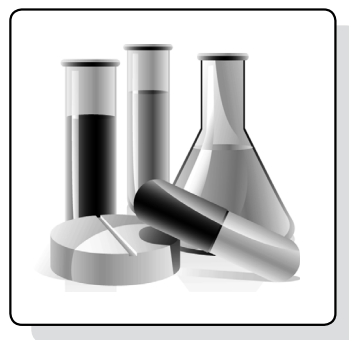




<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-59-65>

УДК 616.853

Л.А. Носаль, Н.В. Симонова, В.А. Доровских, М.А. Штарберг, Т.В. Заболотских

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА В КОРРЕКЦИИ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ ДЕТЕЙ

*Амурская государственная медицинская академия,
675000, ул. Горького, 95, тел. 8-(4162)-31-90-09, г. Благовещенск*

Резюме

Изучена антиоксидантная активность реамберина при эпилепсии у детей: 10 больных эпилепсией на фоне вальпроевой кислоты получали препарат реамберин (НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург, Россия) внутривенно капельно 200 мл 1,5 % раствора для инфузий со скоростью 40-80 капель/мин. (2-4 мл/мин.) 1 раз в сутки в течение 5 дней; 15 больных эпилепсией (контрольная группа) получали только вальпроевую кислоту. Эффективность препарата оценивали по содержанию гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и активности основных компонентов антиоксидантной системы (церулоплазмينا, витамина Е, каталазы) в крови больных эпилепсией детей. Введение больным эпилепсией реамберина способствовало достоверному снижению в плазме крови гидроперекисей липидов на 15 %, диеновых конъюгатов на 15 %, малонового диальдегида на 24 % по сравнению с больными контрольной группы. При анализе влияния сукцинатсодержащего препарата на активность компонентов антиоксидантной системы установлено, что содержание церулоплазмينا в крови выше аналогичного показателя у пациентов контрольной группы на 37 %, каталазы – на 24 %. Таким образом, включение реамберина в схему лечения больных эпилепсией детей следует считать патогенетически обоснованным, клинически оправданным и перспективным.

Ключевые слова: реамберин, эпилепсия, плазма крови, перекисное окисление липидов, продукты пероксидации (гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид), антиоксидантная система, дети.

L.A. Nosal', N.V. Simonova, V.A. Dorovskikh, M.A. Shtarberg, T.V. Zabolotskikh

EFFICACY OF REAMBERIN IN THE CORRECTION OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN THE PLASMA OF EPILEPTIC CHILDREN

Amur State Medical Academy, Blagoveshensk

Summary

The antioxidant activity of reamberin was studied in children with epilepsy: 10 patients with epilepsy received intravenous reamberin (Research and Technological Pharmaceutical Firm POLYSAN, Saint Petersburg, Russia) 200 ml of 1,5 % infusion solution at a rate of 40-80 drops/min (2-4 ml/min) once daily for 5 days; 15 patients with epilepsy received only valporic acid (a control group). The efficacy of the medication was evaluated by the levels of lipid hydroperoxides, conjugated dienes, and malondialdehyde and by the activity of the main components of the antioxidant system (ceruloplasmin, vitamin E, catalase) in the blood of epileptic children. The administration of reamberin to patients with epilepsy significantly reduced the plasma levels of lipid hydroperoxides by 15 %, conjugated dienes by 15 %, and malondialdehyde by 24 % compared to the patients in the control group. An analysis of the effect of succinate-containing medications on the activity of the antioxidant system components revealed that the blood concentrations of ceruloplasmin and catalase were 37 % and 24 %, respectively, higher than those in the control group. Thus, the inclusion of reamberin into the treatment of children with epilepsy should be considered pathogenically justified, clinically reasonable, and promising.

Key words: reamberin, epilepsy, plasma, lipid peroxidation, peroxidation products (lipid hydroperoxides, conjugated dienes, malondialdehyde), antioxidant system, children.

Известно, что условием эффективности лечения и обеспечения качества жизни больных эпилепсией при выборе стартового противосудорожного препарата (ПЭП) является учет формы эпилепсии и типа приступа, пола и возраста пациента, сопутствующей терапии, функционального состояния печени и почек [1]. Комиссия по ПЭП при Международной противоэпилептической лиге (МПЭЛ, англ. – International League Against Epilepsy, ILAE) подразделяет все ПЭП на старые (фенобарбитал и фенитоин), промежуточные (сукцинимиды и бензодиазепины), базовые (вальпроаты и карбамазепин) и новые (ламотриджин, топирамат, окскарбазепин, леветиретацетам, тиагабин, габапентин, фелбамат, прегабалин, зонисамид) [11, 16]. В 2013 году МПЭЛ опубликовала новые Рекомендации по выбору ПЭП для стартового лечения эпилепсии [17]. Исследования показывают, что у 47 % пациентов удается избавиться от эпилептических приступов при правильно подобранном первом препарате в адекватной возрастной дозировке для данной формы эпилепсии [3], однако ни один из ПЭП (включая препараты последнего поколения) нельзя назвать абсолютно безопасным [7, 10]. До настоящего времени позицию «золотого стандарта» в лечении эпилепсии сохраняют препараты, созданные ещё в 70-х годах прошлого века, – карбамазепин и вальпроаты, обозначаемые в европейской литературе по эпилептологии антиконвульсантами первой очереди выбора [19-21]. Карбамазепин имеет более узкий спектр терапевтического действия в сравнении с вальпроатами и может вызывать аггравацию некоторых типов приступов [11]. Препараты вальпроевой кислоты успешно применяются для лечения всех форм эпилепсии более чем в 100 странах Европы и мира, прочно сохраняя лидирующую позицию [15]. Хотя применение вальпроатов является широко распространенным и общепринятым, потребовалось не одно десятилетие, чтобы обнаружить некоторые побочные эффекты этого класса антиконвульсантов, условно подразделяемые эпилептологами на ранние (выявляются в течение первых недель тера-

пии) и поздние (возникают через несколько месяцев или лет после начала лечения) побочные реакции [6]. Спектр ранних побочных эффектов препаратов вальпроевой кислоты включает нарушения пищеварения, изменения функциональных проб печени, вальпроат-ассоциированную печеночную недостаточность, вальпроат-индуцированный панкреатит, гематологические нарушения (тромбоцитопения, анемия, лейкопения, эозинофилия), седативный эффект [7]. Результатами исследований последних лет показано, что большинство побочных эффектов антиконвульсантов развивается на патологически измененном фоне в антиоксидантной системе (АОС) организма и связаны с формированием окислительного стресса, вовлеченного в процессы генерации эпилептических приступов, а также в формирование механизмов фармакорезистентности эпилепсии [9]. Более того, доклиническими и клиническими исследованиями установлено, что ПЭП, в частности, вальпроевая кислота, обладают прооксидантным действием, вызывая увеличение образования свободных радикалов и окислительное повреждение нейронов [8]. Кроме этого, длительный прием ПЭП приводит к снижению дыхательной активности тканей, разобщению дыхания с фосфорилированием [18], что усугубляет метаболические нарушения и предопределяет целесообразность назначения в комплексной терапии эпилепсии лекарственных средств, обладающих антиоксидантной и антигипоксантами активностью. Учитывая, что количество разрешенных к применению в педиатрии лекарственных средств с подобным сочетанием эффектов весьма ограничено, вопрос эффективности сукцинатсодержащего препарата реамберина (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург, Россия) при монотерапии вальпроевой кислотой эпилепсии у детей представил для нас интерес.

Цель исследования – изучение эффективности реамберина в коррекции процессов перекисного окисления липидов при монотерапии эпилепсии у детей.

Материалы и методы

Проведено проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование в соответствии с Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP) (ОСТ № 42-511-99 от 29.12.98) с положениями Хельсинкской декларации и руководства по надлежащей клинической практике, разработанной на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для человека (ICH-GCP – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Human Use) и с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол № 4 от 22.11.17).

В исследование включено 25 детей (12 мальчиков и 13 девочек) в возрасте 6-16 лет ($11,2 \pm 0,59$), находя-

щиеся в период исследования на стационарном лечении в детском психоневрологическом отделении ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» г. Благовещенска (ДПНО ГАУЗ АО АОДКБ). Критерии включения в исследование: дети старше 1 года; верифицированный диагноз эпилепсии (G40 по международной классификации болезней МКБ-10); монотерапия ПЭП (вальпроевая кислота); адекватные показатели деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем; письменное добровольное информированное согласие одного из родителей/усыновителей. Критерии исключения: отказ от подписания информированного согласия, возраст пациентов менее 1 года, сопутствующая терапия эпилепсии (применение других ПЭП); острые инфек-

ции, в том числе гепатит В и С, ВИЧ; тяжелые сопутствующие заболевания внутренних органов; гиперчувствительность к вальпроевой кислоте.

Пациентам назначали вальпроевую кислоту (депакин) в соответствии с инструкцией по применению. Стартовая доза составляла 5-10 мг/кг, темп титрации – по 5 мг/кг 1 раз в неделю, средняя терапевтическая доза – 25 мг/кг в сутки. Индивидуальная эффективная доза определялась врачом на основе клинического ответа и определения концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови (как правило, эффективными являются дозы, обеспечивающие сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40-100 мг/л). При отсутствии адекватного ответа доза могла быть увеличена (максимальная суточная доза в нашем эксперименте – 36 мг/кг) под тщательным контролем состояния пациента. Вальпроевую кислоту применяли в режиме монотерапии 1-2 раза в день внутрь, во время или сразу после приема пищи с небольшим количеством жидкости.

Дети, включенные в исследование, были разделены на две группы: пациенты контрольной (1-я) группы (15 человек) получали вальпроевую кислоту на фоне внутривенного капельного введения эквивалентного вводимому препарату реамберин (2-я группа) количества 0,9 % раствора натрия хлорида (200 мл/сут.);

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что в группе больных эпилепсией детей, получавших вальпроевую кислоту, содержание гидроперекисей липидов на II этапе (6-е сутки лечения) выше аналогичного показателя на I этапе (до лечения) на 11 % ($p<0,05$), диеновых конъюгатов – на 4 %, малонового диальдегида – на 14 % ($p<0,05$) (таблицы 1, 2). В группе пациентов, получавших на фоне монотерапии эпилепсии реамберин, уровень первичных продуктов перекисидации (гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты) в сравнении с показателями на I этапе был достоверно ниже на 15 % ($p<0,05$), малонового диальдегида – на 14 %. Важно отметить, что на II этапе содержание первичных продуктов ПОЛ в плазме крови детей на фоне монотерапии, дополненной реамберин, было достоверно ниже на 15 % относительно пациентов, получавших только вальпроевую кислоту ($p<0,05$), малонового диальдегида – на 24 % ($p<0,05$).

Анализируя состояние антиоксидантной системы (таблицы 3, 4), было установлено, что на фоне монотерапии эпилепсии уровень церулоплазмينا на II этапе (6-е сутки лечения) был достоверно ниже аналогичного показателя на I этапе (до лечения) на 18 % ($p<0,05$), каталазы – на 12 % ($p<0,05$). Сравнивая данные показатели в группе пациентов, получавших на фоне вальпроевой кислоты реамберин, было констатировано увеличение содержания церулоплазмينا на 15 % ($p<0,05$), витамина Е – на 10 %, каталазы – на 11 % ($p<0,05$). Важно отметить, что на II этапе исследования в условиях использования реамберина уровень церулоплазмينا был выше на 37 % ($p<0,05$) относительно аналогичного показателя

в экспериментальной (2-й) группе (10 человек) терапия вальпроевой кислотой дополнена внутривенным капельным введением препарата реамберин 1,5 % раствор для инфузий ежедневно в течение 5 дней по 200 мл/сут. со скоростью 40-80 капель (2-4 мл) в минуту.

Забор венозной крови осуществляли до лечения (I этап: до введения натрия хлорида в контрольной и реамберина в экспериментальной группах) и на 6-е сутки лечения (II этап). Кровь собирали в охлажденные пробирки с гепарином, центрифугировали при 3 000 об./мин. в течение 15 мин., полученную плазму крови хранили при температуре -18°C до момента исследования. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали, исследуя содержание гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и компонентов АОС (церулоплазмينا, витамина Е, каталазы) в плазме крови пациентов по методикам, изложенным в ранее опубликованных нами работах [2, 12, 13]. В работе использовали приборы: спектрофотометр КФК-2мп, спектрофотометр UNICO, фотоэлектроколориметр Solar PV 1251 С. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (t) с помощью программы Statistica v.6.0. Результаты считали достоверными при $p<0,05$.

теля в контрольной группе детей, каталазы – на 24 % ($p<0,05$), что связано, на наш взгляд, с наличием в рецептуре реамберина янтарной кислоты, повышающей активность АОС за счет увеличения энергопродукции с последующей нормализацией энергозависимых процессов (работа ионных «помп», синтез фосфолипидов, белка и т.д.) в условиях оптимизации функции митохондрий и предотвращения разобщения окисления и фосфорилирования [4, 5, 14]. Полученные результаты и высказанные предположения наглядно подтверждают конкретные клинические примеры.

Таблица 1

Содержание первичных продуктов ПОЛ (нмоль/мл) в плазме крови больных эпилепсией детей на фоне монотерапии вальпроевой кислотой и введения реамберина ($M\pm m$)

Группы пациентов	Этап исследований	Гидроперекиси липидов	Диеновые конъюгаты
I группа – вальпроевая кислота ($n=15$)	I этап (до лечения)	30,6 $\pm$ 0,7	36,4 $\pm$ 1,1
	II этап (6-е сутки лечения)	33,8 $\pm$ 0,8*	38,0 $\pm$ 1,2
II группа – вальпроевая кислота + реамберин ($n=10$)	I этап (до лечения)	33,9 $\pm$ 0,7	37,9 $\pm$ 1,4
	II этап (6-е сутки лечения)	28,7 $\pm$ 0,7***	32,4 $\pm$ 0,9***

Примечание. Здесь и в табл. 2-4. * – достоверность различия показателей по сравнению с пациентами на I этапе исследования (до лечения) ($p<0,05$); ** – достоверность различия показателей по сравнению с пациентами, получавшими только вальпроевую кислоту ($p<0,05$).

Таблица 2

Содержание малонового диальдегида (нмоль/мл) в плазме крови больных эпилепсией детей на фоне монотерапии вальпроевой кислотой и введения реамберина ($M \pm m$)

Группы пациентов	Этап исследований	Малоновый диальдегид
I группа – вальпроевая кислота (n=15)	I этап (до лечения)	5,6±0,2
	II этап (6-е сутки лечения)	6,4±0,2*
II группа – вальпроевая кислота + реамберин (n=10)	I этап (до лечения)	5,7±0,3
	II этап (6-е сутки лечения)	4,9±0,2**

Таблица 3

Содержание компонентов АОС (мкг/мл) в плазме крови больных эпилепсией детей на фоне монотерапии вальпроевой кислотой и введения реамберина ($M \pm m$)

Группы пациентов	Этап исследований	Церулоплазмин	Витамин Е
I группа – вальпроевая кислота (n=15)	I этап (до лечения)	25,4±0,9	41,6±0,6
	II этап (6-е сутки лечения)	20,8±0,7*	43,0±1,0
II группа – вальпроевая кислота + реамберин (n=10)	I этап (до лечения)	24,7±1,1	40,3±0,9
	II этап (6-е сутки лечения)	28,5±0,9***	44,4±1,9

Таблица 4

Активность каталазы (ммоль H_2O_2 л⁻¹с⁻¹) в эритроцитсах больных эпилепсией детей на фоне монотерапии вальпроевой кислотой и введения реамберина ($M \pm m$)

Группы пациентов	Этап исследований	Каталаза
I группа – вальпроевая кислота (n=15)	I этап (до лечения)	113±3,0
	II этап (6-е сутки лечения)	100±3,0*
II группа – вальпроевая кислота + реамберин (n=10)	I этап (до лечения)	112±4,0
	II этап (6-е сутки лечения)	124±2,0* **

Клинический пример 1. Пациент О., 10 лет, поступил в ГАУЗ АО АОДКБ с диагнозом: Идиопатическая эпилепсия, редкие абсансы. Анамнез заболевания: приступы замираний появились в октябре 2016 г., частоту мама описать не может (сама не замечала, обратили внимание учителя в школе). В течение двух недель приступы участились до 4-6 раз в день. Обратились к неврологу амбулаторно, ребенок направлен в стационар. С 15.02.17 г. по 25.02.17 г. находился на обследовании и лечении в ДПНО АОДКБ, выставлен диагноз: Идиопатическая генерализованная эпилепсия, частые простые абсансы. Назначена противосудорожная терапия: депакин хроно по 300 мг × 2 раза в день. Приступы купированы. Выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями. С мая 2017 г. приступы стали возникать снова, сначала до 2 в день, затем чаще – до 6 раз в день (со слов мамы), проходят самостоятельно. Госпитализирован для обследования и коррекции лечения. 12, 13 августа 2017 г. в отделении зафиксированы приступы падения во время движения до 2 раз за сутки. Повышена доза депакина хроно до 450 мг × 2 раза в день. Проходили обследование в

ДПНО АОДКБ в феврале 2018 г., противосудорожная терапия не корригировалась. Приступы не возникали с февраля 2018 г.

19.11.2018 г. поступил на плановое обследование. Исследование параметров перекисного окисления липидов свидетельствовало об увеличении относительно здоровых доноров уровня гидроперекисей липидов в плазме крови до 32,2 нмоль/мл, диеновых конъюгатов – до 41,0 нмоль/мл, малонового диальдегида – до 5,9 нмоль/мл. Изучение активности основных компонентов антиоксидантной системы показало снижение относительно здоровых доноров содержания церулоплазмина до 24,0 мкг/мл, витамина Е – до 39,7 мкг/мл, каталазы – до 112 ммоль H_2O_2 л⁻¹с⁻¹. На фоне терапии препаратами вальпроевой кислоты пациент получал 1,5 % раствор реамберина для инфузий ежедневно внутривенно капельно в течение 5 дней по 200 мл в сутки со скоростью 40 – 80 капель в минуту. Исследование параметров перекисного окисления липидов после окончания курса в/в инфузий раствора реамберина (6-е сутки лечения) позволило констатировать снижение уровня гидроперекисей липидов в плазме крови до 30,1 нмоль/мл, диеновых конъюгатов – до 34,4 нмоль/мл, малонового диальдегида – до 4,7 нмоль/мл. Изучение активности основных компонентов антиоксидантной системы показало повышение содержания церулоплазмина до 28,5 мкг/мл, витамина Е – до 47,2 мкг/мл, каталазы – до 124 ммоль H_2O_2 л⁻¹с⁻¹.

Переносимость лечения хорошая: пациент не ощущал по каким-либо признакам введение препарата. За время лечения реамберинотом не возникло ни одного приступа (т.е. препарат не провоцирует возникновение приступов). Клинический и биохимический анализы крови без клинически значимых отклонений. УЗИ органов брюшной полости: без патологии.

Клинический пример 2. Пациент Л., 7 лет, поступил в ГАУЗ АО АОДКБ с диагнозом: идиопатическая эпилепсия, генерализованная форма, с редкими тонико-клоническими приступами. Анамнез заболевания: с 5 лет дебютировали приступы потери сознания, с тонико-клоническими судорогами, слюнотечением, продолжительностью до 30 секунд, с частотой до 3-4 раз в месяц. Наблюдались у невролога по месту жительства. С 24.07.17 г. по 2.08.17 г. находился в ДО ЦРБ г. Шимановск с диагнозом: ВСД, по смешанному типу. Судорожный синдром. Эпилепсия? 19.10.17 г. осмотрен неврологом в АОКП, выставлен диагноз эпилепсия, назначен депакин хроно 300 мг × 2 раза в день. Приступы больше не повторялись.

24.05.2018 г. поступил на плановое обследование. Исследование параметров перекисного окисления липидов свидетельствовало об увеличении относительно здоровых доноров уровня гидроперекисей липидов в плазме крови до 35,1 нмоль/мл, диеновых конъюгатов – до 39,0 нмоль/мл, малонового диальдегида – до 6,1 нмоль/мл. Изучение активности основных компонентов антиоксидантной системы показало снижение относительно здоровых доноров содержания церулоплазмина до 25,5 мкг/мл, витамина Е – до 37,2 мкг/мл, каталазы – до 110 ммоль H_2O_2 л⁻¹с⁻¹. На

фоне терапии препаратами вальпроевой кислоты пациент получал 1,5 % раствор реамберина ежедневно внутривенно капельно в течение 5 дней по 200 мл в сутки со скоростью 40-80 капель в минуту. Исследование параметров перекисного окисления липидов после окончания курса в/в инфузий раствора реамберина (6-е сутки лечения) свидетельствовало о снижении уровня гидроперекисей липидов в плазме крови до 26,3 нмоль/мл, диеновых конъюгатов до 29,0 нмоль/мл, малонового диальдегида до 4,3 нмоль/мл. Изучение активности основных компонентов антиоксидантной системы показало повышение содержания церулоплазмينا до 29,9 мкг/мл, витамина Е – до 41,9 мкг/мл, каталазы – до 123 ммоль H_2O_2 $\text{л}^{-1}\text{с}^{-1}$.

Переносимость лечения хорошая: пациент не ощущал по каким-либо признакам введение препарата. За время лечения реамберин не вызвало ни одного приступа. Клинический и биохимический анализы крови без клинически значимых отклонений. УЗИ органов брюшной полости: без патологии.

Таким образом, повышенное содержание гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, мало-

нового диальдегида при приеме препаратов вальпроевой кислоты на фоне тенденции снижения активности основных компонентов антиоксидантной системы предполагают проведение антиоксидантной терапии, обеспечивающей коррекцию окислительного стресса, развивающегося в организме в ответ на введение ПЭП. Приведенные клинические случаи показательны в плане отличной переносимости и эффективности препарата реамберин, обусловленной коррекцией параметров системы ПОЛ/АОС. Отсутствие отклонений в соматическом статусе, в клиническом и биохимическом анализах крови свидетельствует о возможности профилактики побочных эффектов противоэпилептической терапии и повышения качества жизни пациентов. Клиническая эффективность реамберина, подтвержденная результатами исследования антиоксидантного статуса у 10 больных эпилепсией детей, дает основание рекомендовать сукцинатсодержащий антиоксидант к дальнейшему изучению с целью расширения доказательной базы целесообразности включения в комплексную терапию эпилепсии.

Выводы

Лечение вальпроевой кислотой эпилепсии у детей сопровождается повышением интенсивности процессов ПОЛ, базируемом на накоплении гидроперекисей липидов, малонового диальдегида и снижении уровня церулоплазмينا и каталазы.

Внутривенное капельное введение реамберина

200 мл 1,5 % раствора для инфузий 1 раз в сутки в течение 5 дней на фоне применения вальпроевой кислоты достоверно снижает содержание продуктов липопероксидации и повышает уровень церулоплазмينا и каталазы в плазме крови больных эпилепсией детей.

Литература

1. Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. Трансформация эпилептической системы. Состояние вопроса и возможности решения проблемы // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 6-19.
2. Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Эффективность реамберина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных раком яичников // Онкология. Журнал имени П.А. Герцена. – 2018. – № 6. – С. 40-44.
3. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Рублева Ю.В., Мионов М.Б., Красильщикова Т.М. Существует ли универсальный препарат для лечения эпилепсии? // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 95-103.
4. Доровских В.А., Симонова Н.В., Переверзев Д.И., Штарберг М.А. Сравнительная эффективность цитофлавина и его составных компонентов при окислительном стрессе в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 4. – С. 18-22.
5. Доровских В.А., Симонова Н.В., Переверзев Д.И., Юртаева Е.Ю., Штарберг М.А. Сукцинатсодержащий препарат в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением четыреххлористого углерода // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – Вып. 63. – С. 75-79.
6. Каркашадзе М.З., Студеникин В.М., Маслова О.И., Баканов М.И., Шелковский В.И., Балканская С.В. Представления о побочных эффектах препаратов вальпроевой кислоты при лечении эпилепсии у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 43-49.
7. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. – М.: Медицина, 2010. – 720 с.
8. Липатова Л.В., Алексеева Д.В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии больных фармакорезистентной эпилепсией. – СПб., 2018. – 21 с.
9. Липатова Л.В., Дубинина Е.Е., Алексеева Д.В., Капустина Т.В., Лысенко И.С., Егорова Д.А., Леонова Н.В. Исследование состояния про- и антиоксидантной системы у больных эпилепсией и оценка возможностей болезнь-модифицирующей терапии // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 1. – С. 38-43.
10. Мухин К.Ю., Мионов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. – М.: ООО «Системные решения», 2014. – С. 353-364.
11. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Мухина Л.Н., Петрухин А.С. Сравнительная эффективность и переносимость топирамата, вальпроатов и карбамазепина в монотерапии эпилепсии у детей и молодых взрослых // Русский журнал детской неврологии. – 2008. – № 2. – С. 3-48.
12. Переверзев Д.И., Доровских В.А., Симонова Н.В., Штарберг М.А. Эффективность цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9, № 5. – С. 42-45.

13. Симонова Н.В. Фитопрепараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов, индуцированных ультрафиолетовым облучением: дис. ... д-ра биол. наук. – Благовещенск, 2012.

14. Симонова Н.В., Доровских В.А., Бондаренко Д.А., Носаль Л.А., Штарберг М.А. Сравнительная эффективность ремаксола и реамберина при поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 7. – С. 29-33.

15. Фрейдкова Н.В., Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Вальпарин XR в лечении эпилепсии (обзор литературы и описание клинических случаев) // Русский журнал детской неврологии. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 37-42.

16. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia*. – 2006. – Vol. 47. – P. 1094-1120.

17. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. Updated ILAE evidence review of AED efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizure and Syndromes // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54 (3). – P. 551-563. DOI: 10.1111/epi.12074.

18. Nishimura A., Honda N., Sugioka N. Evaluation of carbamazepine pharmacokinetic profiles in mice with kainic acid-induced acute seizures // *Biol. Pharm. Bull.* – 2008. – Vol. 31 (12). – P. 2302-2308.

19. Panayiotopoulos C.P. A Clinical Guide to epileptic syndromes and their treatment. – Springer, 2007. – P. 155-184.

20. Panayiotopoulos C.P. A Clinical Guide to epileptic syndromes and their treatment. – Springer, 2010. – 654 p.

21. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience // *CNS Drugs*. – 2002. – Vol. 16 (10). – P. 695-714.

Literature

1. Avakyan G.N., Avakyan G.G. Transformation of the epileptic system. Current status of the problem and possible ways to solve it // *Epilepsy and paroxysmal conditions*. – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. 6-19.

2. Bondarenko D.A., Smirnov D.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Shtarberg M.A. Efficacy of reamberin in the correction of lipid peroxidation processes in the plasma of patients with ovarian cancer // *P.A. Herzen Journal of Oncology*. – 2018. – № 6. – P. 40-44.

3. Burd S.G., Lebedeva A.V., Rubleva Yu.V., Mironov M.B., Krasilshchikova T.M. Is there a universal drug for epilepsy? // *Epilepsy and paroxysmal conditions*. – 2018. – Vol. 10, № 2. – P. 95-103.

4. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Pereverzev D.I., Shtarberg M.A. Comparative effectiveness of cytoflavin and its constituent components in experimental oxidative stress // *Experimental and Clinical Pharmacology*. – 2017. – Vol. 80, № 4. – P. 18-22.

5. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Pereverzev D.I., Yurtaeva E.Yu., Shtarberg M.A. Succinate containing drug for correction of lipid peroxidation processes induced by administration of the carbon tetrachloride // *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. – 2017. – Vol. 63. – P. 75-79.

6. Karkashadze M.Z., Studenikin V.M., Maslova O.I., Bakanov M.I., Shelkovsky V.I., Balkanskaya S.V. The view of side effects of valproate drugs in treatment of epilepsy in children // *Questions of Modern Pediatrics*. – 2003. – Vol. 2, № 3. – P. 43-49.

7. Karlov V.A. Epilepsy of children and adult males and females. – M.: Medicine, 2010. – 720 p.

8. Lipatova L.V., Alekseeva D.V. The use of antioxidants in the treatment of patients with pharmacoresistant epilepsy. – SPb., 2018. – 21 p.

9. Lipatova L.V., Dubinina E.E., Alexeeva D.V., Kapustina T.V., Lysenko I.S., Egorova D.A., Leonova N.V. The study of the state of the pro- and antioxidant system in patients with epilepsy and evaluation of the possibility of disease-modifying therapy // *Siberian Medical Review*. – 2017. – № 1. – P. 38-43.

10. Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. – M.: ООО «Systemic Solutions», 2014. – P. 353-364.

11. Mukhin K.Yu., Tsyachina M.D., Mukhina L.N., Petrukhin A.S. Comparative efficacy and tolerability of topiramate, valproates and carbamazepine in monotherapy of epilepsy in children and younger adults // *Russian Journal of Child Neurology*. – 2008. – № 2. – P. 3-48.

12. Pereverzev D.I., Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Shtarberg M.A. Effectiveness of Cytoflavin in the correction of lipid peroxidation processes in the blood of patients with acute myocardial infarction // *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. – 2016. – Vol. 9, № 5. – P. 42-45.

13. Simonova N.V. Phytopreparations in the correction of processes of lipid peroxidation induced by ultraviolet irradiation. Thesis ... of a Doctor of Biological Science. – Blagoveshchensk, 2012.

14. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Bondarenko D.A., Nosal L.A., Shtarberg M.A. Comparative effectiveness of remaxol and reamberin for carbon tetrachloride-induced hepatic injury treatment in experiment // *Experimental and Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 81, № 7. – P. 29-33.

15. Freidkova N.V., Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Valparin XR in the treatment of epilepsy (a review of literature and a description of clinical cases) // *Russian Journal of Child Neurology*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 37-42.

16. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia*. – 2006. – Vol. 47. – P. 1094-1120.

17. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. Updated ILAE evidence review of AED efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizure and Syndromes // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54 (3). – P. 551-563. DOI: 10.1111/epi.12074.

18. Nishimura A., Honda N., Sugioka N. Evaluation of carbamazepine pharmacokinetic profiles in mice with

kainic acid-induced acuteseizures // Biol. Pharm. Bull. – 2008. – Vol. 31(12). – P. 2302-2308.

19. Panayiotopoulos C.P. A Clinical Guide to epileptic syndromes and their treatment. – Springer, 2007. – P. 155-184.

20. Panayiotopoulos C.P. A Clinical Guide to epileptic syndromes and their treatment. – Springer, 2010. – 654 p.

21. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience // CNS Drugs. – 2002. – Vol. 16 (10). – P. 695-714.

Координаты для связи с авторами: Носаль Людмила Андреевна – аспирант (заочная форма обучения) кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии АмГМА, врач-невролог детского психоневрологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница»; Симонова Наталья Владимировна – д-р биол. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии АмГМА, e-mail: simonova.agma@yandex.ru; Доровских Владимир Анатольевич – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии АмГМА; Штарберг Михаил Анатольевич – канд. мед. наук, старший лаборант кафедры химии АмГМА; Заболотских Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, профессор, ректор АмГМА.

