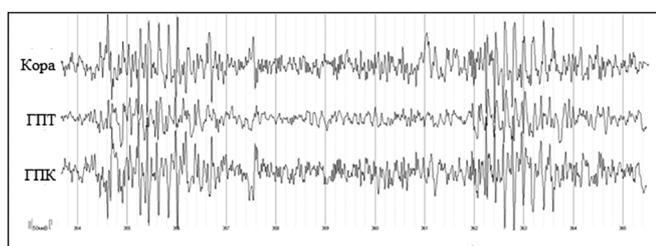
Таким образом, установлено, что на ЭЭГ модели первично-генерализованной судорожной активности,

Таблица 2

Влияние соединения ГИЖ-290 на вызванную бемегридом эпилептическую активность в структурах мозга крыс

Группы	Показатели	Кора	Гипоталамус	Гиппокамп
Контроль Бемегрид через 1 ч после введения	Число разрядов за минуту	34,39 ± 1,94	27,45 ± 2,73	30,46 ± 3,00
	Продолжительность разрядов ЭПА, с	6,53 ± 0,71	4,72 ± 0,82	5,03 ± 0,34
Бемегрид + ГИЖ-290 (2,5 мг/кг) через 1 ч после введения	Число разрядов за минуту	34,43 ± 1,68	33,15 ± 2,42	28,02 ± 1,46
	Продолжительность разрядов ЭПА, с	6,38 ± 0,48	4,52 ± 0,87	5,98 ± 0,62
Бемегрид + ГИЖ-290 (5 мг/кг) через 1 ч после введения	Число разрядов за минуту	25,54 ± 1,27*	20,85 ± 2,45	23,13 ± 2,05 <i>p</i> = 0,08
	Продолжительность разрядов ЭПА, с	7,39 ± 1,12	3,39 ± 0,71	6,25 ± 0,89

Примечание: * — достоверность отличий от группы «Контроль Бемегрид», при *p* ≤ 0,05 (критерий Стьюдента)



Бемегрид + ГИЖ-290 (5 мг/кг)

Рис. 2. Влияние ГИЖ-290 (5 мг/кг) на эпилептическую активность мозга крыс через 1 ч после введения бемегрида

Примечания: кора — сенсомоторная область коры; ГПТ — латеральное поле гипоталамуса; ГПК — поле СА3 дорзального гиппокампа

вызванной бемегридом — аналептиком центрального действия, влияющего на систему ГАМК, соединение ГИЖ-290 в дозе 5 мг/кг вызывает достоверное (*p* ≤ 0,05) уменьшение числа эпилептических разрядов в коре и на уровне тенденции в гиппокампе, что сопровождается уменьшением амплитуды Эпи разрядов. Препарат сравнения ЛЕВ в дозе 200 мг/кг достоверно не изменяет регистрируемые показатели пароксизмальной активности, вызванной бемегридом.

Согласно современным представлениям, системы ГАМК и глутамата, обеспечивающие баланс между тормозным и возбуждающим воздействием, рассматриваются как наиболее значимые механизмы судорожных состояний [1, 6, 7]. В частности, ионотропные ГАМК_A-рецепторы, обеспечивающие как фазовое, так

и тоническое торможение, являются мишенями для действия многих ПЭП [3, 7].

Ранее нами было показано [8], что ЛЕВ и ГИЖ-290 оказывают разнонаправленное влияние на уровень ГАМК в гиппокампах интактных крыс. Установлено, что после введения ЛЕВ в ткани гиппокампа увеличиваются концентрации глутамата, глицина и ГАМК, тогда как ГИЖ-290 вызывает снижение уровня ГАМК. При использовании радиолигандного анализа установлено, что ЛЕВ вызывает почти полное восстановление плотности ионотропных ГАМК_A- и NMDA-рецепторов, сниженных судорогами, вызванными литием-пилокарпином, тогда как ГИЖ-290 не оказывает влияния на сниженную судорогами плотность NMDA- и ГАМК_A-рецепторов. Вместе с тем, в отличие от ЛЕВ, соединение ГИЖ-290 восстанавливает плотность ГАМК_B-рецепторов до уровня интактного контроля [9]. Известно, что ГАМК_B-рецепторы, связанные с калиевым каналом, обнаруживаются пресинаптически, и, таким образом, модулируют синаптическое высвобождение нейромедиаторов и играют существенную роль в контроле парциальных тонико-клонических судорог [10, 11]. Показано также, что механизм действия ЛЕВ связан с влиянием на синаптический везикулярный протеин SV2A в пресинаптическом нервном окончании, который модулирует экзоцитоз нейромедиаторов, как возбуждающего, так и тормозного типа [12–14].

Таким образом, можно полагать, что различие в противосудорожных эффектах ЛЕВ и ГИЖ-290, вы-

Таблица 3

Влияние леветирацетама (ЛЕВ) на эпилептическую активность мозга крыс, вызванную бемегридом

Группы	Показатели	Кора	Гипоталамус	Гиппокамп
Контроль Бемегрид через 1 ч после введения	Число разрядов за минуту	34,39 ± 1,94	27,45 ± 2,73	30,46 ± 3,00
	Продолжительность разрядов ЭПА, с	6,53 ± 0,71	4,72 ± 0,82	5,03 ± 0,34
Бемегрид + ЛЕВ (200 мг/кг) через 1 ч после введения	Число разрядов за минуту	35,42 ± 2,25	30,12 ± 2,69	38,37 ± 3,23
	Продолжительность разрядов ЭПА, с	7,85 ± 1,91	5,73 ± 0,62	6,35 ± 0,91

явленное на ЭЭГ модели судорог, вызванных бемегридом, определяется отличием в их механизмах действия: ЛЕВ оказывает влияние на ионотропные NMDA- и ГАМК_A-рецепторы и везикулярный протеин SV2A, а ГИЖ-290 – на метаботропные ГАМК_B-рецепторы.

Работа выполнена в рамках государственного задания (проект № 0521-2019-0007) «Разработка средств лечения эпилепсии, болезни Паркинсона и аутизма на основе новых данных патогенеза заболеваний».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воронина Татьяна Александровна
Автор, ответственный за переписку

e-mail: voroninata38@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-3566-6203

д. м. н., профессор, руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Voronina Tatiana A.

Corresponding author

e-mail: voroninata38@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-3566-6203

D. Sci. in Medicine, professor, Head Laboratory of psychopharmacology FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russia

Литвинова Светлана Александровна

ORCID ID: 0000-0001-9139-2334

к. б. н., в. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Litvinova Svetlana A.

ORCID ID: 0000-0001-9139-2334

PhD in Biology, leading researcher Laboratory of psychopharmacology FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russia

Ковалев Иван Георгиевич

м. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Kovalev Ivan G.

junior researcher Laboratory of psychopharmacology FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russia

Литература / References

1. Воронина Т.А., Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н. и др. Новые биомолекулярные мишени для создания противосудорожных препаратов // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015;7(4):59–65. [Voronina TA, Avakyan GG, Nerobkova LN et al. New biomolecular targets for antiepileptic drugs. *Epilepsy and Paroxysmal conditions*. 2015;7(4):59–65. (In Russ).] DOI:10.17749/2077-8333.2015.7.4.059-065
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. Второе издание. Москва: Бином; 2019. – 896 с. [Karlov VA. *Epilepsy in children and adult women and men: a guide for doctors*. Second edition. Moscow: BINOM; 2019. (In Russ).] ISBN 978-5-6042641-0-2
3. Lason W Chlebicka M, Rejdak K. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. *Pharmacol Rep*. 2013;65(4):787–801. DOI:10.1016/s1734-1140(13)71060-0
4. Ковалев И.Г., Воронина Т.А., Литвинова С.А. и др. Сравнение противосудорожных и мнемотропных свойств новых производных 4-фенилпирролидона, леветирацетама и пирацетама // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017;80(6):13–18. [Kovalev IG, Voronina TA, Litvinova SA et al. Comparison of the anticonvulsant and mnemotropic properties of new derivatives of 4-phenylpyrrolidone, Levetiracetam, and Piracetam in outbred mice and rats. *Ekspierimental'naiia i Klinicheskaia Farmakologija*. 2017;80(6):13–18. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2017-80-6-13-18
5. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России, Москва; Издание Гриф и К: 2012. Часть 1. С.235–250. [Voronina TA, Nerobkova LN. Guidance on Preclinical Evaluation of Medicines. Part 1. Moscow: Grif I K; 2012:235–250. (In Russ).]
6. Tatti R, Haley MS, Swanson OK et al. Neurophysiology and Regulation of the Balance Between Excitation and Inhibition in Neocortical Circuits. *Biol Psychiatry*. 2017;81(10):821–831. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.09.017

7. White HS, Smith MD, Wilcox KS. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:85–110. DOI: 10.1016/S0074-7742(06)81006-8
8. Ковалев И.Г., Боков Р.О., Кудрин В.С. и др. Содержание возбуждающих и тормозных аминокислот в мозге крыс при литий-пилокарпиновых судорогах и на фоне предварительного введения леветирацетама и нового производного рацетама ГИЖ-290 // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017;(4):19–24. [Kovalev IG, Bokov RO, Kudrin VS et al. The brain excitatory and inhibitory amino acids content in rats with lithium-pilocarpine-evoked seizures and after the preliminary administration of Levetiracetam and novel racetam derivative GIZH-290. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2017;(4):19–24. (In Russ).]
9. Ковалев И.Г., Васильева Е.В., Кондрахин Е.А. и др. Участие глутаматных и ГАМК-рецепторов в противосудорожном эффекте леветирацетама и производного 4-фенилпирролидона (ГИЖ-290) у крыс // *Нейрохимия*. 2017;34(4):335–343. [Kovalev IG, Vasilyeva EV, Kondrakhin EA et al. The Role of Glutamate and GABA Receptors in the Anticonvulsive Effects of Levetiracetam and a 4-Phenylpyrrolidone Derivative (GIZh-290) in Rats. *Neurochemistry*. 2017;34(4):335–343. (In Russ).] DOI:10.7868/S1027813317040057
10. Kumar K, Sharma S, Kumar P, Deshmukh R. Therapeutic potential of GABA(B) receptor ligands in drug addiction, anxiety, depression and other CNS disorders. *Pharmacol Biochem and Behav*. 2013;110:174–84. DOI: 10.1016/J.PBB.2013.07.003
11. Snead OC. Antiabsence seizure activity of specific GABAB and gamma-Hydroxybutyric acid receptor antagonists. *Pharmacol Biochem and Behav*. 1996;53(1):73–9. DOI: 10.1016/0091-3057(95)00200-6
12. Loscher W, Gillard M, Sands ZA et al. Synaptic vesicle glycoprotein 2A ligands in the treatment of epilepsy and beyond. *CNS Drugs*. 2016;30(11):1055–1077. DOI: 10.1007/S40263-016-0384-X
13. Xu T, Bajjalieh SM. SV2 modulates the size of the readily releasable pool of secretory vesicles. *Nat Cell Biol*. 2001;3(8):691–698. DOI: 10.1038/35087000
14. Vogl C, Mochida S, Wolff C et al. The synaptic vesicle glycoprotein SV2A ligand Levetiracetam inhibits presynaptic Ca²⁺ channels through an intracellular pathway. *Mol Pharmacol*. 2012;82(2):199–208. DOI: 10.1124/mol.111.076687