

Курас О.С.¹, Надеждина М.В.², Гребенюк Е.В.³

Эффективность корректирующей терапии у больных медиобазальной и латеральной височной эпилепсией в межприступный период

1 - ООО «УГМК – Холдинг», г. Верхняя Пышма; 2 - Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Государственного медицинского университета, Екатеринбург; 3 - Уральский Государственный медицинский университет, Екатеринбург

Kuras O.S., Nadezhdina M.V., Grebenyuk E.V.

The efficiency of corrective therapy among patients with mediobasal and lateral temporal epilepsy in interictal period

Резюме

Проведено исследование неврологическое, электроэнцефалографическое (ЭЭГ) и доплерографическое с применением функциональных проб у 78 пациентов медиобазальной (МВЭ) и 42 - латеральной (ЛВЭ) височной эпилепсией через 1, 3, 6 месяцев после корректирующей терапии с использованием кавинтона и мексидола. У 92,5% больных ВЭ выявлено снижение частоты приступов на 50% и более, в том числе полный контроль над припадками у 23,1% пациентов МВЭ и 57,1 % - ЛВЭ. Установлено уменьшение индекса пароксизмальной активности при записи ЭЭГ и положительная динамика цереброваскулярного резерва. Стойкий клинико-нейрофизиологический эффект имел место у пациентов ВЭ обеих групп в течение 4 месяцев и преобладал у пациентов ЛВЭ.

Ключевые слова: височная эпилепсия, мексидол, кавинтон, цереброваскулярный резерв

Summary

The research of neurological electroencephalographic (EEG) and Doppler with application of functional tests in 78 patients mediobasal (MTE) and 42 lateral (LTE) temporal lobe epilepsy through 1,3,6 months after corrective therapy using cavinton and mexidol was carried out. It was found a decrease in seizure frequency by 50% and more in 92,5% of patients TE, including full control seizures - 23,1% of patients MTE and 57,1% - LTE. A decreasing of index of paroxysmal activity in the EEG recordings and positive dynamics of cerebrovascular reserve was noticed. The persistent clinical-neurophysiological effect had a place among patients TE of the both groups during 4 months and prevailed among patients LTE.

Key words: temporal epilepsy, mexidol, cavinton, cerebrovascular reserve

Введение

Вопросы комплексного патогенетического и симптоматического лечения эпилепсии, проводимого на фоне постоянного приема ПЭП, разрабатывались многими авторами [1;2;3]. В клинико-экспериментальных работах установлена высокая эффективность комбинации карбамазепина и мексидола у больных парциальной эпилепсией [4;5]; комбинации вальпроата натрия и мексидола при лечении вторично генерализованных припадков и резистентных форм эпилепсии [6; 7]. В эксперименте показано нормализующее действие гипокситерапии на эпилептический процесс [8], что может быть обусловлено процессами адаптации к гипоксии, включая усиление васкуляризации мозга [9;10]. Механизмы повреждения нейронов потенцируют друг друга, образуя порочный круг, в связи с чем для лечения эпилепсии перспективным будет препарат, препятствующий возможно большему числу механизмов аль-

терации нейронов и положительно влияющий на уровень мозгового кровотока и микроциркуляции. Одним из лекарственных средств, обладающих подобными эффектами, является кавинтон [11]. Дополнительным важным фактором данного препарата является усиление структурной динамики клеток коры, что приводит к увеличению пластичности нейронов, особенно в области гиппокампа [12;13].

Отмеченные данные определили цель исследования: установить особенности гемодинамики и определить эффективность и продолжительность влияния корректирующей терапии у больных медиобазальной и латеральной височной эпилепсией в межприступный период.

Материалы и методы

В межприступный период обследовано 120 (62 мужчины и 58 женщин) пациентов с височной эпилепсией (ВЭ). Средний возраст пациентов составил 30,5±9,3,

средняя длительность заболевания – $17,5 \pm 10,7$ лет. В зависимости от клинической формы выделено две группы больных: I – медиобазальной (МВЭ) и II – латеральной (ЛВЭ), включившие 78 (65,0%) и 42 (35,0%) сопоставимых по возрасту больных соответственно. Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев, соответствие по полу и возрасту было соблюдено. Критерии включения и исключения соблюдены.

Алгоритм обследования включал анамнез, неврологический и соматический статус и дополнительные методы исследования: электроэнцефалография (ЭЭГ), ультразвуковое исследование брахиоцефальных и транскраниальных сосудов (УЗДС и ТК УЗДГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

ЭЭГ исследование проводилось на компьютерной системе GALILEO SYSTEM PLANET 200 и «Энцефалан – 131 – 01» в состоянии пассивного бодрствования с использованием стандартных функциональных нагрузок. При анализе ЭЭГ использована классификация, основанная на степени регулярности биопотенциалов мозга и соотносительной выраженности различных ритмов [14]. Проводился компьютерный анализ с определением среднестатистического значения индексов пароксизмальности, тета-, дельта-, альфа-, бета 1- и 2-ритмов.

Исследование мозгового кровотока проводилось в амбулаторных условиях на ультразвуковом сканере Mindrai M5 (КНР, 2009) с использованием линейного датчика частотой 7–9 МГц, конвексного с частотой 3–5 МГц, в режимах В, М по общепринятой методике. Анализировались показатели линейной скорости кровотока (ЛСК) в разные фазы кардиоцикла по всем исследуемым артериям: максимальная систолическая (V_s), конечная диастолическая (V_d), средняя скорость кровотока (V_m). Сосудистое сопротивление оценивалось по показателям индекса Пурселло (RI) и Гослинга (PI). Состояние цереброваскулярной реактивности изучалось с помощью функциональных нагрузок: гиперкапническая нагрузка – произвольная задержка дыхания на 40 – 60 секунд; с расчетом коэффициента реактивности на гиперкапническую нагрузку – $K_r(+)$; гипervентиляционная нагрузка – интенсивное дыхание в течение одной минуты; с расчетом коэффициента реактивности на ги-покапническую нагрузку – $K_r(-)$; каротидный компрессионный тест – по-сткомпрессионная гиперемическая реакция [15] или «овершут» [16] проводился по методике Б.В. Гайдара. Определялся индекс вазомоторной реактивности (ИВМР) – разность систолических максимальных частот, измеренных при разнонаправленных нагрузках, отнесенная к исходному уровню $ИВМР = (V_{mco2} - V_{mo2}) / V_{mf} \times 100\%$. [17; 18].

Базовым препаратом у всех пациентов ВЭ независимо от формы был финлепсин в суточной дозе 20 – 30 мг/кг веса. В виде монотерапии препарат применен у 30 (38,5%) пациентов МВЭ и 19 (45,2%) – ЛВЭ. У пациентов с преобладанием вторично генерализованных эпилептических припадков и при плохой переносимости высоких концентраций финлепсина, последний сочетался с депакином, топамаксом или ламикталом в адекватных дозировках.

Корректирующая терапия включала в течение двух недель ежедневное внутривенное капельное введение кавинтона по 4 мл (20 мг на 200,0 мл физиологического раствора) и струйное внутривенное введение 5% раствора мексидола по 4 мл (200 мг на 16,0 мл физиологического раствора). После внутривенных инфузий в течение месяца внутрь мексидол по 250 мг 2 раза и кавинтон форте по 10 мг 2–3 раза в день.

Оценка эффективности проведенной корректирующей терапии у пациентов ВЭ обеих групп проводилась через 1, 3 и 6 месяцев по динамике частоты эпилептических припадков, неврологического статуса, ЭЭГ и гемодинамических показателей.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических (t-критерия Стьюдента) и непараметрических (Т-критерия Уайта) критериев. Обработка полученных результатов проводилась на ЭВМ с использованием программных продуктов Microsoft® Excel и программы для анализа статистических данных и восстановления статистических закономерностей SPSS версия 10.

Результаты и обсуждение

Основными жалобами, предъявляемыми пациентами, были головные боли диффузного характера 96 (80%), несистемное головокружение – 41 (34,2%), нарушение ночного сна – 54 (45,0%), невротические расстройства – 80 (66,7%), вегетативные расстройства в виде тахикардии, потливости, колебаний АД – 5 (7,6%). В неврологическом статусе легко выраженные признаки центрального пареза (7, 12) черепных нервов были выявлены у 34 (28,3%), асимметрия мышечного тонуса – у 19 (15,8%), негрубая мозжечковая симптоматика – у 32 (28,7%) больных, пирамидная – в виде оживления рефлексов, рефлекторной асимметрии, нетипичных подошвенных рефлексов и непостоянных патологических стопных знаков у 61 (50,8%). Статистически достоверного различия неврологической симптоматики у больных ВЭ двух групп установлено не было. Рассеянная очаговая неврологическая симптоматика, по-видимому, была обусловлена в основном преморбидными причинами (перинатальная энцефалопатия, последствия ЧМТ).

Характер простых парциальных приступов (ППП) соответствовал выделенным формам ВЭ. У пациентов I группы статистически достоверно преобладали вегетативно-висцеральные и психосенсорные припадки, а у пациентов II группы – слуховые, зрительные и вестибулярные. Сложные парциальные приступы (СПП) диагностированы у 48 (61,5%) и 28 (66,5%), вторично – генерализованные судорожные приступы (ВГСП) – у 32 (41%) и 18 (42,9%) больных I и II групп соответственно. Выявлено, что у пациентов I группы преобладают частые ППП (64,1%) и ВГСП (28,2%) приступы, а у пациентов II группы – редкие ППП (55,7%) и ВГСП (28,6%), ($p < 0,05$).

У пациентов ВЭ обеих групп до корректирующего лечения при доплерографическом исследовании с функциональными пробами наблюдалась снижение ($p < 0,05$) показателей КО, коэффициентов резистивно-

Таблица 1. Динамика показателей цереброваскулярной реактивности у больных медиобазальной и латеральной височной эпилепсией до и после корректирующего лечения

Коэффициенты ЦВР	Больные височной эпилепсией								Контр. группа (n = 50)
	I группа (n=78)				II группа (n=42)				
	До лечения	Через			До лечения	Через			
		1 месяц	3 месяца	6 месяцев		1 месяц	3 месяца	6 месяцев	
ИВМР	39,7±2,7 ◀◀	57,2±2,6 ●●	54,3±2,6 ●●	40,2±2,6 ◀◀	47,6±2,9 ◀◀	68,4±2,9 ●●	65,2±2,9 ●●	50,9±2,9 ◀	71,9±4,1
Кр +	1,15±0,02 ◀◀	1,28±0,02 ●●	1,26±0,02 ●●	1,17±0,02 ◀◀	1,19±0,03 ◀◀	1,31±0,03 ●●	1,30±0,03 ●●	1,21±0,03 ◀	1,36±0,06
Кр -	0,26±0,03 ◀	0,29±0,03 ◀	0,29±0,03 ◀	0,28±0,03 ◀	0,28±0,03 ◀	0,33±0,03 ●	0,31±0,03 ●	0,29±0,03 ◀	0,36±0,04
КО	1,12±0,02 ◀	1,25±0,02 ●	1,24±0,02 ●	1,14±0,02 ◀	1,16±0,03 ◀	1,26±0,03 ●	1,25±0,03 ●	1,17±0,03 ◀	1,26±0,04

Примечание: ● - p < 0,05; ●● - p < 0,01 – уровень статистической значимости различий показателей у больных I и II групп после лечения; ◀ - p < 0,05; ◀◀ - p < 0,01 - по отношению к показателям контрольной группы.

Таблица 2. Динамика клинических показателей у больных медиобазальной и латеральной височной эпилепсией до и после корректирующего лечения

Симптомы	Больные височной эпилепсией															
	I группа (n=78)							II группа (n=42)								
	До лечения	Через						До лечения	Через							
		1 месяц		3 месяца		6 месяцев			1 месяц		3 месяца		6 месяцев			
п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%			
Головная боль	63	80,7	8	10,3 ●●	11	14,1 ●●	55	70,5	33	78,6	8	19,1 ●●●	10	23,8 ●●●	28	66,7
Головокружение (несистемного характера)	17	21,8	6	7,7 ●	7	9,0 ●●	14	17,4	24	57,1	6	14,3 ●●●	7	16,7 ●●●	20	47,6
Нарушение ночного сна	35	44,9	7	9,0 ●●	10	12,8 ●●	32	41	19	45,2	4	9,5 ●●	7	16,7 ●●	17	40,5
Страх, тревога, эмоциональная лабильность	48	61,5	7	9,0 ●●	10	12,8 ●●	42	53,8	32	76,2	4	9,5 ●●	8	19,1 ●●	27	64,3
Изменение сухожильных рефлексов	37	47,4	16	20,5 ●●	17	21,8 ●●	30	38,5	24	57,1	20	47,6	20	47,6	23	54,8
Координаторные расстройства	24	30,8	11	14,1 ●●	12	15,4 ●●	22	28,2	8	19	4	9,5 ●●	5	11,9 ●	6	14,2

Примечание: ● - p < 0,05; ●● - p < 0,01 - уровень статистической значимости различий показателей у больных I и II групп до и после корректирующего лечения; ◆ - p < 0,05 - уровень статистической значимости различий показателей у больных I и II групп.

сти Кр (+) и Кр (-) при выполнении гиперкапнической и гипервентиляционной проб соответственно, а также цереброваскулярного резерва - ИВМР по сравнению с показателями лиц контрольной группы и общепринятых нормативных показателей для данной возрастной группы (табл. 1).

Выявленные у всех больных ВЭ при проведении доплерографического исследования с применением функциональных проб нарушения цереброваскулярного резерва в виде недостаточности как вазодилаторного, так и вазоконстрикторного эффектов явились основой для дополнительной коррекции лечения данной группы пациентов. С этой целью был выбран кавинтон - селективный церебральный вазодилатор, безопасный для

организма и давно используемый для улучшения физиологического состояния головного мозга. Вторым корректирующим препаратом был выбран мексидол – препарат с поликомпонентным спектром фармакологических эффектов и мультифакторным механизмом действия, наиболее важными из которых являются антиоксидантный и мембранотропный эффекты. Следует отметить, что ни у одного из больных ВЭ ухудшения общего самочувствия, учащения эпилептических припадков зарегистрировано не было как в период проведения корректирующего лечения, так и через 3 месяца после него.

Статистически значимое улучшение проявилось в уменьшении субъективных жалоб больных - отмечены нормализация сна, регресс головной боли, головокруже-

Таблица 3. Динамика эпилептических приступов у больных медиобазальной и латеральной височной эпилепсией до и после корректирующего лечения

Показатели	Больные височной эпилепсией															
	I группа (n=78)								II группа (n=42)							
	До лечения		Через						До лечения		Через					
			1 месяц		3 месяца		6 месяцев				1 месяц		3 месяца		6 месяцев	
п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	
Полный контроль над ЭП	-	-	18	23,1 ●●	16	20,5 ●	-	-	12	28,6	24	57,1 ●●	22	52,3 ●●	14	33,3 ♦
Снижение числа ЭП >75%	23	29,5	35	44,9 ●	32	41,0●	25	32,1	20	47,6	14	33,3	15	35,8	16	38,1
Снижение числа ЭП на 50-70 %	23	29,5	16	20,5	18	23,0	26	33,3	10	23,8	4	9,6 ●	5	11,9 ●	12	28,6
Снижение числа ЭП на 25 %	28	35,9	9	11,5 ●	12	15,5 ●	24	30,8	-	-	-	-	-	-	-	-
Без эффекта	4	5,1	-	-	-	-	3	3,8	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего	78	100	78	100	78	100	78	100	42	100	42	100	42	100	42	100

Примечание: ● - $p < 0,05$ - уровень статистической значимости различий показателей у больных I и II групп до и после корректирующего лечения; ♦ - $p < 0,05$ - уровень статистической значимости различий показателей у больных I и II групп.

ния, симптомов вегетативной дисфункции, астеноневротических расстройств. Была выявлена положительная динамика объективных неврологических симптомов – снижение фона и сглаженность асимметрии сухожильных и периостальных рефлексов, регресс координаторных нарушений ($p < 0,05$) (табл. 2). Процент больных с регрессом головной боли и головокружения был выше среди больных ЛВЭ ($p < 0,05$), вместе с тем положительная динамика рефлекторной сферы и координаторных расстройств – среди пациентов с МВЭ ($p < 0,05$). Отмеченная динамика субъективных и объективных симптомов сохранялась через три месяца после лечения и могла свидетельствовать об устранении функциональных гемодинамических нарушений, связанных с улучшением церебральной гемодинамики.

Нам удалось достичь полного контроля над припадками (исчезновение припадков) у пациентов I и II групп в 23,1 % и 57,1% наблюдений, добиться значительного улучшения (сокращение числа приступов более чем на 75%, уменьшение выраженности и длительности приступов) в 44,9% и 33,3% соответственно ($p < 0,05$) (табл. 3). Хороший результат (снижение частоты приступов на 50-75%) достигнут у 16 (20,5%) пациентов I группы и 4 (9,6%) II группы. Удовлетворительный результат - незначительное улучшение, снижение частоты эпилептических приступов на 25% имел место у 9 (11,5%) больных I группы. Проведенное аналогичное исследование через 3 месяца свидетельствовало о сохранении полученного эффекта. Так, четкая положительная динамика сохранялась у 108 (90%). Однако через 6 месяцев результаты были

Таблица 4. Динамика ЭЭГ показателей у больных медиобазальной и латеральной височной эпилепсией до и после корректирующего лечения

Показатели ЭЭГ	Больные височной эпилепсией									
	I группа (n=78)				II группа (n=42)					
	До лечения		Через			До лечения		Через		
			1 месяц	3 месяца	6 месяцев			1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Отношение альфа/тета активности в фоновой ЭЭГ	3,3 ± 0,5		6,4 ± 0,3●	6,2 ± 0,3●	3,9 ± 0,3	4,2 ± 0,5		7,2 ± 1,1●	7,1 ± 1,1●	4,5 ± 1,1
Индекс пароксизмальной активности при фоновой записи	22 ± 5,7♦		10 ± 2,1●●	12 ± 2,1●●	18 ± 2,1♦	16 ± 4,9		4,8 ± 1,6●●	5,9 ± 1,6●●	11 ± 1,6●
Индекс пароксизмальной активности при гипервентиляции	30 ± 8,1♦		12 ± 2,7●●	15 ± 2,7●●	25 ± 2,7♦	21 ± 7,2		7,8 ± 1,9●●	8,4 ± 1,9●●	17 ± 1,9

Примечание: ● - $p < 0,05$; ●● - $p < 0,01$ – уровень статистической значимости различий показателей у больных I и II групп до и после корректирующего лечения; ♦ - $p < 0,05$ - уровень статистической значимости различий показателей у больных I и II групп.

несколько хуже по сравнению с данными, полученными через месяц и 3 месяца, но лучшими по сравнению с данными, полученными у этих же пациентов до корректирующей терапии. Удельный вес пациентов с положительной динамикой через 6 месяцев составлял – 93 (77,5%), в том числе среди пациентов с МВЭ -51 (65,3%) и ЛВЭ -42 (100%).

Положительная динамика биоэлектрической активности головного мозга в виде увеличения соотношения индекса альфа/тета и уменьшения индекса пароксизмальной активности в фоновой записи ЭЭГ и при гипервентиляции зарегистрированы у пациентов ВЭ обеих групп ($p < 0,05$). Однако у больных ВЭ I группы индекс пароксизмальной активности по сравнению с аналогичным показателем у больных ВЭ II группы в фоновой записи был выше ($p < 0,05$) и, несмотря на положительную динамику, оставался повышенным ($p < 0,05$) через месяц после комплексного лечения. Увеличение толерантности к гипервентиляции выявлено у 44 (56,4%) больных ВЭ. Результаты ЭЭГ – исследования, проведенного через 3 месяца, достоверно не отличались от показателей, полученных у этих же больных через месяц после корректирующего лечения, тогда как результаты ЭЭГ – исследования, проведенного через 6 месяцев, приближались к исходным показателям, сохраняя положительную тенденцию (табл. 4). Индекс пароксизмальной активности у пациентов I группы был выше ($p < 0,05$), а толерантность к гипервентиляции ниже, отмеченная тенденция сохранялась в динамике.

Динамическое исследование состояния церебральной гемодинамики и цереброваскулярного резерва методом транскраниальной доплерографии с применением функциональных проб выявило следующие закономерности. У всех больных ВЭ через месяц после корректирующей терапии отмечена положительная динамика ИВМР в основном за счет положительно возросшего вазодилаторного резерва (гиперкапническая проба; Кр+). Однако у пациентов ВЭ I группы, несмотря на положительную динамику исходно измененных нейрофизиологических показателей ($p < 0,05$), они не достигли контрольных значений ($p < 0,05$). Увеличение гипоканнического коэффициента (Кр-), отражающее возросший констрикторный резерв, имело место у пациентов ЛВЭ ($p < 0,05$). Отсутствие его динамики у пациентов МВЭ позволяло предполагать истощение вазоконстрикторного эффекта. Коэффициент овершута статистически достоверно увеличился у пациентов ВЭ обеих исследуемых групп, что могло свидетельствовать о возросшем резерве вазодилатации после проведенного курса корректирующей терапии. Результаты, полученные при доплерографическом исследовании, проведенном через 3 месяца, практически не отличались от аналогичных показателей, полученных через месяц после корректирующей терапии. Через 6 месяцев после корректирующего лечения резистивные показатели приблизились к исходным данным (табл. 1).

Таким образом, проведенная у пациентов ВЭ корректирующая терапия с применением кавинтона и мексидола положительно сказалась на улучшении церебральной гемодинамики, коррелирующей с положительной динамикой биоэлектрической активности головного мозга и снижением частоты ЭП вплоть до полного контроля над ними, установив стойкий эффект в течение четырех месяцев. Установленная ранее корреляционная связь ($r = 0,7$) между показателями ИВМР и индексом пароксизмальной активности позволяет предполагать, что возросшие компенсаторные возможности мозгового кровообращения снижают судорожную готовность головного мозга, влияя на эпилептогенез и частоту эпилептических припадков у пациентов ВЭ.

Выводы

1. Через месяц после корректирующей терапии с применением кавин-тона и мексидола у больных ВЭ установлено уменьшение субъективных и объективных неврологических симптомов ($p < 0,05$). У 111 (92,5%) больных ВЭ выявлено снижение частоты приступов на 50% и более, в том числе полный контроль над припадками у 23,1% пациентов МВЭ и 57,1% - ЛВЭ - и снижение их числа более чем на 75% у 44,9% и 33,3% наблюдений соответственно. Процент полного контроля над припадками преобладал у пациентов ЛВЭ ($p < 0,05$).

2. Через месяц после корректирующей терапии у пациентов ВЭ обеих групп зарегистрировано увеличение отношения альфа/тета активности и уменьшение индекса пароксизмальной активности в фоновой записи ЭЭГ и при гипервентиляции ($p < 0,05$) с преобладанием положительной динамики у больных ЛВЭ ($p < 0,05$).

3. У всех больных ВЭ через месяц после корректирующей терапии отмечена положительная динамика ИВМР ($p < 0,05$) за счет возросшего ($p < 0,05$) вазодилаторного резерва (увеличение Кр (+) при гиперкапнической пробе; увеличение КО при компрессионной пробе) и вазоконстрикторного резерва (увеличение Кр (-) при гипоканнической пробе), динамика которого у пациентов МВЭ была минимальной.

4. Стойкий клинично-нейрофизиологический эффект проведенной корректирующей терапии имел место у пациентов ВЭ обеих групп в течение 4 месяцев и преобладал у пациентов ЛВЭ. Через 6 месяцев у больных ВЭ обеих групп ЭЭГ и гемодинамические показатели приближались к исходным показателям, что коррелировало с отрицательной динамикой частоты эпилептических припадков. Полученные данные обосновывают необходимость повторных курсов мексидола и кавинтона у пациентов ВЭ с частотой не менее двух раз в год. ■

Курс О.С. - врач-невролог ООО «УГМК – Холдинг», г. Верхняя Пышма; Надеждина М.В. – профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Государственного медицинского университета, докт. мед.наук., профессор, Екатеринбург; Гребенюк Е.В. – студентка Уральского Государственного медицинского университета, Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Надеждина Маргарита Викторовна, Екатеринбург, 620149, ул. Онуфриева, дом 10, кв.43, дом. тел 2401357, Сот. 89530464477, адрес электронной почты: k-13117@planet-a.ru

Литература:

1. Биниауршвили, Р. Г. Эпилепсия и функциональное состояние мозга / Р. Г. Биниауршвили, А. М. Вейн, А. Р. Рахимджанов. – Ташкент: Медицина, 1986. - 239 с.
2. Вейн, А. М. Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний («Пароксизмальный мозг») / А. М. Вейн, О. В. Воробьева // Труды Восточно-европейской конференции «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология». - Украина. - Ялта. - 1 – 6 октября 1999. - С.15- 16.
3. Хоршев С. К. Доклиническая стадия эпилепсии: теоретические и прикладные аспекты / С.К. Хоршев, С.А. Громов, Е.А. Корсакова. - СПб. - 2004. - С.101 - 103.
4. Бадалян, Л. О. Влияние комбинированного применения карбамазепина и антиоксидантов на эпилептическую систему : автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1998. - 22 с.
5. Авакян, Г.Н. Экспериментальные и клинические подходы к лечению эпилепсии / Международная конференция «Эпилепсия - диагностика, лечение, социальные аспекты». - М.: «Светлица», 2005. - С.46-53.
6. Стойко, М.И. Изучение возможности применения вальпроата натрия, антиоксиданта мексидола и их комбинации для лечения и профилактики вторично - генерализованных припадков при эпилепсии (клинико - экспериментальное исследование) / М.И. Стойко: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. - 2002. – 23 с.
7. Стародубцев, А.В. Комбинированное применение мексидола и депакина хроно в лечении резистентных форм эпилепсии взрослых / А.В. Стародубцев, С.Н. Стародубцева, И.Н. Огородников // 8 Всероссийский съезд неврологов. - Казань. - 2001. - С. 540.
8. Старых, Е.В. Электроэнцефалогический контроль эффективности гипокситерапии как дополнительного метода в лечении эпилепсии / Е. В. Старых // Журн. неврол. и психиатр, им. С. Корсакова. - 2003. - Том 103. - №7. - С.27 - 30.
9. Агаджанян, Н. А. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии / Н.А. Агаджанян, А.И. Елфимов. – М.: Медицина, 1986. - 270с.
10. Кошелев, В. Б. Структурная перестройка кровеносного русла при экспериментальной артериальной гипертензии и адаптации к гипоксии: механизмы и регуляторные последствия / В. Б. Кошелев: Автореф. дис. ...д-ра биол. наук М. - 1990. - 23 с.
11. Kiss, V. Mechanism of action of vinpocetine / V. Kiss, E. Karpati // Acta Pharm Hung. - 1999. - 66. - P. 213 - 224.
12. Engert, F. Dendritic spine changes associated with hippocampal long- term synaptic plasticity / F.Engert, T. Bonhoeffer // Nature. - 1999. - 399. - P.66 - 70.
13. Maletic - Savatic, M. Rapid dendritic morphogenesis in CA 1 hippocampal dendrites induced by synaptic activity / M. Maletic -Savatic , Malinow R., Svoboda K. // Science. - 1999. - 283. - P. 1923 - 1927.
14. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. Таганрог: Изд-во ТРГУ, 2000.
15. Шахнович А.Р., Шахнович В.А. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. М 1996.
16. Гайдар, Б.В. Принципы оптимизации церебральной гемодинамики при нейрохирургической патологии головного мозга : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Б.В. Гайдар. - Л., 1990. - 46 с.
17. Бархатов, Д.Ю. Функциональная транскраниальная доплерография при атеросклеротическом поражении сонных артерий / Д.Ю. Бархатов, Д.Н. Джибладзе, Ю.М. Никитин // Журнал неврол. и психиатр, им. С. Корсакова. - 1994. - № 12. - С. 13-15.
18. Ringelstein, E. B., Van Eyck, S., Mertens, I. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. J. Cereb Blood Flow Metab. - 1992. - Jan.12 (1): 162 - 168.