

Некоторые факторы риска развития когнитивных нарушений у лиц с эпилепсией и новые возможности терапии

Н.В. Пизова¹✉, ORCID: 0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

А.В. Пизов², ORCID: 0000-0002-0522-675X, avpizov@yandex.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

Резюме

Эпилепсия – широко распространенное хроническое неврологическое заболевание. Проблемы для людей, страдающих эпилепсией, выходят далеко за рамки эпилептических припадков. Сопутствующие заболевания при эпилепсии очень распространены и часто доставляют пациентам больше проблем, чем сами приступы. Хотя судороги являются наиболее ярким клиническим проявлением эпилепсии, люди с эпилепсией подвержены риску не только приступов, но и множества проблем со здоровьем. И дети, и взрослые, страдающие эпилепсией, часто жалуются на нарушения памяти. Принято считать, что нарушения когнитивных функций при эпилепсии многофакторны. К составляющим, ухудшающим когнитивные функции, относятся активные приступы и в частности генерализованные тонико-клонические приступы, черепно-мозговые травмы, структурная эпилепсия, а также медикаментозная терапия. Когнитивные нарушения очень часто присутствуют уже во время начала эпилепсии. Выявляемые когнитивные нарушения у пациентов с эпилепсией зависят от локализации эпилептического очага, частоты и типа приступов эпилепсии, изменений на интериктальной электроэнцефалограмме. У большинства пациентов с эпилепсией приступы можно контролировать с помощью противоэпилептических препаратов. Терапия когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией представляет значительные трудности, поскольку отсутствует доказательность эффективности различных средств при когнитивных расстройствах. Представлены данные о новом российском противоэпилептическом препарате на основе фенозановой кислоты в составе комбинированной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее, способного улучшать когнитивные функции у пациентов с эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, сопутствующие заболевания, когнитивные нарушения, терапия, фенозановая кислота

Для цитирования: Пизова Н.В., Пизов А.В. Некоторые факторы риска развития когнитивных нарушений у лиц с эпилепсией и новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2021;(10):86–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-86-93>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Certain risk factors for the development of cognitive impairment in persons with epilepsy and new therapeutic options

Nataliia V. Pizova¹✉, ORCID: 0000-0002-7465-0677, pizova@yandex.ru

Aleksandr V. Pizov², ORCID: 0000-0002-0522-675X, avpizov@yandex.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Republikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Epilepsy is a common chronic neurological disease. The problems of people with epilepsy go well beyond epileptic seizures. Comorbidities in epilepsy are very common and often cause more problems to the patients than the seizures themselves. Although seizures are the most prominent clinical presentation of epilepsy, people with epilepsy are exposed to risk of not only seizures, but also of many health problems. Both children and adults with epilepsy often complain of memory impairment. It is commonly believed that cognitive dysfunction in epilepsy is multifactorial. The components that deteriorate cognitive functions include active seizures and especially generalized tonic-clonic seizures, traumatic brain injuries, structural epilepsy, and drug therapy. Cognitive dysfunction is very often present as far back as during the onset of epilepsy. The cognitive dysfunction detected in patients with epilepsy depend on the localization of the epileptic focus, the frequency and type of epileptic seizures, and changes in the interictal electroencephalogram. Seizures can be controlled with antiepileptic drugs in most patients with epilepsy. Therapy of cognitive dysfunction in patients with epilepsy presents significant difficulties, as there is no evidence of the efficacy of various drugs in cognitive disorders. The article presents a new Russian antiepileptic drug based on phenosan acid as part of combination therapy in patients with partial epileptic seizures with or without secondary generalization, which can improve cognitive functions in patients with epilepsy.

Keywords: epilepsy, comorbidities, cognitive impairment, therapy, phenosanic acid

For citation: Pizova N.V., Pizov A.V. Certain risk factors for the development of cognitive impairment in persons with epilepsy and new therapeutic options. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):86–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-86-93>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия является широко распространенным хроническим неврологическим расстройством и приводит к социальным, поведенческим, медицинским и экономическим последствиям. Эпилепсия – хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся повторяющимися приступами (с интервалом > 24 ч), одним припадком с высокой вероятностью рецидива (не менее 60%) или диагнозом синдрома эпилепсии [1]. Более 70 млн человек во всем мире страдают эпилепсией [2]. Подавляющее большинство пациентов с эпилепсией при адекватном лечении могут жить нормальной жизнью, однако у некоторых пациентов наблюдаются серьезные сопутствующие заболевания, такие как психические расстройства и когнитивные нарушения (КН). При длительно текущей эпилепсии КН наблюдаются примерно у 70–80% пациентов, а депрессивное настроение – у 60% [3, 4].

Исторически идея о том, что эпилепсия вызывает прогрессирующее снижение когнитивных функций, восходит к термину «эпилептическая деменция», который был введен в обращение на рубеже XIX в. Немецкий психиатр Эмиль Крепелин [5], а затем немецкий психиатр и невролог Освальд Бумке [5] писали об эпилептической деменции и эпилептическом характере. Э. Крепелин отмечал, что более чем у 50% пациентов с эпилепсией появляется ярко выраженная, странная форма слабоумия, которая характеризуется общей медлительностью и неуклюжестью всех психических способностей [5].

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ, ФАКТОРЫ РИСКА ИХ РАЗВИТИЯ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Сейчас появляется все больше данных о том, что эпилепсия может быть связана с такими сопутствующими состояниями, как проблемы обучения, психологические и поведенческие расстройства. Коморбидные состояния различаются по типу и тяжести: от малозаметных трудностей в обучении до выраженных расстройств интеллектуальных и психических функций, таких как расстройства аутистического спектра, депрессии и проблемы с адаптацией в социуме. При постановке диагноза пациенту с эпилепсией важно, чтобы наличию коморбидных состояний уделялось должное внимание на раннем этапе с целью обеспечить их раннюю идентификацию, диагностику и должный контроль [1]. В современной классификации эпилепсии ILAE-2017 нейропсихологическая

коморбидность была включена в качестве неотъемлемой части диагноза эпилепсии [1]. Эксперты ILAE высказали серьезную озабоченность имеющей место недооценкой влияния коморбидных состояний на жизнь пациента, особенно при нетяжелых формах эпилепсии, таких как доброкачественная эпилепсия с центротемпоральными спайками и детской абсансной эпилепсией. Несмотря на доброкачественность в целом, доброкачественная эпилепсия с центротемпоральными спайками может ассоциироваться с преходящим или долговременным воздействием на когнитивную сферу [6].

Когнитивные и поведенческие нарушения могут предшествовать дебюту эпилепсии, появляться после начала приступов, прогрессировать по мере развития заболевания [7]. Так, в обзоре, обобщающем 11 исследований с участием более 500 нелеченых взрослых пациентов с впервые диагностированной эпилепсией, отмечено, что около 70% пациентов показали некоторый когнитивный дефицит при формальном тестировании с помощью психометрических тестов на внимание и память [8–10]. Следовательно, когнитивный скрининг при впервые возникшей эпилепсии должен стать рутинной оценкой, в т. ч. и для взрослого населения [10, 11]. Информация, касающаяся когнитивного статуса пациента в начале эпилепсии и до начала ее лечения, позволяет врачу отслеживать течение заболевания и связывать потенциальные изменения, которые могут произойти, с успехом или неудачей лечения, побочными эффектами противоэпилептических препаратов (ПЭП) и течением основной патологии.

КН при эпилепсии должны рассматриваться в рамках многофакторной модели, которая, помимо демографических характеристик пациента и типа эпилепсии, учитывает структурно-морфологические аспекты, вид и частоту припадков, изменения на межприступной электроэнцефалограмме (ЭЭГ), методы лечения, сопутствующие психические заболевания и индивидуальные особенности пациента [12–15]. Основные механизмы, связанные с развитием КН, включают оксидантный стресс, апоптоз, эксайтотоксичность, гибель нейронов, токсичность кальция, ишемию и истощение холин-ацетилтрансферазы [14, 16].

Структурные формы эпилепсии достаточно часто встречаются как в детской, так и во взрослой популяции, причем нередко у этих лиц имеются также когнитивные и поведенческие нарушения. Примерно четверть всех случаев детской эпилепсии возникает в связи с идентифицируемыми структурными поражениями головного мозга (детский церебральный паралич, метаболично-генетические энцефа-

лопатии). Пренатальные и перинатальные гипоксически-ишемические инсульты, а также пороки развития коры головного мозга являются наиболее частыми структурными поражениями, наблюдаемыми при детской эпилепсии. Другой причиной структурной (симптоматической) эпилепсии у детей служит черепно-мозговая травма (ЧМТ). В отдаленном периоде ЧМТ у детей и подростков могут наблюдаться неврологические, когнитивные, поведенческие, эмоциональные и социально-психологические последствия [17, 18]. После тяжелых ЧМТ у детей риск развития эпилепсии возрастает в 7 раз [19], при этом в случаях оценок по шкале комы Глазго 9 и ниже посттравматическая эпилепсия в дальнейшем развивается у 30–35% детей [20].

У взрослых можно ожидать увидеть другой спектр причин, среди которых наиболее распространены ишемический или геморрагический инсульты, церебральная гипоксия, нейроинфекции с поражением головного мозга, воспалительные заболевания головного мозга, аутоиммунные и дегенеративные заболевания [15, 21, 22]. Сообщалось, что на долю ишемического и геморрагического инсультов приходится около 11% всех случаев эпилепсии у взрослых и 45% случаев эпилепсии у лиц старше 60 лет [23]. Эпидемиологические исследования показали, что на посттравматическую эпилепсию приходится 10–20% симптоматической эпилепсии в общей популяции и 5% всех эпилепсий [24]. Недавно было установлено, что эпилепсия является частым сопутствующим заболеванием при различных формах основных нейрокогнитивных расстройств [25]. Изучение семейной болезни Альцгеймера неуклонно показывает, что судороги возникают примерно у половины пациентов [26]. Исследование J. Beagle et al. продемонстрировало кумулятивную вероятность развития приступов около 15% у пациентов с диффузной деменцией с тельцами Леви и 3% – у пациентов с лобно-височной дегенерацией [27]. Кроме того, у пациентов с эпилепсией также выше вероятность нейрокогнитивных расстройств в позднем возрасте [28]. С другой стороны, недавние результаты показывают, что пожилые люди с эпилепсией чаще страдают когнитивной дисфункцией и что между эпилепсией и деменцией может быть важная двунаправленная связь [29, 30]. Все эти и другие структурные изменения головного мозга ведут к развитию фокальных форм эпилепсии как у детей, так и взрослых.

Развитие и вид КН могут зависеть от локализации эпилептического очага [31]. Когнитивная дисфункция является очень распространенной и изнурительной коморбидностью у пациентов с височной эпилепсией [32, 33]. До 80% пациентов с височной эпилепсией демонстрируют нарушения по крайней мере в одной когнитивной области, чаще всего имеются нарушения речи или памяти [34, 35]. При лобной локализации эпилепсии у пациентов нарушается способность к восприятию эмоциональной окраски речи и пониманию юмора [36], возможны нарушения долговременной памяти [37]. У большинства больных с теменной локализацией эпилептического очага выявляется дефицит памяти, вни-

мания и исполнительных функций, при этом показано, что в зависимости от стороны поражения некоторые функции могут нарушаться больше других [38].

В одном исследовании отмечено, что частые судороги тесно связаны со снижением памяти и ухудшением исполнительной функции [39]. Другое исследование сообщает, что длительные или повторяющиеся приступы могут вызывать или усугублять КН [40].

В течение всего процесса болезни продолжительность заболевания стала важным фактором КН у пациентов с эпилепсией. Доступные исследования показывают, что конкретные КН, такие как снижение памяти, внимания, исполнительной функции, способность называть имена и беглость речи, ухудшаются с течением болезни [41], но некоторые исследования показывают, что продолжительность заболевания не коррелирует с когнитивной дисфункцией, поскольку снижение когнитивных функций у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией не было обнаружено через 5 или 30 лет после постановки диагноза [42, 43].

Также было продемонстрировано, что генерализованный тип припадков оказывает значительное влияние на когнитивные функции пациентов с эпилепсией [41]. Существуют исследования, свидетельствующие, что КН у пациентов с абсансами более значительны, чем при других типах приступов [44].

Возраст – еще один фактор КН у больных эпилепсией. Различные исследования показали, что пожилые пациенты более склонны к очевидным нарушениям в области психомоторной скорости реакции [41], памяти и исполнительных функций. При исследовании 38 лиц в возрасте $65,21 \pm 7,87$ года (52,6% женщин) пожилые люди с эпилепсией продемонстрировали больший когнитивный дефицит, чем контрольная группа. КН были обнаружены во всех когнитивных сферах в группе с эпилепсией, в т.ч. 39,5% – с нарушением зрительной памяти, по 23,7% – с нарушением внимания и исполнительной функции, 18,4% – с зрительно-пространственными навыками и 15,8% – как с вербальной памятью, так и с речью. Политерапия и тревога повышали риск КН [45]. Возможные объяснения могут заключаться в следующем:

а) пациенты с эпилепсией имеют нормальное возрастное когнитивное снижение, поэтому у пожилых пациентов когнитивные функции относительно хуже;

б) пожилой возраст означает более длительное течение болезни, большее количество лекарств и лекарственных взаимодействий, большее число и выраженность сопутствующих патологий, изменение скорости метаболизма и естественную повышенную склонность к развитию КН.

Следовательно, необходимо уделять больше внимания когнитивной функции больных эпилепсией среднего и пожилого возраста и улучшать качество их жизни в будущем.

В последнее время депрессия и тревога считаются наиболее частыми психическими проблемами у больных эпилепсией. Депрессия и тревога распространены среди людей, страдающих эпилепсией: от 20 до 60% [46]. Связаны ли они с КН при эпилепсии, все еще исследуется. Показано, что депрессия тесно связана со снижением

скорости психомоторного развития [47, 48]. Кроме того, депрессия и тревога также могут усиливать побочные эффекты ПЭП и определять ее переносимость [49, 50].

КН не только связаны с припадками, но и регулярно регистрируются как побочные эффекты ПЭП. ПЭП старшего поколения, более высокие дозы ПЭП и политерапия связаны с более серьезными общими побочными эффектами [51]. Также было показано, что каждый дополнительный препарат в схеме лечения может привести к снижению когнитивных функций [48, 52]. Лекарствами с наибольшим количеством клинических доказательств когнитивных побочных эффектов являются: топирамат, зонисамид, фенобарбитал, примидон, фенитоин, карбамазепин, дивалпрокс, клоназепам и лоразепам. К лекарствам, не имеющим убедительных клинических доказательств неблагоприятных когнитивных побочных эффектов, относились: леветирацетам, ламотриджин, окскарбазепин, прегабалин, габапентин и лакозамид [51, 53, 54].

Таким образом, основные факторы развития КН у пациентов с эпилепсией можно определить в три группы: морфологические, клинические и демографические, функциональные (табл.) [12].

Основное предназначение ПЭП – снижение частоты и тяжести эпилептических припадков, причем эти препараты имеют оптимальный профиль побочных эффектов. На рынке доступно около 30 типов ПЭП в качестве препаратов первой, второй и третьей очереди в зависимости от типа приступов, возраста, физического состояния и текущего применения пациентом других лекарственных средств. Несмотря на огромный опыт и недавно обновленные рекомендации по контролю над приступами у пациентов с эпилепсией, есть относительно ограниченные данные о выборе ПЭП при когнитивных расстройствах. Противозепилептическая терапия может позитивно влиять на когнитивные функции и поведение за счет контроля над приступами и редукции персистирующей интериктальной эпилептической активности и (или) за счет улучшения в эмоциональной сфере и сопутствующих психических расстройств. Анализ многочисленных экспериментальных и клинических данных позволяет оценить роль окислительного стресса в патогенезе эпилепсии и коморбидных нейропсихических нарушений [55].

Интенсификация процессов перекисного окисления липидов на фоне оксидативного стресса приводит к изменению структурной организации мембран (фосфолипидного состава, вязкости и ионной проницаемости), нарушению функций мембраносвязанных ферментов и рецепторов, что приводит к развитию

пароксизмальных нарушений и нарушений психических функций, снижающих качество жизни пациентов.

Среди других лекарственных средств есть препараты с доказанной эффективностью в терапии КН. Единственными используемыми препаратами, одобренными FDA для лечения деменции, являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантины [56]. К препаратам с предполагаемой эффективностью в отношении КН можно отнести гинкго билоба, препараты с нейротрофическим действием (церебролизин, актовегин), холиномиметики (холина альфосцерат), производные спорыньи (ницерголин), производные барвинка (винпоцетин), антиоксиданты, ноотропы. Витамины, минералы, полифенолы были связаны с предотвращением когнитивных нарушений из-за их антиоксидантных эффектов, таких как уменьшение количества свободных радикалов и, следовательно, развития окислительного стресса [57–60].

В 2021 г. компания «ПИК-ФАРМА» объявила о выходе на рынок нового оригинального препарата для лечения эпилепсии с международным непатентованным названием «фенозановая кислота». Фенозановая кислота – это синтетический антиоксидант из класса пространственно-затрудненных фенолов. Препарат стабилизирует нейрональные мембраны посредством торможения процессов перекисного окисления и изменения состава липидов клеточных мембран головного мозга. Оказывает нейропротекторное действие. Корректирует показатели микровязкости липидного компонента клеточной мембраны, регулирует активность аденилатциклазы и протеинкиназы C. Нормализует процессы возбуждения в центральной нервной системе (ЦНС), оказывает нейротропное действие. Предупреждает развитие судорожных припадков, тонического разгибания, устраняет эпилептиформную активность. Улучшает когнитивные функции у пациентов с эпилепсией, способствует уменьшению неврологического дефицита и улучшению повседневной двигательной активности. Препарат зарегистрирован в России¹ в составе комбинированной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без под торговым названием Дибуфелон² и выпускается в капсулах по 200 мг.

В терапии КН обязательно должны использоваться немедикаментозные методы лечения, которые включают поведенческие вмешательства, психологическую поддержку и когнитивное обучение.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Фенозановая кислота. Номер госрегистрации ЛП-005332 от 31.01.2019. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2827f216-7ac0-4619-88d8-307518b692f7&t=

² Инновация в эпилептологии – Дибуфелон®. Режим доступа: <https://www.pikfarma.ru/news/280>.

● **Таблица.** Факторы развития когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией

● **Table.** Factors for development of CI in patients with epilepsy


Морфологические факторы	Клинические и демографические факторы	Функциональные факторы
Потенциально прогрессирующие заболевания ЦНС: опухоли, энцефалиты, паранеопластические процессы. Повреждение: ЧМТ, инсульт, субарахноидальное кровоизлияние. Хирургическое лечение эпилепсии	Возраст начала заболевания. Пол. Длительность течения. Латерализация очага	ПЭП. Психиатрическая коморбидность. Частота и тяжесть приступов. Персистирующая активность (больше у детей). Межприступные изменения

Примечание. ЦНС – центральная нервная система, ПЭП – противозепилептические препараты, ЧМТ – черепно-мозговая травма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпилепсия — неврологическое заболевание, характеризующееся повторяющимися неспровоцированными припадками. КН часто наблюдаются у пациентов с эпилепсией. Различные факторы могут способствовать развитию КН, включая этиологию, топографию эпилептиформной области, стойкие интериктальные аномалии на ЭЭГ, патогенетические механизмы, наличие психических расстройств, сопутствующие заболевания. Худшие показатели в отношении памяти, внимания и речи коррелируют с длительностью заболевания, возрастом пациента, более ранним началом эпилепсии. Использование более одного ПЭП связано с повышенным риском сниже-

ния когнитивных функций, особенно исполнительных функций и функций внимания.

Таким образом, КН при эпилепсии являются следствием сложных взаимодействий между морфологическими, клиническими и демографическими, а также функциональными факторами. КН могут вызвать значительное снижение качества жизни пациентов с эпилепсией, именно поэтому необходимо уже при первом визите пациента оценивать его когнитивные функции для определения дальнейшей тактики ведения каждого пациента с эпилепсией индивидуально. 

Поступила / Received 07.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 02.06.2021

Принята в печать / Accepted 08.06.2021

Список литературы

1. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J.H., Elger C.E. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
2. Thijs R.D., Surges R., O'Brien T.J., Sander J.W. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0).
3. Helmstaedter C., Witt J.A. Chapter 28 – Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:437–459. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00036-7>.
4. Anthony J.C., Eaton W.W., Henderson A.S. Looking to the future in psychiatric epidemiology. *Epidemiol Rev*. 1995;17(1):240–242. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036182>.
5. Helmstaedter C., Witt J.A. Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure*. 2017;49:83–89. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017>.
6. Wirrell E.C., Camfield C.S., Camfield P.R., Dooley J.M., Gordon K.E., Smith B. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151(2):152–158. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1997.02170390042008>.
7. Braun K.P. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(2):140–147. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000424>.
8. Witt J.A., Helmstaedter C. Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure*. 2015;26:65–68. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.018>.
9. Pulliainen V., Kuikka P., Jokelainen M. Motor and cognitive functions in newly diagnosed adult seizure patients before antiepileptic medication. *Acta Neurol Scand*. 2000;101(2):73–78. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.101002073.x>.
10. Witt J.A., Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol*. 2012;259(8):1727–1731. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2>.
11. Wilson S.J., Baxendale S., Barr W., Hamed S., Langfitt J., Samson S. et al. In response: Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013–2017. *Epilepsia*. 2015;56(8):1316–1317. <https://doi.org/10.1111/epi.13055>.
12. Elger C.E., Helmstaedter C., Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*. 2004;3(11):663–672. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00906-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8).
13. Loughman A., Bowden S.C., D'Souza W.J. A comprehensive assessment of cognitive function in the common genetic generalized epilepsy syndromes. *Eur J Neurol*. 2017;24(3):453–460. <https://doi.org/10.1111/ene.13232>.
14. Yang H.-L., Chan P.-T., Chang P.-C., Chiu H.-L., Sheen Hsiao S.-T., Chu H., Chou K.-R. Memory-focused interventions for people with cognitive disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Int J Nurs Stud*. 2018;78:44–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2017.08.005>.
15. Berg A.T. Epilepsy, cognition, and behavior: the clinical picture. *Epilepsia*. 2011;52(1 Suppl):7–12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02905.x>.
16. Vishnoi S., Raisuddin S., Parvez S. Glutamate excitotoxicity and oxidative stress in epilepsy: modulatory role of melatonin. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2016;35(4):365–374. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2016016399>.
17. Заваденко Н.Н., Кемалов А.И. Последствия тяжелой черепно-мозговой травмы у детей и их лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(4):14–21. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/750>.
18. Заваденко Н.Н., Гузилова Л.С., Измак А.Ф., Измак Е.В. Последствия тяжелой черепно-мозговой травмы у подростков: особенности клинических проявлений и лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(4):57–67. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/921>.
19. Cansu A., Serdaroğlu A., Yüksel D., Doğan V., Özkan S., Hırfanoğlu T. et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. *Seizure*. 2007;16(4):338–344. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.02.003>.
20. Appleton R.E., Demellweek C. Post-traumatic epilepsy in children requiring inpatient rehabilitation following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):669–672. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.5.669>.
21. Tagliaferri F., Compagnone C., Korsic M., Servadei F., Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(3):255–268. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0651-y>.
22. Christensen J. The Epidemiology of posttraumatic epilepsy. *Semin Neurol*. 2015;35(3):218–222. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552923>.
23. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453–458. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x>.
24. Lowenstein D.H. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia*. 2009;50(2 Suppl):4–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.02004.x>.
25. Horváth A., Szűcs A., Barcs G., Noebels J.L., Kamondi A. Epileptic seizures in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(2):186–192. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000134>.
26. Zarea A., Charbonnier C., Rovelet-Lecrux A., Nicolas G., Rousseau S., Borden A. et al. PHRC GMAJ Collaborators. Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology*. 2016;87(9):912–919. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003048>.
27. Beagle A.J., Darwish S.M., Ranasinghe K.G., La A.L., Karageorgiou E., Vossel K.A. Relative incidence of seizures and myoclonus in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(1):211–223. <https://doi.org/10.3233/JAD-170031>.
28. Subota A., Pham T., Jette N., Sauro K., Lorenzetti D., Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(6):962–972. <https://doi.org/10.1111/epi.13744>.
29. Ogunrin O., Adamolekun B., Ogunniyi A.O., Aldenkamp A.P. Cognitive function in Nigerians with newly diagnosed epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 2000;27(2):148–151. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10830349>.
30. Sen A., Capelli V., Husain M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain*. 2018;141(6):1592–1608. <https://doi.org/10.1093/brain/awy022>.

31. O'Muircheartaigh J., Richardson M.P. Epilepsy and the frontal lobes. *Cortex*. 2012;48(2):144–155. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.11.012>.
32. Saling M.M. Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain*. 2009;132(3):570–582. <https://doi.org/10.1093/brain/awp012>.
33. Bell B., Lin J.J., Seidenberg M., Hermann B. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(3):154–164. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2011.3>.
34. Helmstaedter C., Kurthen M., Lux S., Reuber M., Elger C.E. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2003;54(4):425–432. <https://doi.org/10.1002/ana.10692>.
35. Hermann B.P., Seidenberg M., Dow C., Jones J., Rutecki P., Bhattacharya A., Bell B. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2006;60(1):80–87. <https://doi.org/10.1002/ana.20872>.
36. Risse G.L. Cognitive outcomes in patients with frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(2 Suppl.):87–89. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00699.x>.
37. Helmstaedter C., Pohl C., Elger C.E. Relations between verbal and nonverbal memory performance: evidence of confounding effects particularly in patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex*. 1995;31(2):345–355. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(13\)80367-x](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(13)80367-x).
38. Luerding R., Boesebeck F., Ebner A. Cognitive changes after epilepsy surgery in the posterior cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(4):583–587. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.014746>.
39. Black L.C., Scheff B.K., Howe S.R., Szaflarski J.P., Yeh H.S., Privitera M.D. The effect of seizures on working memory and executive functioning performance. *Epilepsy Behav*. 2010;17(3):412–419. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.01.006>.
40. Holmes G.L. Cognitive impairment in epilepsy: The role of network abnormalities. *Epileptic Disord*. 2015;17(2):101–116. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0739>.
41. Taylor J., Baker G.A. Newly diagnosed epilepsy: Cognitive outcome at 5 years. *Epilepsy Behav*. 2010;18(4):397–403. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.05.007>.
42. Aikia M., Salmenpera T., Partanen K., Kalviainen R. Verbal memory in newly diagnosed patients and patients with chronic left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2001;2(1):20–27. <https://doi.org/10.1006/ebep.2000.0140>.
43. Griffith H.R., Martin R.C., Bambara J.K., Faught E., Vogtle L.K., Marson D.C. Cognitive functioning over 3 years in community dwelling older adults with chronic partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;74(2–3):91–96. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.01.002>.
44. Gul A., Ahmad H. Thought suppression predicts task switching deficits in patients with frontal lobe epilepsy. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015;20(2):153–158. <https://doi.org/10.17712/nsj.2015.2.20140652>.
45. Miller L.A., Galioto R., Tremont G., Davis J., Bryant K., Roth J. et al. Cognitive impairment in older adults with epilepsy: Characterization and risk factor analysis. *Epilepsy Behav*. 2016;56:113–117. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.011>.
46. Verrotti A., Carrozzino D., Milioni M., Minna M., Fulcheri M. Epilepsy and its main psychiatric comorbidities in adults and children. *J Neurol Sci*. 2014;343(1–2):23–29. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.043>.
47. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
48. Witt J.A., Elger C.E., Helmstaedter C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(11):1954–1959. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.027>.
49. Park S.P. Depression in patients with newly diagnosed epilepsy predicts lamotrigine-induced rash: A short-term observational study. *Epilepsy Behav*. 2013;28(1):88–90. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.03.028>.
50. Petrovski S., Szoek C.E., Jones N.C., Salzberg M.R., Sheffield L.J., Huggins R.M., O'Brien T.J. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology*. 2010;75(11):1015–1021. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f25b16>.
51. Eddy C.M., Rickards H.E., Cavanna A.E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(6):385–407. <https://doi.org/10.1177/1756285611417920>.
52. Witt J.A., Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(6):551–554. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1309025>.
53. Lorning D.W., Meador K.J. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2001;42(8 Suppl.):24–32. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1528-1157.42.s8.8.x>.
54. Park S.P., Kwon S.H. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol*. 2008;4(3):99–106. <https://doi.org/10.3988/jcn.2008.4.3.99>.
55. Липатова Л.В., Алексеева Д.В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии фармакорезистентной эпилепсии. СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева МЗ РФ; 2018. 21 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36893870>.
56. Vlachos G.S., Scarmeas N. Dietary interventions in mild cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(1):69–82. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.1/nscarmeas>.
57. Ilari S., Gancotti L.A., Lauro F., Dagostino C., Gliozzi M., Malafoglia V. et al. Antioxidant modulation of sirtuin 3 during acute inflammatory pain: The ROS control. *Pharmacol. Res*. 2020;157:104851. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104851>.
58. Lauro F., Gancotti L.A., Ilari S., Dagostino C., Gliozzi M., Morabito C. et al. Inhibition of Spinal Oxidative Stress by Bergamot Polyphenolic Fraction Attenuates the Development of Morphine Induced Tolerance and Hyperalgesia in Mice. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0156039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156039>.
59. Lauro F., Ilari S., Gancotti L.A., Ventura C.A., Morabito C., Gliozzi M. et al. Pharmacological effect of a new ibuprofen formulation in a model of carrageenan-induced inflammatory pain. *Pharmacol. Res*. 2016;111:767–773. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.043>.
60. Ilari S., Gancotti L.A., Lauro F., Gliozzi M., Malafoglia V., Palma E. et al. Natural Antioxidant Control of Neuropathic Pain-Exploring the Role of Mitochondrial SIRT3 Pathway. *Antioxidants*. 2020;9(11):1103. <https://doi.org/10.3390/antiox9111103>.

References

1. Fisher R.S., Acevedo C., Arzamanoglou A., Bogacz A., Cross J.H., Elger C.E. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
2. Thijs R.D., Surges R., O'Brien T.J., Sander J.W. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0).
3. Helmstaedter C., Witt J.A. Chapter 28 – Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:437–459. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00036-7>.
4. Anthony J.C., Eaton W.W., Henderson A.S. Looking to the future in psychiatric epidemiology. *Epidemiol Rev*. 1995;17(1):240–242. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036182>.
5. Helmstaedter C., Witt J.A. Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure*. 2017;49:83–89. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017>.
6. Wirrell E.C., Camfield C.S., Camfield P.R., Dooley J.M., Gordon K.E., Smith B. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151(2):152–158. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1997.02170390042008>.
7. Braun K.P. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(2):140–147. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000424>.
8. Witt J.A., Helmstaedter C. Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure*. 2015;26:65–68. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.018>.
9. Pulliainen V., Kuikka P., Jokelainen M. Motor and cognitive functions in newly diagnosed adult seizure patients before antiepileptic medication. *Acta Neurol Scand*. 2000;101(2):73–78. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.101002073.x>.
10. Witt J.A., Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol*. 2012;259(8):1727–1731. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2>.
11. Wilson S.J., Baxendale S., Barr W., Hamed S., Langfitt J., Samson S. et al. In response: Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013–2017. *Epilepsia*. 2015;56(8):1316–1317. <https://doi.org/10.1111/epi.13055>.
12. Elger C.E., Helmstaedter C., Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*. 2004;3(11):663–672. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00906-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8).
13. Loughman A., Bowden S.C., D'Souza W.J. A comprehensive assessment of cognitive function in the common genetic generalized epilepsy syndromes. *Eur J Neurol*. 2017;24(3):453–460. <https://doi.org/10.1111/ene.13232>.

14. Yang H.-L., Chan P.-T., Chang P.-C., Chiu H.-L., Sheen Hsiao S.-T., Chu H., Chou K.-R. Memory-focused interventions for people with cognitive disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Int J Nurs Stud.* 2018;78:44–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2017.08.005>.
15. Berg A.T. Epilepsy, cognition, and behavior: the clinical picture. *Epilepsia.* 2011;52(1 Suppl.):7–12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02905.x>.
16. Vishnoi S., Raisuddin S., Parvez S. Glutamate excitotoxicity and oxidative stress in epilepsy: modulatory role of melatonin. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2016;35(4):365–374. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2016016399>.
17. Zavadenko N.N., Kemalov A.I. Consequences of severe traumatic brain injury in children and their treatment. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2006;5(4):14–21. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/750>.
18. Zavadenko N.N., Guzilova L.S., Iznak A.F., Iznak Ye.V. Consequences of severe craniocerebral injury in adolescents: clinical features and methods of treatment. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2010;9(4):57–67. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/921>.
19. Cansu A., Serdaroğlu A., Yüksel D., Doğan V., Ozkan S., Hırfanoğlu T. et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. *Seizure.* 2007;16(4):338–344. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.02.003>.
20. Appleton R.E., Demellweek C. Post-traumatic epilepsy in children requiring inpatient rehabilitation following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(5):669–672. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.5.669>.
21. Tagliaferri F., Compagnone C., Korsic M., Servadei F., Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(3):255–268. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0651-y>.
22. Christensen J. The Epidemiology of posttraumatic epilepsy. *Semin Neurol.* 2015;35(3):218–222. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552923>.
23. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia.* 1993;34(3):453–458. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x>.
24. Lowenstein D.H. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia.* 2009;50(2 Suppl.):4–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.02004.x>.
25. Horváth A., Szűcs A., Barcs G., Noebels J.L., Kamondi A. Epileptic seizures in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016;30(2):186–192. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000134>.
26. Zarea A., Charbonnier C., Rovelet-Lecrux A., Nicolas G., Rousseau S., Borden A. et al. PHRC GMAJ Collaborators. Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology.* 2016;87(9):912–919. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003048>.
27. Beagle A.J., Darwish S.M., Ranasinghe K.G., La A.L., Karageorgiou E., Vossel K.A. Relative incidence of seizures and myoclonus in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(1):211–223. <https://doi.org/10.3233/JAD-170031>.
28. Subota A., Pham T., Jette N., Sauro K., Lorenzetti D., Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2017;58(6):962–972. <https://doi.org/10.1111/epi.13744>.
29. Ogunrin O., Adamolekun B., Ogunniyi A.O., Aldenkamp A.P. Cognitive function in Nigerians with newly diagnosed epilepsy. *Can J Neurol Sci.* 2000;27(2):148–151. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10830349>.
30. Sen A., Capelli V., Husain M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain.* 2018;141(6):1592–1608. <https://doi.org/10.1093/brain/awy022>.
31. O'Muircheartaigh J., Richardson M.P. Epilepsy and the frontal lobes. *Cortex.* 2012;48(2):144–155. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.11.012>.
32. Saling M.M. Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain.* 2009;132(3):570–582. <https://doi.org/10.1093/brain/awp012>.
33. Bell B., Lin J.J., Seidenberg M., Hermann B. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(3):154–164. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.3>.
34. Helmstaedter C., Kurthen M., Lux S., Reuber M., Elger C.E. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2003;54(4):425–432. <https://doi.org/10.1002/ana.10692>.
35. Hermann B.P., Seidenberg M., Dow C., Jones J., Rutecki P., Bhattacharya A., Bell B. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2006;60(1):80–87. <https://doi.org/10.1002/ana.20872>.
36. Risse G.L. Cognitive outcomes in patients with frontal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47(2 Suppl.):87–89. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00699.x>.
37. Helmstaedter C., Pohl C., Elger C.E. Relations between verbal and nonverbal memory performance: evidence of confounding effects particularly in patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex.* 1995;31(2):345–355. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(13\)80367-x](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(13)80367-x).
38. Luerding R., Boesebeck F., Ebner A. Cognitive changes after epilepsy surgery in the posterior cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(4):583–587. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.014746>.
39. Black L.C., Schefft B.K., Howe S.R., Szaflarski J.P., Yeh H.S., Privitera M.D. The effect of seizures on working memory and executive functioning performance. *Epilepsy Behav.* 2010;17(3):412–419. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.01.006>.
40. Holmes G.L. Cognitive impairment in epilepsy: The role of network abnormalities. *Epileptic Disord.* 2015;17(2):101–116. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0739>.
41. Taylor J., Baker G.A. Newly diagnosed epilepsy: Cognitive outcome at 5 years. *Epilepsy Behav.* 2010;18(4):397–403. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.05.007>.
42. Aikia M., Salmenpera T., Partanen K., Kalviainen R. Verbal memory in newly diagnosed patients and patients with chronic left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2001;2(1):20–27. <https://doi.org/10.1006/yebeh.2000.0140>.
43. Griffith H.R., Martin R.C., Bambara J.K., Faught E., Vogtle L.K., Marson D.C. Cognitive functioning over 3 years in community dwelling older adults with chronic partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007;74(2–3):91–96. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.01.002>.
44. Gul A., Ahmad H. Thought suppression predicts task switching deficits in patients with frontal lobe epilepsy. *Neurosciences (Riyadh).* 2015;20(2):153–158. <https://doi.org/10.17712/nsj.2015.2.20140652>.
45. Miller L.A., Galioto R., Tremont G., Davis J., Bryant K., Roth J. et al. Cognitive impairment in older adults with epilepsy: Characterization and risk factor analysis. *Epilepsy Behav.* 2016;56:113–117. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.011>.
46. Verrotti A., Carrozzino D., Milioni M., Minna M., Fulcheri M. Epilepsy and its main psychiatric comorbidities in adults and children. *J Neurol Sci.* 2014;343(1–2):23–29. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.043>.
47. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
48. Witt J.A., Elger C.E., Helmstaedter C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(11):1954–1959. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.027>.
49. Park S.P. Depression in patients with newly diagnosed epilepsy predicts lamotrigine-induced rash: A short-term observational study. *Epilepsy Behav.* 2013;28(1):88–90. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.03.028>.
50. Petrovski S., Szoek C.E., Jones N.C., Salzberg M.R., Sheffield L.J., Huggins R.M., O'Brien T.J. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology.* 2010;75(11):1015–1021. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f25b16>.
51. Eddy C.M., Rickards H.E., Cavanna A.E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4(6):385–407. <https://doi.org/10.1177/1756285611417920>.
52. Witt J.-A., Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(6):551–554. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1309025>.
53. Lorning D.W., Meador K.J. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia.* 2001;42(8 Suppl.):24–32. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1528-1157.42.s8.x>.
54. Park S.P., Kwon S.H. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol.* 2008;4(3):99–106. <https://doi.org/10.3988/jcn.2008.4.3.99>.
55. Lipatova L.V., Alekseeva D.V. *The use of antioxidants in the complex therapy of drug-resistant epilepsy.* St Petersburg: NMITS PN im. V.M. Bekhtereva; 2018. 21 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36893870>.
56. Vlachos G.S., Scarmeas N. Dietary interventions in mild cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2019;21(1):69–82. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.1/nscarmeas>.
57. Ilari S., Giacotti L.A., Lauro F., Dagostino C., Gliozzi M., Malafoglia V. et al. Antioxidant modulation of sirtuin 3 during acute inflammatory pain: The ROS control. *Pharmacol. Res.* 2020;157:104851. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104851>.
58. Lauro F., Giacotti L.A., Ilari S., Dagostino C., Gliozzi M., Morabito C. et al. Inhibition of Spinal Oxidative Stress by Bergamot Polyphenolic Fraction Attenuates the Development of Morphine Induced Tolerance and Hyperalgesia in Mice. *PLoS ONE.* 2016;11(5):e0156039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156039>.
59. Lauro F., Ilari S., Giacotti L.A., Ventura C.A., Morabito C., Gliozzi M. et al. Pharmacological effect of a new idebenone formulation in a model of carrageenan-induced inflammatory pain. *Pharmacol Res.* 2016;111:767–773. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.043>.
60. Ilari S., Giacotti L.A., Lauro F., Gliozzi M., Malafoglia V., Palma E. et al. Natural Antioxidant Control of Neuropathic Pain-Exploring the Role of Mitochondrial SIRT3 Pathway. *Antioxidants.* 2020;9(11):1103. <https://doi.org/10.3390/antiox9111103>.

Информация об авторах:

Пизова Наталия Вячеславовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizova@yandex.ru

Пизов Николай Александрович, аспирант кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizov.n.a@gmail.com

Пизов Александр Витальевич, к.б.н., доцент кафедры медицины, Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1; avpizov@yandex.ru

Information about the authors:

Nataliia V. Pizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizova@yandex.ru

Nikolai A. Pizov, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizov.n.a@gmail.com

Aleksandr V. Pizov, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Medicine, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Republikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; avpizov@yandex.ru