



Обзор

Взаимосвязь механизмов сна и эпилептогенеза

Кожокару А.Б.^{1,2} • Власов П.Н.³ • Орлова А.С.⁴

Кожокару Анжела Борисовна – канд. мед. наук, заведующая лабораторией клинической нейрофизиологии¹; доцент кафедры неврологии²
✉ 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 245 56 41.
E-mail: angela.neural@gmail.com

Власов Павел Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней³

Орлова Александра Сергеевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патологии человека Института клинической медицины⁴

Тесная взаимосвязь эпилепсии и сна не вызывает сомнений, однако данные литературы не позволяют однозначно трактовать это явление с точки зрения общности патогенетических механизмов. Дефицит ГАМКергических систем рассматривается как нейрохимическая основа близости механизмов сна и эпилептогенеза. Сон влияет на эпилептиформную активность: частота эпилептиформных разрядов увеличивается в период NREM-сна и уменьшается во время REM-сна. Депривация сна отягощает течение эпилепсии, а наличие эпилептических приступов может изменять структуру и качество сна. Противозэпилептические препараты оказывают разнонаправленное действие на архитектуру сна – они могут вызывать седацию или повышать уровень бодрствования. Наши возможности коррекции результатов патологического взаимодействия механизмов сна и эпилепсии весьма ограничены и часто

переоцениваются клиницистами. Изучение взаимосвязи эпилептических приступов и сна, применение полисомнографии могут существенно помочь в диагностике эпилептического синдрома и определении дальнейшего прогноза.

Ключевые слова: эпилепсия, механизмы сна, структура сна, эпилептогенез, расстройства сна

Для цитирования: Кожокару АБ, Власов ПН, Орлова АС. Взаимосвязь механизмов сна и эпилептогенеза. Альманах клинической медицины. 2020;48(1):44–55. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-006.

Поступила 30.09.2019; доработана 15.01.2020; принята к печати 19.02.2020; опубликована онлайн 06.03.2020

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»; 123182, г. Москва, ул. Живописная, 46, Российская Федерация

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ; 121359, ул. Маршала Тимошенко, 19/1А, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Эпилепсия – распространенное неврологическое заболевание, сопровождающееся эпилептическими приступами [1], возникающими периодически вследствие аномальной синхронизации нейронов. К отличительным чертам эпилептических приступов относят нейрональную гипервозбудимость и гиперсинхронизацию нейрональных сетей. У одной трети пациентов с эпилепсией

эпилептические приступы возникают во время сна [2, 3]. При эпилепсии наблюдаются различные нарушения сна: бессонница, гиперсомния, нарушения циркадианного ритма, обструктивное ночное апноэ и др. [4, 5], при этом их частота значительно превышает общепопуляционную, составляя от 24 до 55%. Среди сопутствующих эпилепсии заболеваний следует выделить бессонницу – вследствие ее высокой частоты, а также



неблагоприятного влияния на контроль эпилептических приступов и качество жизни [6]. В.А. Карлов и соавт. установили наличие достоверной взаимосвязи между дневной сонливостью в покое или во время активной деятельности и показателями шкалы субъективной характеристики сна, трудностью поддержания сна, нарушением засыпания и уровнем тревожности [2, 7]. Эпилепсия влияет также на архитектуру сна; полисомнографические исследования у людей с эпилепсией обнаруживают качественные и количественные изменения [8–10]. Наряду с этим стоит отметить трудности дифференциальной диагностики различных состояний, возникающих во время сна, как у детей, так и у взрослых [11, 12].

В этой связи нашей целью было осветить патогенетическую взаимосвязь механизмов сна и эпилептогенеза по данным литературы. Поиск публикаций проводился в электронных базах данных Medline (PubMed) и Elibrary. Для поиска статей на английском языке использовали ключевые слова “epilepsy”, “sleep”, “seizures”, “anticonvulsant drugs”, “interaction”, “NREM sleep”, “REM sleep”, “sleep architecture”, на русском – «эпилепсия», «сон», «эпилептический приступ», «антиэпилептические препараты», «структура сна». Оценку приемлемости англоязычных оригинальных источников выполняли в несколько этапов: просматривали заголовки, аннотации и полнотекстовые статьи. Кроме того, осуществлялся дополнительный поиск ссылок из документов. Публикации отдельных наблюдений, исследования на животных, а также статьи, в которых были приведены предварительные результаты исследования или дублировались результаты исследований, были исключены из анализа.

Патогенетическая взаимосвязь механизмов сна и эпилептогенеза

Сон – особое генетически детерминированное состояние организма человека и других теплокровных животных, характеризующееся закономерной последовательной сменой циклов, фаз и стадий [13].

В соответствии с определением, предложенным R.S. Fisher и соавт., эпилепсия представляет собой расстройство головного мозга, проявляющееся в стойкой предрасположенности к эпилептическим приступам [14]. В 2014 г. Международная лига по борьбе с эпилепсией (англ. International League Against Epilepsy – ILAE) приняла рекомендации рабочей группы по формулировке практического определения

эпилепсии у пациентов [15], предполагающего наличие двух неспровоцированных эпилептических приступов с интервалом более 24 часов. Соответственно, с практической точки зрения эпилепсией следует считать заболевание головного мозга, отвечающее следующим критериям:

1) не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 часов;

2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет;

3) диагноз эпилептического синдрома.

Сон как набор определенных функциональных состояний характеризуется неоднозначной связью с эпилепсией [3]. Согласно гипотезе А.Д. Сперанского (1932), имеются общие механизмы реализации пароксизмальной активности в физиологических и патологических условиях, или в авторской формулировке: «Основные части нервных механизмов сна и эпилептического припадка по природе своей одинаковы» [цит. по: 16, с. 526]. Сон представляет собой стадию функционирования сознания, когда оно обратимо отключается от окружающей среды, что подразумевает отсутствие чувствительного восприятия и невосприимчивость спящего человека к окружающим стимулам [17]. Сон у человека может быть разделен на фазу быстрых движений глаз (REM) и медленный сон (NREM), в котором, в свою очередь, выделяют три стадии – N1, N2 и N3 [18]. При REM-фазе отмечается полное отсутствие мышечного тонуса, наличие быстрых движений глаз и способность видеть красочные сны. Генерализованная синхронная активность в период NREM-сна может влиять на мышечный тонус и облегчать возникновение стереотипных движений, типичных для большинства эпилептических приступов. Напротив, в период REM-сна, когда двигательные нейроны подавлены, эпилептиформная активность может быть заблокирована.

В связи с тем что эпилептические приступы преимущественно возникают в период NREM-сна, обсуждение будет касаться его механизмов.

Состояние бодрствования регулируют две противодействующие системы: пробуждения (поддерживает бодрствование) и засыпания (запускает и поддерживает сон). Несмотря на то что в период сна большая часть нейронов головного мозга становится менее активной, чем в период бодрствования, вентролатеральная преоптическая область, расположенная в гипоталамусе,



остаётся активной в течение всего периода NREM-сна [19]. Подобным образом медианное преоптическое ядро действует в качестве инициатора сна [20]. Эти две области, взаимодействуя с системой бодрствования, образуют модель сна, предложенную С.В. Saper и соавт. [21]. В регуляции цикла «сон – бодрствование» участвует и супрахиазмальное ядро. Его повреждение приводит к равномерному перераспределению периодов сна в течение 24-часового цикла [22, 23] и может увеличивать общую продолжительность сна [24]. Расположенные в центральной части супрахиазмального ядра ГАМКергические нейроны, положительные по вазоактивному интестинальному пептиду, получают от нейронов шва среднего мозга входящий серотонинергический сигнал, связанный с пробуждением [25]. Супрахиазмальное ядро также имеет проекции в субпаравентрикулярную зону и в дорсомедиальный гипоталамус. А он тесно связан с нейронами вентролатеральной преоптической области и областями, ответственными за пробуждение, включая базальные отделы переднего мозга, латеральный и задний гипоталамус, а также ствол мозга [25, 26].

Поскольку NREM-сон представляет собой синхронизацию мозговой активности [3, 27], важность исследований взаимосвязи NREM-сна и эпилепсии невозможно переоценить. При объединении данных, полученных в фазу NREM-сна, с результатами функциональной нейровизуализации, нейрофизиологических исследований и клиническими данными становится ясно, что NREM-сон и идиопатическая генерализованная эпилепсия имеют общие таламокортикальные нейрональные сети [28]. Таким образом, индукция NREM-сна может вызывать проявления идиопатической генерализованной эпилепсии. Схожий механизм может лежать в основе взаимосвязи депривации сна и эпилептического синдрома [29]. Комплексы «пик – волна», характерные для типичных абсансов по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ), обнаруживаются при нескольких типах идиопатической генерализованной эпилепсии [28].

P. Gloor и соавт. еще в 1978 г. выдвинули гипотезу о том, что та же нейрональная сеть, что генерирует сонные веретена, может быть ответственна и за возникновение комплексов «спайк – волна» [30]. Однако если бы это было столь однозначно, то у всех пациентов с эпилепсией наблюдались бы те или иные нарушения памяти, так как сонные веретена участвуют в механизмах ее консолидации. Данная гипотеза подразумевает, что ингибирующий сигнал, образующийся

в нейронах ретикулярного ядра таламуса, переключается на релейные ядра таламуса и что сложные таламокортикальные нейрональные связи состоят из кортикальных пирамидальных нейронов, релейных ядер таламуса, а также нейронов ретикулярных ядер таламуса [28]. И это было подтверждено в ряде исследований *in vivo* и *in vitro* [31, 32]. Однако образование комплексов «спайк – волна» и веретен сна может определяться различной степенью ГАМКергического ингибирования в таламусе [33]. В рамках этой гипотезы синхронизация нейронов ретикулярного ядра и таламокортикальной нейрональной сети зависит от степени ГАМКергического ингибирования. Снижение ингибирующего воздействия приводит к повышению степени синхронизации, что, в свою очередь, способствует переходу веретен сна в таламические осцилляции и облегчению формирования эпилептиформных разрядов [34, 35].

В данном процессе принимают участие нейромодуляторы. В нескольких исследованиях была показана возможность предотвратить возникновение межприступных спайков за счет повышения концентрации аденозина и количества его рецепторов [36, 37]. Исследование, проведенное на нескольких типах мышей [38], выявило, что для подавления приступов необходим простагландин D₂, образуемый гемопоетической простагландин-D-синтазой и действующий на рецептор простагландина. Кроме того, сон после эпилептического приступа контролируется той же системой, что и при физиологическом сне [38].

В патогенез эпилепсии также вовлечен мелатонин [39, 40]. С.W. Bazil и соавт. обнаружили резкое повышение уровня мелатонина относительно исходно низкого уровня после эпилептического приступа при фармакорезистентной эпилепсии – 142 ± 52 против 45 ± 7 пг/мл ($p < 0,05$) [41]. В сочетании с результатами других исследований [42] эти данные позволяют предположить, что мелатонин влияет на снижение частоты эпилептических приступов благодаря либо улучшению качества сна, либо нейропротективному действию [43]. Помимо аденозина и мелатонина противозипилептическим эффектом, предположительно, обладают серотонин и гистамин.

Вместе с тем орексин, также способствующий бодрствованию, может провоцировать возникновение эпилептических приступов; его уровень повышен как в животных моделях эпилепсии, так и у пациентов с эпилепсией [44].

Наличие эпилептических приступов влияет на циркадианные ритмы. В исследованиях



на различных животных моделях установлено, что цикл смены светлого и темного времени суток может изменять влияние приступов на сон [45]. После эпилептического приступа наблюдается снижение экспрессии гена *c-Fos* в супрахиазмальном ядре [46]. P.L. Yi и соавт. выдвинули гипотезу о влиянии центрального ядра миндалевидного тела, латеральной гипоталамической области и супрахиазмального ядра на изменения концентрации белка циркадианных часов 1-го типа после эпилептического приступа [47]. Отмечено также снижение порога судорожной готовности у мышей, нокаутных по гену ARNT (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1)-подобного белка 1-го типа, что позволяет предполагать его участие в регуляции возникновения эпилептических приступов [48].

Нейрохимические основы близости механизмов сна и эпилептогенеза

В настоящее время показано наличие общего радикала при эпилепсии и во время сна – дефицитность ГАМКергических систем. Система ГАМКергической трансмиссии зависит от особенностей ГАМКА- и ГАМКБ-рецепторов. Активация ГАМКА-рецепторов открывает хлоридные каналы, а ГАМКБ-рецепторов – калиевые каналы, что приводит к гиперполяризации – основному механизму ингибирования эпилептической активности [49].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – основной тормозной нейротрансмиттер коры головного мозга, ингибирующее влияние которого обеспечивает баланс с возбуждающими нейромедиаторами. Результаты экспериментальных и клинических исследований указывают на важную роль ГАМК в механизмах возникновения эпилепсии и лечении данного состояния [49, 50], проявляющуюся в следующем:

- на животных моделях генетически детерминированной и приобретенной эпилепсии регистрируются нарушения ГАМКергических механизмов: редукция числа ГАМКергических нейронов и их терминалей, нарушение обратного захвата ГАМК, снижение чувствительности пирамидных нейронов к ГАМК, мутации ГАМК-рецепторов;
- при исследовании тканей человеческого мозга при эпилепсии обнаруживается снижение ГАМКопосредованного тормозного влияния, активности глутаматдекарбоксилазы, воздействия на области связывания ГАМКА и бензодиазепинов, уровня ГАМК в спинномозговой жидкости и тканях головного мозга, а также

уровня ГАМК, выявленного методом микродиализа. Уменьшение уровня ГАМК также подтверждается результатами магнитно-резонансной спектроскопии;

- агонисты ГАМК подавляют судорожную активность, тогда как антагонисты вызывают судорожные приступы;
- препараты, подавляющие синтез ГАМК, могут провоцировать возникновение эпилептических приступов;
- бензодиазепины и барбитураты оказывают свое действие за счет усиления ГАМКергического торможения.

Наконец, все препараты, повышающие уровень ГАМК в синаптической щели, обладают противэпилептическими свойствами [51].

Что касается сна, ГАМК рассматривается в качестве основного нейромедиатора, запускающего NREM-сон и подавляющего системы пробуждения [52]. Вместе с тем механизм действия ГАМК значительно более сложный и многообразный. Этот нейромедиатор играет ключевую роль и во всех состояниях бодрствования. Он не просто «выключает» мозг, но необходим для поддержания «активированных» состояний бодрствования и REM-сна. Многочисленные популяции ГАМКергических нейронов участвуют в регуляции NREM- и REM-сна, а также пробуждения. Эти группы нейронов расположены в структурах мозга от коры до продолговатого мозга. Если говорить о регуляции REM-сна, в настоящее время обнаружены ГАМКергические нейроны, которые «выключают» либо «запускают» REM-сон [53].

Влияние сна на эпилептиформную активность

Сон влияет на течение эпилепсии. В фазе NREM-сна эпилептиформные разряды становятся чаще и распространяются. Этот феномен наблюдается по мере углубления NREM-сна и регистрируется как при генерализованной, так и при фокальной эпилепсии [54], однако эпилептические приступы обычно возникают на II стадии сна [55–57]. Предположительно, это объясняется тем, что увеличение межприступных разрядов в период NREM-сна представляет собой нарастающую синхронизацию нейронов, наблюдающуюся на стадиях глубокого сна. В период REM-сна, наоборот, снижается и частота, и распространенность межприступных эпилептиформных разрядов. Степень выраженности и латерализация межприступных эпилептиформных разрядов помогают выявить расположение эпилептогенных очагов при рефрактерной височной эпилепсии



[54]. У детей с генерализованными разрядами при регистрации ЭЭГ и нормальной магнитно-резонансной томограмме или с наличием минимальных изменений обнаружение в ходе обследования межприступных эпилептических разрядов в период REM-сна позволяло определить пораженное полушарие и перейти к хирургическому лечению [55]. В фазе REM-сна эпилептические приступы регистрируются значительно реже [57].

Влияние депривации сна на течение эпилепсии

Депривация сна приводит к нарушению памяти и снижению дневной функциональной активности [58, 59]. В.Б. Дорохов и соавт. в экспериментальной модели однодневного обучения у крыс выявили негативное влияние 24-часовой депривации сна после обучения, выражающееся в препятствии закрепления (консолидации) пространственной памяти [60]. В опытах *in vivo* R. Havekes и соавт. показали, что 5-часовая депривация сна селективно уменьшает активность волокнистых дендритов в гиппокампальной области и, как следствие, приводит к дефициту симпатической пластичности в гиппокампе и снижению памяти [61]. Депривация сна при эпилепсии способствует повышению дневной сонливости, снижению качества жизни, уменьшению концентрации внимания, ухудшению памяти и здоровья в целом [59].

Возможно отягощение течения эпилепсии на фоне депривации сна, особенно у пациентов с эпилепсией, возникающей в период бодрствования. Одной из причин может быть повышение нейрональной возбудимости на фоне депривации сна [62]. В проспективном когортном исследовании с участием 104 пациентов депривация сна оказалась вторым по распространенности фактором (71% случаев), провоцирующим приступы, при этом наиболее часто генерализованные [63]. Депривация сна может провоцировать эпилептиформные разряды на ЭЭГ [64], особенно при регистрации в период бодрствования [65]. В сравнительных исследованиях активация эпилептиформных разрядов регистрируется в широких пределах – у 23–93% пациентов с подтвержденной или подозреваемой эпилепсией [66].

В ходе исследования, включившего 85 пациентов с подозрением на эпилепсию, которых случайным образом распределили в группы проведения рутинной ЭЭГ, ЭЭГ с депривацией сна и ЭЭГ в период лекарственного сна, вероятность обнаружения межприступных эпилептиформных разрядов была значительно выше при регистрации ЭЭГ после депривации сна [67]. В аналогичном

исследовании, в котором приняли участие 963 пациента с подозрением на эпилепсию, в группе проведения ЭЭГ на фоне депривации сна вероятность регистрации межприступных эпилептиформных разрядов была выше, чем в группе рутинной ЭЭГ, как при фокальной, так и при генерализованной эпилепсии [68]. Регистрация ЭЭГ после депривации сна в рамках протокола обследования у молодых пациентов с подозрением на эпилепсию позволяет снизить число ЭЭГ-обследований, назначаемых в данной популяции. Многие авторы предполагают, что активация межприступной эпилептиформной активности при депривации сна представляет собой специфический эффект ограничения сна, то есть не связана только с отсутствием или ограничением сна [69, 70].

Влияние эпилепсии на структуру сна

Наличие эпилептических приступов может изменять структуру и качество сна. Вместе с тем само наличие эпилепсии при достаточном контроле над приступами не оказывает на него значительного воздействия. Изменение структуры и качества сна при эпилептических приступах может проявляться в виде постиктальной сонливости, сниженной эффективности сна, повышенной доли бодрствования во время сна, частых смен стадий сна, частых микропробуждений, выраженного снижения доли REM-сна (последнее во взаимосвязи со сложными парциальными и генерализованными тонико-клоническими приступами) [71]. При проведении полисомнографического исследования пациентов с эпилепсией без судорожных приступов [72] не обнаружено различий в продолжительности каждой стадии сна между группами с лобной и височной эпилепсией, а также по сравнению с контрольной группой. У пациентов с височной эпилепсией по сравнению с пациентами с лобной эпилепсией отмечалась более высокая степень бодрствования после начала сна, что приводило к снижению эффективности сна. Специфическую роль эпилептических приступов в структуре сна у пациентов с височной эпилепсией исследовали с помощью видео-ЭЭГ мониторинга [73]. При обследовании пациентов после перенесенных в дневное время комплексных парциальных или вторично генерализованных судорожных приступов зарегистрировано значительное снижение продолжительности REM-сна в течение ночи, при этом не отмечено изменений других стадий сна или его качества. При возникновении эпилептических приступов во время сна наблюдалось более выраженное снижение продолжительности REM-сна (16 против



7%) в сочетании с увеличением продолжительности I фазы сна и снижением эффективности сна. У пациентов с эпилептическим статусом после фокального приступа, сопровождающегося утратой сознания, зафиксировано значительное подавление REM-сна, сохраняющееся в течение нескольких дней [74]. Таким образом, фокальные приступы могут приводить к стойкому нарушению нормального сна, особенно фазы REM-сна, сохраняясь от 1 ночи до нескольких дней (в случае эпилептического статуса). Этим, возможно, объясняется то, что многие пациенты с эпилепсией жалуются на снижение трудоспособности на следующий день после эпилептического приступа, особенно при ночных приступах.

Противоэпилептические препараты и архитектура сна

Поскольку эпилептические приступы оказывают негативное влияние на сон, прием противоэпилептических препаратов (ПЭП) может приводить к его улучшению за счет повышения контроля над приступами. ПЭП могут вызывать седацию либо, наоборот, повышать уровень бодрствования, а также оказывать прямое влияние на структуру сна. Кроме того, крайне сложно отделить эффект ПЭП на сон от основного противоэпилептического действия и, соответственно, оценить этот эффект. Именно поэтому результаты таких исследований следует интерпретировать с осторожностью. Следует также учитывать вероятность возникновения фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при применении препаратов в комбинации. При этом для большинства препаратов подобные исследования на здоровых добровольцах не проводились. Ситуация осложняется еще и тем, что ПЭП могут оказывать различное воздействие на пациентов с эпилепсией и на здоровых людей, вне зависимости от влияния на эпилептические приступы или от их наличия. Плацебоконтролируемые исследования у пациентов с эпилепсией, хотя и целесообразны с научной точки зрения, связаны с чрезмерным риском возникновения приступов, и это тоже может привести к смещению результатов.

Несмотря на перечисленные ограничения, существует достаточное количество данных о применении ПЭП у пациентов с эпилепсией и о различных аспектах действия ПЭП на сон [75]. Так, фенитоин способствует сокращению продолжительности периода до наступления сна. Фенобарбитал и габапентин уменьшают как продолжительность периода до наступления сна, так

и количество пробуждений. Увеличение продолжительности медленноволнового сна наблюдается при применении прегабалина, карбамазепина и габапентина, тогда как леветирацетам и этосуксимид вызывают его уменьшение. Этосуксимид и габапентин потенцируют REM-сон, увеличивая его продолжительность, а фенобарбитал и фенитоин снижают долю REM-сна. Дневная сонливость, оцениваемая по объективным показателям (тест на определение периодов скрытой сонливости), не возникает при применении топирамата, ламотриджина, зонисамида и вигабатрина. Сонливость может возникать при приеме высоких доз фенобарбитала и, возможно, вальпроевой кислоты и леветирацетама. Бензодиазепины увеличивают продолжительность REM-сна и уменьшают продолжительность медленноволнового сна и периода до его наступления [76]. Вальпроаты могут увеличивать частоту пробуждений [77]. Топирамат и зонисамид не оказывают значимого действия на структуру сна у пациентов, а лакозамид – у здоровых добровольцев [78, 79].

В одном из исследований применения ламотриджина в качестве дополнительного ПЭП отмечено увеличение доли REM-сна [75], однако у включенных в исследование пациентов исходно наблюдался укороченный REM-сон, что может быть связано с сопутствующим приемом ПЭП. В ходе более строго контролируемого исследования 10 пациентов с фокальной эпилепсией принимали ламотриджин в дополнение к карбамазепину или фенитоину [76]. Сон оценивали с помощью амбулаторной полисомнографии до и после добавления ламотриджина к лечению. На фоне терапии отмечалось значительное уменьшение продолжительности медленноволнового сна с увеличением продолжительности II стадии сна, в то время как все другие параметры (включая REM-сон) оставались неизменными. Субъективные показатели сна не изменялись. В другом исследовании монотерапия ламотриджином не оказывала влияния на сон [80].

Габапентин увеличивает продолжительность медленноволнового сна в качестве монотерапии и дополнительного ПЭП [75, 80]. Отмечено увеличение продолжительности REM-сна [75] и улучшение качества сна [81]. Прегабалин также увеличивает продолжительность медленноволнового сна и уменьшает число пробуждений [82]. Рандомизированное исследование леветирацетама у здоровых добровольцев не продемонстрировало различий по сравнению с плацебо [83]. В ходе небольшого исследования тиагабина у здоровых пожилых добровольцев зарегистрировано



повышение качества сна и продолжительности медленноволнового сна [84].

Таким образом, влияние ПЭП на сон может варьировать в широких пределах в зависимости от исходных характеристик сна, особенностей заболевания и применяемого ПЭП. Знания о действии ПЭП на сон могут помочь в выборе препарата на основании анамнеза. В частности, при бессоннице предпочтительней назначить ПЭП с более высоким седативным эффектом или перенести большую часть дозы на вечерний прием. У пациентов с гиперсомнией или дневной сонливостью приемлемым выбором могут оказаться ПЭП с более низким уровнем седации или способствующие повышению уровня бодрствования в утренние часы.

Заключение

В настоящем обзоре рассмотрены вопросы сложного взаимоотношения эпилепсии и нарушений сна, имеющие значение для диагностики и лечения. Многие аспекты этой проблемы не ясны. Так, на механизмы эпилептогенеза существенное

влияние может оказывать активность некоторых гормонов, подверженных циркадным законам активации, в том числе циклам «сон – бодрствование». Уровень мелатонина в плазме крови не зависит исключительно от сна и бодрствования, он подвержен сезонным колебаниям, когда в популяции больных эпилепсией резко увеличивается частота приступов [85]. Наши возможности коррекции результатов патологического взаимодействия механизмов сна и эпилепсии весьма ограничены и часто переоцениваются клиницистами.

Изучение взаимосвязи эпилептических приступов и сна, применение полисомнографии могут существенно помочь в диагностике эпилептического синдрома и определении дальнейшего прогноза. Даже если приступы регистрируются только во сне, они могут оказывать влияние на качество жизни за счет нарушения структуры сна, потенциально внося вклад в развитие нарушений памяти, на которые жалуются многие пациенты. Это следует учитывать и при консультировании пациентов с нарушениями сна, и при подборе ПЭП. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Парфенова ЕВ, Ридер ФК, Герсамян АГ, Яковлев АА, Гехт ФБ. Эпилепсия как социальная проблема. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(9):77–85. doi: 10.17116/jnevro201811809177.
2. Карлов ВА, Иноземцева ОС, Новоселова ГБ. К проблеме расстройства сна при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;9(1):36–9. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.036-039.
3. Gibbon FM, McCormac E, Gringras P. Sleep and epilepsy: unfortunate bedfellows. Arch Dis Child. 2019;104(2):189–92. doi: 10.1136/archdischild-2017-313421.
4. Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients – a prospective study. Seizure. 2006;15(5):299–306. doi: 10.1016/j.seizure.2006.02.018.
5. Каймовский ИЛ, Журавлев ДВ, Лебедева АВ. Клиническая значимость нарушений сна у пациентов с эпилепсией (обзор литературы). Доктор.Ру. 2017;(8):14–7.
6. Quigg M, Gharai S, Ruland J, Schroeder C, Hodges M, Ingersoll KS, Thorndike FP, Yan G, Ritterband LM. Insomnia in epilepsy is associated with continuing seizures and worse quality of life. Epilepsy Res. 2016;122:91–6. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.02.014.
7. Михайлов ВА, Полуэктов МГ, Полторац СВ, Левин ЯИ, Поляков АЮ, Стрыгин СК, Бабак СЛ. Клинические и нейрофизиологические характеристики нарушений сна у больных с тревожными расстройствами и способы их коррекции. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2013;(3):81–8.
8. Хачатрян СГ, Тунян ЮС. Влияние эпилепсии на структуру сна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(9–2): 88–94. doi: 10.17116/jnevro20171179288-94.
9. Faludi B, Bóné B, Komoly S, Janszky J. [Sleep disordered breathing and epilepsy: relationships and therapeutic considerations]. Ideggyogy Sz. 2015;68(11–12):374–82. Hungarian. doi: 10.18071/isz.68.374.
10. Kataria L, Vaughn BV. Sleep and epilepsy. Sleep Med Clin. 2016;11(1):25–38. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.10.008.
11. Foldvary-Schaefer N, Alsheikhtaha Z. Complex nocturnal behaviors: nocturnal seizures and parasomnias. Continuum (Minneapolis, Minn). 2013;19(1 Sleep Disorders):104–31. doi: 10.1212/01.CON.0000427210.98305.8f.
12. Peter-Derex L, Catenoix H, Bastuji H, Chouchou F. Parasomnia versus epilepsy: An affair of the heart? Neurophysiol Clin. 2018;48(5): 277–86. doi: 10.1016/j.neucli.2018.08.002.
13. Полуэктов МГ. Нарушения сна в практике невролога. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(4):18–24. doi: 10.14412/2074-2711-2012-416.
14. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005;46(4):470–2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.



15. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82. doi: 10.1111/epi.12550.
16. Полуэктов МГ, ред. Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. М.: Медфорум; 2016. 664 с.
17. Wang YQ, Zhang MQ, Li R, Qu WM, Huang ZL. The mutual interaction between sleep and epilepsy on the neurobiological basis and therapy. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(1):5–16. doi: 10.2174/1570159X15666170509101237.
18. Putilov AA. Principal component analysis of the EEG spectrum can provide yes-or-no criteria for demarcation of boundaries between NREM sleep stages. *Sleep Sci*. 2015;8(1):16–23. doi: 10.1016/j.slsci.2015.02.004.
19. Porkka-Heiskanen T, Zitting KM, Wigren HK. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;208(4):311–28. doi: 10.1111/apha.12134.
20. Khubchandani M, Jagannathan NR, Mallick HN, Mohan Kumar V. Functional MRI shows activation of the medial preoptic area during sleep. *Neuroimage*. 2005;26(1):29–35. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.002.
21. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257–63. doi: 10.1038/nature04284.
22. Mistlberger RE. Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;49(3):429–54. doi: 10.1016/j.brainresrev.2005.01.005.
23. Fleshner M, Booth V, Forger DB, Diniz Behn CG. Circadian regulation of sleep-wake behaviour in nocturnal rats requires multiple signals from suprachiasmatic nucleus. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2011;369(1952):3855–83. doi: 10.1098/rsta.2011.0085.
24. Easton A, Meerlo P, Bergmann B, Turek FW. The suprachiasmatic nucleus regulates sleep timing and amount in mice. *Sleep*. 2004;27(7):1307–18. doi: 10.1093/sleep/27.7.1307.
25. Morin LP, Allen CN. The circadian visual system, 2005. *Brain Res Rev*. 2006;51(1):1–60. doi: 10.1016/j.brainresrev.2005.08.003.
26. Rosenwasser AM. Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. *Brain Res Rev*. 2009;61(2):281–306. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.08.001.
27. Shouse MN, Farber PR, Staba RJ. Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation. *Clin Neurophysiol*. 2000;111 Suppl 2:S9–18. doi: 10.1016/s1388-2457(00)00397-7.
28. Halász P. How sleep activates epileptic networks? *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:425697. doi: 10.1155/2013/425697.
29. Halász P, Filakovszky J, Vargha A, Bagdy G. Effect of sleep deprivation on spike-wave discharges in idiopathic generalised epilepsy: a 4×24 h continuous long term EEG monitoring study. *Epilepsy Res*. 2002;51(1–2):123–32. doi: 10.1016/s0920-1211(02)00123-7.
30. Gloor P. Generalized epilepsy with bilateral synchronous spike and wave discharge. New findings concerning its physiological mechanisms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1978;(34):245–9.
31. Avoli M. A brief history on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures. *Epilepsia*. 2012;53(5):779–89. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03421.x.
32. Maheshwari A, Noebels JL. Monogenic models of absence epilepsy: windows into the complex balance between inhibition and excitation in thalamocortical microcircuits. *Prog Brain Res*. 2014;213:223–52. doi: 10.1016/B978-0-444-63326-2.00012-0.
33. Sinha SR. Basic mechanisms of sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(2):103–10. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182120d41.
34. Miano S, Paolino MC, Peraita-Adrados R, Montesano M, Barberi S, Villa MP. Prevalence of EEG paroxysmal activity in a population of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009;32(4):522–9. doi: 10.1093/sleep/32.4.522.
35. Koutroumanidis M, Tsiptsios D, Kokkinos V, Kostopoulos GK. Focal and generalized EEG paroxysms in childhood absence epilepsy: topographic associations and distinctive behaviors during the first cycle of non-REM sleep. *Epilepsia*. 2012;53(5):840–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03424.x.
36. Świąder MJ, Kotowski J, Łuszczki JJ. Modulation of adenosinergic system and its application for the treatment of epilepsy. *Pharmacol Rep*. 2014;66(3):335–42. doi: 10.1016/j.pharep.2013.10.005.
37. Huang ZL, Zhang Z, Qu WM. Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation. *Int Rev Neurobiol*. 2014;119:349–71. doi: 10.1016/B978-0-12-801022-8.00014-3.
38. Kaushik MK, Aritake K, Kamauchi S, Hayaishi O, Huang ZL, Lazarus M, Urade Y. Prostaglandin D(2) is crucial for seizure suppression and postictal sleep. *Exp Neurol*. 2014;253:82–90. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.12.002.
39. Литвиненко ИВ, Красаков ИВ, Цыган НВ, Иллариошкин СН. Терапевтический потенциал мелатонина при заболеваниях нервной системы. *Нервные болезни*. 2017;(3):3–11.
40. Олейникова ОМ, Карева ЕН, Богомазова МА, Авакян ГГ, Лагутин ЮВ, Авакян ГН. Эпилепсия и гормон эпифиза: современное состояние проблемы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2011;3(4):22–7.
41. Bazil CW, Short D, Crispin D, Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology*. 2000;55(11):1746–8. doi: 10.1212/wnl.55.11.1746.
42. Gupta M, Gupta YK, Agarwal S, Aneja S, Kalavani M, Kohli K. Effects of add-on melatonin administration on antioxidant enzymes in children with epilepsy taking carbamazepine monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2004;45(12):1636–9. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.17604.x.
43. Авакян ГН, Олейникова ОМ, Карева ЕН, Богомазова МА, Лагутин ЮВ, Авакян ГГ. Содержание уринарного 6-сульфатоксимелатонина на фоне лечения больных эпилепсией: пилотное клиническое исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(4):32–6.
44. Goudarzi E, Elahdadi Salmani M, Lashkarbolouki T, Goudarzi I. Hippocampal orexin receptors inactivation reduces PTZ induced seizures of male rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015;130:77–83. doi: 10.1016/j.pbb.2015.01.006.
45. Yi PL, Tsai CH, Lin JG, Lee CC, Chang FC. Kindling stimuli delivered at different times in the sleep-wake cycle. *Sleep*. 2004;27(2):203–12. doi: 10.1093/sleep/27.2.203.
46. Sanabria ER, Scorza FA, Bortolotto ZA, Calderazzo-Filho LS, Cavalheiro EA. Disruption of light-induced c-Fos immunoreactivity in the suprachiasmatic nuclei of chronic epileptic rats. *Neurosci Lett*. 1996;216(2):105–8. doi: 10.1016/0304-3940(96)13020-2.
47. Yi PL, Chen YJ, Lin CT, Chang FC. Occurrence of epilepsy at different zeitgeber times alters sleep homeostasis differently in rats. *Sleep*. 2012;35(12):1651–65. doi: 10.5665/sleep.2238.
48. Gerstner JR, Smith GG, Lenz O, Perron IJ, Buono RJ, Ferraro TN. BMAL1 controls the diurnal rhythm and set point for electrical seizure threshold in mice. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:121. doi: 10.3389/fnsys.2014.00121.
49. Зайцев АВ. Роль гаммергических интернейронов коры и гиппокампа при развитии эпилепсии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;102(5):513–28.
50. DiNuzzo M, Mangia S, Maraviglia B, Giove F. Physiological bases of the K+ and the glutamate/GABA hypotheses of epilepsy. *Epilepsy Res*. 2014;108(6):995–1012. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2014.04.001.
51. Карпова МН, Кузнецова ЛВ, Клишина НЮ. ГАМК и ее рецепторы в патогенезе эпилепсии.



- лпсии. Успехи физиологических наук. 2015;46(3):46–59.
52. Левин ЯИ. Парасомнии – современное состояние проблемы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010;2(2):10–6.
53. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*. 2002;111(2):231–9. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00034-9.
54. Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(12):1309–16. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01329.x.
55. Okanari K, Baba S, Otsubo H, Widjaja E, Sakuma S, Go CY, Jones KC, Nishioka K, Oba S, Matsui T, Ueno M, Ukitsu S, Rutka JT, Drake JM, Donner EJ, Weiss SK, Snead OC 3rd, Ochi A. Rapid eye movement sleep reveals epileptogenic spikes for resective surgery in children with generalized interictal discharges. *Epilepsia*. 2015;56(9):1445–53. doi: 10.1111/epi.13081.
56. Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep*. 2002;25(8):899–904.
57. Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep – wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology*. 2001;56(11):1453–9. doi: 10.1212/wnl.56.11.1453.
58. Василенко АВ, Онищенко ЛС, Живолупов СА, Лобзин СВ, Заболотский НН, Бодрова ТВ. Значение депривации сна в развитии локально обусловленной эпилепсии с позиций концепции нейропластичности. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(7):59–65. doi: 10.17116/jnevro20161167159-65.
59. Havekes R, Vecsey CG, Abel T. The impact of sleep deprivation on neuronal and glial signaling pathways important for memory and synaptic plasticity. *Cell Signal*. 2012;24(6):1251–60. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.02.010.
60. Дорохов ВБ, Кожедуб РГ, Арсеньев ГН, Кожечкин СН, Украинцева ЮВ, Куликов МА, Манолов АИ, Ковальзон ВМ. Влияние депривации сна на консолидацию пространственной памяти крыс после однодневного обучения в водном тесте Морриса. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2011;61(3):322–31.
61. Havekes R, Park AJ, Tudor JC, Luczak VG, Hansen RT, Ferri SL, Bruinenberg VM, Poplawski SG, Day JP, Aton SJ, Radwańska K, Meerlo P, Houslay MD, Baillie GS, Abel T. Sleep deprivation causes memory deficits by negatively impacting neuronal connectivity in hippocampal area CA1. *Elife*. 2016;5:e13424. doi: 10.7554/eLife.13424.
62. Badawy RA, Curatolo JM, Newton M, Berkovic SF, Macdonell RA. Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects. *Neurology*. 2006;67(6):1018–22. doi: 10.1212/01.wnl.0000237392.64230.f7.
63. Forsgård JA, Metsähonkala L, Kiviranta AM, Cizinauskas S, Junnila JJT, Laitinen-Vaapavuori O, Jokinen TS. Seizure-precipitating factors in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2019;33(2):701–7. doi: 10.1111/jvim.15402.
64. Fountain NB, Kim JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15(1):69–75. doi: 10.1097/00004691-199801000-00009.
65. Ellingson RJ, Wilken K, Bennett DR. Efficacy of sleep deprivation as an activation procedure in epilepsy patients. *J Clin Neurophysiol*. 1984;1(1):83–101. doi: 10.1097/00004691-198401000-00005.
66. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(1):4–20. doi: 10.1097/01.wnp.0000206877.90232.cb.
67. Leach JP, Stephen LJ, Salveta C, Brodie MJ. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(9):1040–2. doi: 10.1136/jnnp.2005.084871.
68. Giorgi FS, Perini D, Maestri M, Guida M, Pizzanelli C, Caserta A, Ludice A, Bonanni E. Usefulness of a simple sleep-deprived EEG protocol for epilepsy diagnosis in de novo subjects. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(11):2101–7. doi: 10.1016/j.clinph.2013.04.342.
69. Giorgi FS, Guida M, Caciagli L, Maestri M, Carnicelli L, Bonanni E, Bonuccelli U. What is the role for EEG after sleep deprivation in the diagnosis of epilepsy? Issues, controversies, and future directions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:533–48. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.10.005.
70. Schmitt B. Sleep and epilepsy syndromes. *Neuropediatrics*. 2015;46(3):171–80. doi: 10.1055/s-0035-1551574.
71. Kataria L, Vaughn BV. Sleep and Epilepsy. *Sleep Med Clin*. 2016;11(1):25–38. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.10.008.
72. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia*. 1998;39(2):150–7. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01352.x.
73. Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 2000;57(3):363–8. doi: 10.1001/archneur.57.3.363.
74. Bazil CW, Anderson CT. Sleep structure following status epilepticus. *Sleep Med*. 2001;2(5):447–9. doi: 10.1016/s1389-9457(01)00068-5.
75. Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia*. 2014;55(1):26–37. doi: 10.1111/epi.12478.
76. Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology*. 2000;54(5 Suppl 1):S16–24.
77. Nayak C, Sinha S, Ramachandriah CT, Nagappa M, Thennarasu K, Taly AB, Satishchandra P. Differential improvement of the sleep quality among patients with juvenile myoclonic epilepsy with valproic acid: A longitudinal sleep questionnaire-based study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(4):403–7. doi: 10.4103/0972-2327.165472.
78. Bonanni E, Galli R, Maestri M, Pizzanelli C, Fabbrini M, Manca ML, Ludice A, Murri L. Daytime sleepiness in epilepsy patients receiving topiramate monotherapy. *Epilepsia*. 2004;45(4):333–7. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.47803.x.
79. Romigi A, Izzi F, Placidi F, Zannino S, Evangelista E, Del Bianco C, Copetti M, Vitrani G, Mercuri NB, Cum F, Marciani MG. Effects of zonisamide as add-on therapy on sleep-wake cycle in focal epilepsy: a polysomnographic study. *Epilepsy Behav*. 2013;26(2):170–4. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.11.049.
80. Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med*. 2003;4(1):51–5. doi: 10.1016/s1389-9457(02)00217-4.
81. Biyik Z, Solak Y, Atalay H, Gaipov A, Guney F, Turk S. Gabapentin versus pregabalin in improving sleep quality and depression in hemodialysis patients with peripheral neuropathy: a randomized prospective crossover trial. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(3):831–7. doi: 10.1007/s11255-012-0193-1.
82. Bazil CW, Dave J, Cole J, Stalvey J, Drake E. Pregabalin increases slow-wave sleep and may improve attention in patients with partial epilepsy and insomnia. *Epilepsy Behav*. 2012;23(4):422–5. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.02.005.
83. Bazil CW, Battista J, Basner RC. Effects of levetiracetam on sleep in normal volunteers. *Epilepsy Behav*. 2005;7(3):539–42. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.08.001.
84. Mathias S, Wetter TC, Steiger A, Lancel M. The GABA uptake inhibitor tiagabine promotes slow wave sleep in normal elderly subjects. *Neurobiol Aging*. 2001;22(2):247–53. doi: 10.1016/s0197-4580(00)00232-3.
85. Олейникова ОМ, Карева ЕН, Авакян ГГ, Богомазова МА, Авакян ГН. Мелатонин и эпилепсия: анализ влияния планетарных геомагнитных факторов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015;7(4):29–34. doi: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.029-034



References

- Parfenova EV, Rider FK, Gersamia AG, Yakovlev AA, Guekht AB. [Epilepsy as a social problem]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2018;118(9):77–85. Russian. doi: 10.17116/jnevro201811809177.
- Karlov VA, Inozemtseva OS, Novoselova GB. [Sleep disorders in epileptic patients. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*]. 2017;9(1):36–9. Russian. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.036-039.
- Gibbon FM, McCormack E, Gringras P. Sleep and epilepsy: unfortunate bedfellows. *Arch Dis Child*. 2019;104(2):189–92. doi: 10.1136/archdischild-2017-313421.
- Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients – a prospective study. *Seizure*. 2006;15(5):299–306. doi: 10.1016/j.seizure.2006.02.018.
- Kaimovsky IL, Zhuravlev DV, Lebedeva AV. [The clinical significance of sleep disturbances in epilepsy patients: review of the literature]. *Doctor.Ru*. 2017;(8):14–7. Russian.
- Quigg M, Gharai S, Ruland J, Schroeder C, Hodges M, Ingersoll KS, Thorndike FP, Yan G, Ritterband LM. Insomnia in epilepsy is associated with continuing seizures and worse quality of life. *Epilepsy Res*. 2016;122:91–6. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.02.014.
- Mikhailov VA, Poluektov MG, Poltorak SV, Levin Ya, Polyakov AY, Strigin KN, Babak SL. [Clinical and neurophysiological characteristics of sleep disorders and methods of their correction in patients with anxiety disorders]. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2013;(3):81–8. Russian.
- Khachatryan SG, Tunyan YS. [An effect of epilepsy on sleep structure]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117(9 Vyp 2): 88–94. Russian. doi: 10.17116/jnevro20171179288-94.
- Faludi B, Bóné B, Komoly S, Janszky J. [Sleep disordered breathing and epilepsy: relationships and therapeutic considerations]. *Ideggyogy Sz*. 2015;68(11–12):374–82. Hungarian. doi:10.18071/isz.68.374.
- Kataria L, Vaughn BV. Sleep and epilepsy. *Sleep Med Clin*. 2016;11(1):25–38. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.10.008.
- Foldvary-Schaefer N, Alsheikhtaha Z. Complex nocturnal behaviors: nocturnal seizures and parasomnias. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(1 Sleep Disorders):104–31. doi: 10.1212/01.CON.0000427210.98305.8f.
- Peter-Derex L, Catenoux H, Bastuji H, Chouchou F. Parasomnia versus epilepsy: An affair of the heart? *Neurophysiol Clin*. 2018;48(5):277–86. doi: 10.1016/j.neucli.2018.08.002.
- Poluektov MG. [Sleep disorders in neurological practice]. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):18–24. Russian. doi: 10.14412/2074-2711-2012-416.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470–2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4): 475–82. doi: 10.1111/epi.12550.
- Poluektov MG, editor. [Somnology and sleep medicine: national guideline dedicated to the memory of A.M. Vein and Ya.I. Levin]. Moscow: Medforum; 2016. 664 p. Russian.
- Wang YQ, Zhang MQ, Li R, Qu WM, Huang ZL. The mutual interaction between sleep and epilepsy on the neurobiological basis and therapy. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(1):5–16. doi: 10.2174/1570159X15666170509101237.
- Putilov AA. Principal component analysis of the EEG spectrum can provide yes-or-no criteria for demarcation of boundaries between NREM sleep stages. *Sleep Sci*. 2015;8(1):16–23. doi: 10.1016/j.slsci.2015.02.004.
- Porkka-Heiskanen T, Zitting KM, Wigren HK. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;208(4):311–28. doi: 10.1111/apha.12134.
- Khubchandani M, Jagannathan NR, Mallick HN, Mohan Kumar V. Functional MRI shows activation of the medial preoptic area during sleep. *Neuroimage*. 2005;26(1):29–35. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.002.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257–63. doi: 10.1038/nature04284.
- Mistlberger RE. Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;49(3):429–54. doi: 10.1016/j.brainresrev.2005.01.005.
- Fleshner M, Booth V, Forger DB, Diniz Behn CG. Circadian regulation of sleep-wake behaviour in nocturnal rats requires multiple signals from suprachiasmatic nucleus. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2011;369(1952): 3855–83. doi: 10.1098/rsta.2011.0085.
- Easton A, Meerlo P, Bergmann B, Turek FW. The suprachiasmatic nucleus regulates sleep timing and amount in mice. *Sleep*. 2004;27(7): 1307–18. doi: 10.1093/sleep/27.7.1307.
- Morin LP, Allen CN. The circadian visual system, 2005. *Brain Res Rev*. 2006;51(1):1–60. doi: 10.1016/j.brainresrev.2005.08.003.
- Rosenwasser A.M. Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. *Brain Res Rev*. 2009;61(2):281–306. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.08.001.
- Shouse MN, Farber PR, Staba RJ. Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation. *Clin Neurophysiol*. 2000 Sep;111 Suppl 2:59–18. doi: 10.1016/s1388-2457(00)00397-7.
- Halász P. How sleep activates epileptic networks? *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:425697. doi: 10.1155/2013/425697.
- Halász P, Filakovszky J, Vargha A, Bagdy G. Effect of sleep deprivation on spike-wave discharges in idiopathic generalised epilepsy: a 4 × 24 h continuous long term EEG monitoring study. *Epilepsy Res*. 2002;51(1–2):123–32. doi: 10.1016/s0920-1211(02)00123-7.
- Gloor P. Generalized epilepsy with bilateral synchronous spike and wave discharge. New findings concerning its physiological mechanisms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1978;(34):245–9.
- Avoli M. A brief history on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures. *Epilepsia*. 2012;53(5):779–89. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03421.x.
- Maheshwari A, Noebels JL. Monogenic models of absence epilepsy: windows into the complex balance between inhibition and excitation in thalamocortical microcircuits. *Prog Brain Res*. 2014;213:223–52. doi: 10.1016/B978-0-444-63326-2.00012-0.
- Sinha SR. Basic mechanisms of sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(2):103–10. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182120d41.
- Miano S, Paolino MC, Peraita-Adrados R, Montesano M, Barberi S, Villa MP. Prevalence of EEG paroxysmal activity in a population of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009;32(4):522–9. doi: 10.1093/sleep/32.4.522.
- Koutroumanidis M, Tsiptsios D, Kokkinos V, Kostopoulos GK. Focal and generalized EEG paroxysms in childhood absence epilepsy: topographic associations and distinctive behaviors during the first cycle of non-REM sleep. *Epilepsia*. 2012;53(5):840–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03424.x.
- Świąder MJ, Kotowski J, Łuszczki JJ. Modulation of adenosinergic system and its application for the treatment of epilepsy. *Pharmacol Rep*. 2014;66(3):335–42. doi: 10.1016/j.pharep.2013.10.005.
- Huang ZL, Zhang Z, Qu WM. Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation. *Int Rev Neurobiol*. 2014;119:349–71. doi: 10.1016/B978-0-12-801022-8.00014-3.



38. Kaushik MK, Aritake K, Kamauchi S, Hayaishi O, Huang ZL, Lazarus M, Urade Y. Prostaglandin D(2) is crucial for seizure suppression and postictal sleep. *Exp Neurol*. 2014;253:82–90. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.12.002.
39. Litvinenko IV, Krasakov IV, Tsygan NV, Illarionovskiy SN. [Therapeutic potential of melatonin in neurological disorders]. *Journal of Nervous Diseases*. 2017;(3):3–11. Russian.
40. Oleynikova OM, Kareva EN, Bogomazova MA, Avakyan GG, Lagutin YV, Avakyan GN. Epilepsy and pineal hormone: current state of the problem. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2011;3(4):22–7. Russian.
41. Bazil CW, Short D, Crispin D, Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology*. 2000;55(11):1746–8. doi: 10.1212/wnl.55.11.1746.
42. Gupta M, Gupta YK, Agarwal S, Aneja S, Kailani M, Kohli K. Effects of add-on melatonin administration on antioxidant enzymes in children with epilepsy taking carbamazepine monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2004;45(12):1636–9. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.17604.x.
43. Avakian GN, Oleinikova OM, Kareva EN, Bogomazova MA, Lagutin IuV, Avakian GG. [Concentrations of urine 6-sulfatoxymelatonin during the treatment of patients with epilepsy: a pilot clinical trial]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2012;112(4):32–6. Russian.
44. Goudarzi E, Elahdadi Salmani M, Lashkarlouki T, Goudarzi I. Hippocampal orexin receptors inactivation reduces PTZ induced seizures of male rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015;130:77–83. doi: 10.1016/j.pbb.2015.01.006.
45. Yi PL, Tsai CH, Lin JG, Lee CC, Chang FC. Kindling stimuli delivered at different times in the sleep-wake cycle. *Sleep*. 2004;27(2):203–12. doi: 10.1093/sleep/27.2.203.
46. Sanabria ER, Scorza FA, Bortolotto ZA, Calderazzo-Filho LS, Cavalheiro EA. Disruption of light-induced c-Fos immunoreactivity in the suprachiasmatic nuclei of chronic epileptic rats. *Neurosci Lett*. 1996;216(2):105–8. doi: 10.1016/0304-3940(96)13020-2.
47. Yi PL, Chen YJ, Lin CT, Chang FC. Occurrence of epilepsy at different zeitgeber times alters sleep homeostasis differently in rats. *Sleep*. 2012;35(12):1651–65. doi: 10.5665/sleep.2238.
48. Gerstner JR, Smith GG, Lenz O, Perron IJ, Buono RJ, Ferraro TN. BMAL1 controls the diurnal rhythm and set point for electrical seizure threshold in mice. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:121. doi: 10.3389/fnsys.2014.00121.
49. Zaitsev AV. [The role of cortical and hippocampal gabaergic interneurons in epilepsy]. *Russian Journal of Physiology*. 2016;102(5): 513–28. Russian.
50. DiNuzzo M, Mangia S, Maraviglia B, Giove F. Physiological bases of the K+ and the glutamate/GABA hypotheses of epilepsy. *Epilepsy Res*. 2014;108(6):995–1012. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.04.001.
51. Karpova MN, Kuznetsova LV, Klishina NY. [Gaba and its receptors in pathogenesis of epilepsy]. *Usp Fiziol Nauk*. 2015;46(3):46–59. Russian.
52. Levin YI. [Parasomnias – current state of the issue]. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2010;2(2):10–6. Russian.
53. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*. 2002;111(2):231–9. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00034-9.
54. Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(12):1309–16. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01329.x.
55. Okanari K, Baba S, Otsubo H, Widjaja E, Sakuma S, Go CY, Jones KC, Nishioka K, Oba S, Matsui T, Ueno M, Ukitsu S, Rutka JT, Drake JM, Donner EJ, Weiss SK, Snead OC 3rd, Ochi A. Rapid eye movement sleep reveals epileptogenic spikes for resective surgery in children with generalized interictal discharges. *Epilepsia*. 2015;56(9):1445–53. doi: 10.1111/epi.13081.
56. Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep*. 2002;25(8): 899–904.
57. Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep – wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology*. 2001;56(11):1453–9. doi: 10.1212/wnl.56.11.1453.
58. Vasilenko AV, Onischenko LS, Zhivolupov SA, Lobzin SV, Zabolotskiy NN, Bodrova TV. [Significance of sleep deprivation in the development of local epilepsy from neuroplasticity opinion]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016;116(7):59–65. Russian. doi: 10.17116/jnevro20161167159-65.
59. Havekes R, Vecsey CG, Abel T. The impact of sleep deprivation on neuronal and glial signaling pathways important for memory and synaptic plasticity. *Cell Signal*. 2012;24(6): 1251–60. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.02.010.
60. Dorokhov VB, Kozhedub RG, Arsen'ev GN, Kozhechkin SN, Ukraintseva IuV, Kulikov MA, Manolov AI, Koval'zon VM. [Sleep deprivation effect upon spatial memory consolidation in rats after one-day learning in a Morris water maze]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 2011;61(3):322–31. Russian.
61. Havekes R, Park AJ, Tudor JC, Luczak VG, Hansen RT, Ferri SL, Bruinenberg VM, Poplawski SG, Day JP, Aton SJ, Radwańska K, Meerlo P, Houslay MD, Baillie GJ, Abel T. Sleep deprivation causes memory deficits by negatively impacting neuronal connectivity in hippocampal area CA1. *Elife*. 2016;5:e13424. doi: 10.7554/eLife.13424.
62. Badawy RA, Curatolo JM, Newton M, Berkovic SF, Macdonell RA. Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects. *Neurology*. 2006;67(6):1018–22. doi: 10.1212/01.wnl.0000237392.64230.f7.
63. Forsgård JA, Metsähonkala L, Kiviranta AM, Cizinauskas S, Junnila JJT, Laitinen-Vapaavuori O, Jokinen TS. Seizure-precipitating factors in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2019;33(2):701–7. doi: 10.1111/jvim.15402.
64. Fountain NB, Kim JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15(1):69–75. doi: 10.1097/00004691-199801000-00009.
65. Ellingson RJ, Wilken K, Bennett DR. Efficacy of sleep deprivation as an activation procedure in epilepsy patients. *J Clin Neurophysiol*. 1984;1(1):83–101. doi: 10.1097/00004691-198401000-00005.
66. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(1):4–20. doi: 10.1097/01.wnp.0000206877.90232.cb.
67. Leach JP, Stephen LJ, Salveta C, Brodie MJ. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(9):1040–2. doi: 10.1136/jnnp.2005.084871.
68. Giorgi FS, Perini D, Maestri M, Guida M, Pizzanelli C, Caserta A, Iudice A, Bonanni E. Usefulness of a simple sleep-deprived EEG protocol for epilepsy diagnosis in de novo subjects. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(11): 2101–7. doi: 10.1016/j.clinph.2013.04.342.
69. Giorgi FS, Guida M, Caciagli L, Maestri M, Carnicelli L, Bonanni E, Bonuccelli U. What is the role for EEG after sleep deprivation in the diagnosis of epilepsy? Issues, controversies, and future directions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:533–48. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.10.005.
70. Schmitt B. Sleep and epilepsy syndromes. *Neuropediatrics*. 2015;46(3):171–80. doi: 10.1055/s-0035-1551574.
71. Kataria L, Vaughn BV. Sleep and Epilepsy. *Sleep Med Clin*. 2016;11(1):25–38. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.10.008.
72. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia*. 1998;39(2):150–7. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01352.x.
73. Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and



- nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.* 2000;57(3):363–8. doi: 10.1001/archneur.57.3.363.
74. Bazil CW, Anderson CT. Sleep structure following status epilepticus. *Sleep Med.* 2001;2(5):447–9. doi: 10.1016/s1389-9457(01)00068-5.
75. Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia.* 2014;55(1):26–37. doi: 10.1111/epi.12478.
76. Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology.* 2000;54(5 Suppl 1):S16–24.
77. Nayak C, Sinha S, Ramachandriah CT, Nagappa M, Thennarasu K, Taly AB, Satishchandra P. Differential improvement of the sleep quality among patients with juvenile myoclonic epilepsy with valproic acid: A longitudinal sleep questionnaire-based study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015;18(4):403–7. doi: 10.4103/0972-2327.165472.
78. Bonanni E, Galli R, Maestri M, Pizzanelli C, Fabbrini M, Manca ML, Iudice A, Murri L. Daytime sleepiness in epilepsy patients receiving topiramate monotherapy. *Epilepsia.* 2004;45(4):333–7. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.47803.x.
79. Romigi A, Izzi F, Placidi F, Zannino S, Evangelista E, Del Bianco C, Copetti M, Vitrani G, Mercuri NB, Cum F, Marciani MG. Effects of zonisamide as add-on therapy on sleep-wake cycle in focal epilepsy: a polysomnographic study. *Epilepsy Behav.* 2013;26(2):170–4. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.11.049.
80. Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med.* 2003;4(1):51–5. doi: 10.1016/s1389-9457(02)00217-4.
81. Biyik Z, Solak Y, Atalay H, Gaipov A, Guney F, Turk S. Gabapentin versus pregabalin in improving sleep quality and depression in hemodialysis patients with peripheral neuropathy: a randomized prospective crossover trial. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(3):831–7. doi: 10.1007/s11255-012-0193-1.
82. Bazil CW, Dave J, Cole J, Stalvey J, Drake E. Pregabalin increases slow-wave sleep and may improve attention in patients with partial epilepsy and insomnia. *Epilepsy Behav.* 2012;23(4):422–5. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.02.005.
83. Bazil CW, Battista J, Basner RC. Effects of levitiracetam on sleep in normal volunteers. *Epilepsy Behav.* 2005;7(3):539–42. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.08.001.
84. Mathias S, Wetter TC, Steiger A, Lancel M. The GABA uptake inhibitor tiagabine promotes slow wave sleep in normal elderly subjects. *Neurobiol Aging.* 2001;22(2):247–53. doi: 10.1016/s0197-4580(00)00232-3.
85. Oleinikova OM, Kareva EN, Avakyan GG, Bogomazova MA, Avakyan GN. [Melatonin and epilepsy: analysis of influence of planetary geomagnetic factors]. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2015;7(4):29–34. Russian. doi: 10.17749/2077-8333.2015.7.4.029-034.

The relationship of sleep mechanisms and epileptogenesis

A.B. Kozhokaru^{1,2} • P.N. Vlasov³ • A.S. Orlova⁴

Close links between epilepsy and sleep is doubtless; however, the available literature does not allow for its unequivocal interpretation from the common pathophysiological mechanisms' perspective. GABAergic neuronal deficiency is believed to be the neurochemical background of the intimate mechanisms of sleep and epileptogenesis. Sleep impacts the epileptiform activity, with an increase in epileptiform discharge during NREM and a decrease during REM phases. Sleep deprivation may complicate the course of epilepsy, while epileptic attacks may change the sleep structure and quality. Anti-epileptic agents exert diverse effects on the sleep architectonics; they can induce sedation or increase alertness. Our potential to correct the results of the pathological interplay between sleep mechanisms and epilepsy are

rather limited and are frequently overestimated by clinicians. Investigation of the interrelationship between epileptic seizures and sleep and the use of polysomnography can substantially add to the diagnosis of the epileptic syndrome and define the subsequent outcomes.

Key words: epilepsy, sleep mechanisms, sleep structure, epileptogenesis, sleep disorder

For citation: Kozhokaru AB, Vlasov PN, Orlova AS. The relationship of sleep mechanisms and epileptogenesis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(1):44–55. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-006.

Received 30 September 2019; revised 15 January 2020; accepted 19 February 2020; published online 6 March 2020

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Anzhela B. Kozhokaru – MD, PhD, Chief of the Laboratory of Clinical Neurophysiology¹; Associate Professor, Chair of Neurology²
✉ 23 Marshala Novikova ul., Moscow, 123098, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 245 56 41.
E-mail: angela.neural@gmail.com

Pavel N. Vlasov – MD, PhD, Professor, Neurology Department³

Aleksandra S. Orlova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Human Pathology, Institute of Clinical Medicine⁴

¹ State Research Center – Burnasyn Federal Medical Biophysical Center; 46 Zhivopisnaya ul., Moscow, 123182, Russian Federation

² Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19/1A Marshala Timoshenko ul., Moscow, 121359, Russian Federation

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD); 20/1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation