

asupra nașterii copiilor cu prematuritate al numeroșilor factori atât externi, precum cei de mediu, ecologici, socio-culturali, relațiile de consangvinitate, cât și al celor interni, precum vârsta înaintată, deprinderile nocive, inclusiv tabagismul, alcoolismul, drogurile, dependența de efectul unor medicamente etc. Informarea și educarea maselor largi și a unor persoane specifice care alcătuiesc grupuri de risc sporit reprezintă o valoroasă resursă de ameliorare a dezvoltării copiilor cu prematuritate.

Bibliografie

1. **Aylward GP.** Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *J. Dev. Behav. Pediatr.* Dec. 2005. No. 26(6), p. 427-440.

2. **Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N.** Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* Nov. 1997. No. 38(8), p. 931-941.

3. **Blackman J. A.** Medical Aspects of Developmental Disabilities in Children Birth to Three. Gaithersburg; Maryland: Aspen Publishers, Inc., 1997. – 428 p.

4. **Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W.** Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Systematic Reviews.* 2002. Issue 4. Art. No. CD001060.

5. **Freier K., Aylward G.** Developmental evaluation. Suggested Guidelines. National DEC Alliance. Kuban KC, Leviton A. Cerebral palsy. *New England Journal of Medicine* (Boston, MA). 1994. No. 330, p. 188-195.

6. **Hack M., Klein N.K., Taylor H.G.** Long-term developmental outcomes of low birth weight infants. *Future Child.* Spring 1995. No. 5(1), p. 176-196.

7. **Sprincean M., Ețco L., Curteanu A., Petrov V., Opalco I., Burlacu A., Paladi E.** Dereglările neurologice ale copiilor prematuri expuși neuroprotecției antenatale cu sulfat de magneziu. *Buletin de Perinatologie.* Chișinău, 2015, nr. 2 (66), p.21-26.

8. **Stratulat P., Curteanu A.** Nou-născutul și locul lui în îngrijirile perinatale: realizări curente și perspective pe viitor. *Buletin de Perinatologie.* Nr. 2, 2008, p. 5-11.

9. **Vohr B.R., Wright L.L., Dusick A.D. et al.** Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics.* June 2000. No. 105(6), p.1216-1226.

10. **Wood N.S., Marlow N., Costeloe K., Gibson A.T., Wilkinson A.R.** Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *New England Journal of Medicine* (Boston, MA). Aug. 2000. No. 343(6), p. 378-384.

11. **Беляев С.А.** Экспериментальная психология. Минск: Изд.-во МИУ, 2010, 168с.

12. **Лурья А. Р.** Основы нейропсихологии. Москва: Изд. Московского Ун-та, 1973. – 374 с.

13. **Пиже Ж.** Избранные психологические труды. Москва: Просвещение, 1969. – 660 с.

14. **Хьелл Л., Зиглер Д.** Теории личности. Санкт-Петербург: Издательство Прогресс, 1997. – 312 с.

© Raluca Maria Costea, Mihai Leonida Neamțu, Bogdan Neamțu

Raluca Maria Costea^{1,2}, Mihai Leonida Neamțu^{1,3}, Bogdan Neamțu^{1,2}
**ANTIOXIDANȚII (RESVERATROLUL) - POSIBILE TERAPII ADJUVANTE
ÎN PROFILAXIA RECURENȚEI CONVULSIILOR FEBRILE**

¹ Centrul de Cercetare și Telemedicină în Bolile Neurologice la Copii, ² Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu,

³ Facultatea de Medicină, Universitatea "Lucian Blaga" Sibiu

SUMMARY

**ANTIOXIDANTS (RESVERATROL) - POSSIBLE ADJUVANT THERAPY
TO PREVENT RECURRENCE OF FEBRILE SEIZURES**

Keywords: oxidative stress, inflammation, febrile convulsions, epilepsy, antioxidants Resveratrol

Febrile Seizures (FS) are the most common epileptic type events in the pediatric age group. The risk of recurrence and their potential role in epileptogenesis entail the detection of the underlying mechanisms, thus identifying new therapeutic alternatives to the known antiepileptic prophylaxis. Recently increasing evidence justify the association

between oxidative and nitrosative mitochondrial stress and epilepsy or FS. The FS are placed in the context of a persistent inflammatory process and in specific cases (hippocampal sclerosis) even as a promoter of neuronal destruction and epileptogenesis. A review of the literature supports *in vivo* studies in animal models and in humans with seizures the potential role of antioxidant therapy in limiting lesions induced by free radicals. Thus, as a potent antioxidant, Resveratrol is emerging as a possible complementary therapy in preventing recurrent CF and epileptogenesis. But in the pediatric practice its role remains controversial and its applicability limited despite a significant number of *in vivo* animal studies, due to fewer studies with human subjects. The recording of both prooxidant and antioxidant effect of this polyphenol in comparative studies on different organ (in the context of dose-dependent effect, variable affinity of the specific membrane receptors to transresveratrol and different levels of transition metals) requires further research.

REZUMAT

Cuvinte cheie: stres oxidativ, inflamație, convulsii febrile, epilepsie, antioxidanți, Resveratrol

Convulsiile febrile (CF) reprezintă cele mai frecvente evenimente de tip epileptic la vârsta pediatrică. Riscul de recurență și potențialul rol în epileptogeneza al acestora motivează decelarea mecanismelor subiacente și astfel identificarea de noi terapii adjuvante profilaxiei antiepileptice cunoscute. Recent tot mai multe dovezi justifică asocierea dintre stresul oxidativ și nitrozativ mitocondrial, epilepsie sau CF, plasând CF în contextul unui proces inflamator persistent și în cazuri specifice (scleroza hipocampică) chiar de promotor al distrucției neuronale și al epileptogenezei. O trecere în revistă a literaturii de specialitate susține în studii *in vivo*, pe modele animale de criza dar și pe subiecți umani, potențialul terapiei antioxidante în limitarea leziunilor induse de radicalii liberi. Astfel, antioxidant potent, Resveratrolul se conturează ca posibilă terapie complementară în prevenția recurenței CF și în epileptogeneza. Rolul său rămâne însă controversat, aplicabilitatea terapiei cu Resveratrol fiind limitată în practica pediatrică în pofida unui număr semnificativ de studii *in vivo* pe animale, datorită numărului redus de studii cu subiecți umani. Consemnarea în studii comparative pe organe atât a efectelor antioxidante cât și prooxidante ale acestui polifenol (în contextul efectului dependent de doză, timp, afinitate pentru transResveratrol a receptorilor membranari specifici și de nivelul variabil al metalelor de tranziție) impune continuarea cercetării.

Introducere:

Convulsiile febrile (CF), cele mai frecvente manifestări de tip epileptic la vârsta pediatrică, au devenit obiectul studiilor de cercetare vizând stabilirea unui protocol de diagnostic, terapie și monitorizare. Cele 2 definiții operaționale curente ale CF nu exclud afecțiuni neurologice preexistente și se diferențiază prin limita inferioară de vârstă acceptată (1 lună versus 3 luni). Factorii definitorii pentru CF sunt reprezentați de: febră, criză, vârstă.

Deși CF sunt în general benigne riscul de recurență și potențialul asocierii crizelor în afebrilitate motivează decelarea mecanismelor subiacente și astfel identificarea de terapii adjuvante terapeutice la profilaxia antiepileptică cunoscută.

Studiile actuale referitoare la mecanismele implicate în geneza CF le situează în contextul unui proces inflamator persistent sau al unui status inflamator particular precipitant. Deși mecanismele patogenice sunt doar parțial elucidate, se decelează un dezechilibru între neurotransmițătorii excitatori și inhibitori. Recent tot mai multe dovezi justifică asocierea dintre stresul oxidativ și nitrozativ mitocondrial, epilepsie sau CF. Stresul și disfuncția oxidativă mitocondrială se conturează și ca elemente de epileptogeneză, disfuncția oxidativă cu implicarea diferitelor componente celulare putând afecta excitabilitatea neuronală și augmenta susceptibilitatea la crize [4,10].

Material și metodă: Pornind de la mecanismele patogenetice (stres oxidativ) implicate în CF prezen-

tul articol face o analiză a datelor din literatura de specialitate cu scopul de: 1. a identifica noi **terapii adjuvante** în profilaxia recurențelor CF sau 2. a unor terapii alternative cu impact în limitarea epileptogenezei la pacienții cu risc de a dezvolta crize în afebrilitate (CF complexe, crize recurente, predispoziție genetică)

Astfel, am efectuat o metaanaliză cu ajutorul platformei Anelis (asupra bazelor de date: Embase, Medline, Pubmed, Scopus, Science Direct, Wiley și altele) luând în discuție toate studiile publicate *in vivo* (subiecți umani și model animal) până în ianuarie 2017 privind patogeneza CF. După evaluarea articolelor s-a efectuat o nouă consultare a bazelor de date vizând administrarea de antioxidanți în epilepsie și CF.

Rezultate și discuții:

1. Stresul oxidativ în patogeneza CF:

Studiile recente susțin implicarea stresului oxidativ în facilitarea CF. Astfel, Gunes et al. demonstrează pe un lot de 61 de pacienți (31 cu CF și 30 fără CF) o reducere a superoxid dismutazei, factor protector împotriva radicalilor liberi și o creștere a valorilor glutatation peroxidazei în primele 8 h ce succed evenimentului convulsiv în grupul cu CF. Într-un studiu caz-control asupra a 32 de pacienți cu CF și a 30 de subiecți control sănătoși, primele 8 h postcritic se corelează cu valori crescute ale indexului de oxidare și ale statusului oxidant total și o reducere a statusului antioxidant total, deci cu un stres

oxidativ semnificativ în grupul pacienților cu CF[2]. În antiteză se află rezultatele studiului lui Mahyar et al pe un lot de 43 de pacienți cu CF simple și 43 de subiecți control sănătoși care nu susțin rolul *glutathionperoxidazei serice*, componentă importantă a sistemului antioxidant, în patogeneza CF. Nu au fost decelate diferențe semnificative legate de compoziția loturilor de studiu în raport cu media de vârstă și sex. Variaza grupul de control, reprezentat de subiecți sănătoși sau subiecți cu afecțiuni febrile sau fără crize, criteriile de includere sau excludere (în raport cu tipul de criză). Nu a fost precizat statusul neurologic al pacienților sau prezența altor afecțiuni cronice [9].

Totodată studii pe modele animale susțin interacțiunea celor 2 sisteme endogene *oxigenaza nitrică (NOS)/oxid nitric (NO)* respectiv *hemoxigenaza(HO-1)/ monoxid de carbon (CO)* în reglarea disfuncției cerebrale în **CF recurente**. Expresia genică și proteică a NOS și HO-1 se asociază la soarecii cu CF recurente cu o creștere marcantă plasmatică a CO și ușoară a NO și apariția leziunilor cerebrale. Administrarea zinc-protoporfirinei (ZnPP-IX), inhibitor al HO-1, cu potențial de agravare a disfuncției neuronale, determină la soarecii cu CF recurențe o creștere a expresiei NOS și a producției endogene de NO. Administrarea L-NAME, un inhibitor al NOS, a ameliorat distrucția celulară în CF recurente la soareci, dar diminuează exprimarea HO-1 și formarea CO. Un alt studiu pe model animal consemnează modificări în ultrastructura neuronilor din hipocamp la nivel mitocondrial, alterarea formării vacuolelor, dilatarea reticulului endoplasmatic rugos în grupul cu CF recurente comparativ cu grupul de control sănătos. Nu au fost decelate pierderi neuronale la nivelul hipocampului în grupul cu CF recurente, comparativ cu grupul cu CF la care s-a administrat ZnPP-IX în care se remarcă reducerea numărului neuronilor în câmpurile CA(1) și CA(3) ($P < 0.01$). Utilizarea ZnPP-IX demonstrează că HO-1/CO endogene ar putea acționa ca factori protectori în distrucția neuronală indusă de CF.

Studiile recente sugerează implicarea oxidului și monoxidului carbonic în neurotoxicitatea secundară excesului de neurotransmițători excitatori. Totodată speciile de *radicali liberi de oxigen* împreună cu *peroxidaza lipidică* par a fi implicate în afecțiuni variate inclusiv epilepsie și CF, fiind promotoare ale distrucției celulare și apoptozei. În discuție se află și rolul hidrogensulfidului în patogeneza CF, studii recente certificând acțiunea neuromodulatoare în reglarea diferitelor funcții cerebrale. Unele studii sugerează implicarea acestuia în neurotoxicitatea cauzată de stimularea receptorilor NMDA de către aminoacizii excitatori. Alte studii demonstrează efectul reglator al *hidrogensulfidului* în recurența CF prin modularea funcției receptorilor GABA.

Studiile pe animale sugerează posibilul rol al *biomarkerilor-pirogenilor endogeni (de tip interleukină 1beta)* în CF și o posibilă legătură între febră și activitatea critică prin creșterea excitabilității neuronale. Interleukina 1beta poate modifica excitabilitatea neuronală prin: 1. Modularea directă a canalelor ionice sau 2. influențarea neurotransmiterii- excitatorii (NMDA, AMPA) sau inhibitorii (GABA). Il-1beta inhiba canalele de calciu voltaj dependente în neuronii CA1 din hipocamp sau corticali. Zhou et al susțin ca Il-1 beta deprime activitatea canalelor de calciu de tip N(NCC) și amplitudinea canalelor de Na voltaj dependente, cu efect negativ asupra neurotransmisiei excitatorii. Studii contradictorii susțin promovarea excitabilității neuronale prin afectarea pragului potențialului de acțiune și activarea canalelor de Na voltaj dependente, inhibarea canalelor de K calciu induse activate de influxul de calciu prin intermediul receptorilor NMDA și a canalelor de calciu voltaj dependente în neuronii CA1 disociați mecanic din hipocamp. Totodată inhiba expresia receptorului AMPA și a fosforilării calciu și NMPA dependente a neuronilor din hipocamp. Reduce frecvența descărcărilor postsinaptice excitatorii AMPA-dependente., dar stimulează impulsurile electrice mediate prin receptorii NMDA prin activarea tirozinkinazei și fosforilarea subunității NR2A/B. Aceste rezultate contradictorii definesc rolul dual al Il-1beta (în inhibiție și neuroexcitație).

Studii preliminare pediatrice indică un posibil rol în patogeneza a activării cascadei de citokine, fără a fi însă identificată încă pe deplin semnificația clinică [6]. Într-un studiu pe un lot de 22 de pacienți cu CF, 81.8% cu CF complexe, și 22 de subiecți control sănătoși, Rasol și colaboratorii demonstrează potențialul polimorfismului genetic al interleukinei (IL)-1[beta]-511 C/T(citokina proinflamatorie) (rs16944) și a antagonistului receptorului de IL-1 (IL-1Ra) (citokina antiinflamatorie) ca și marker pentru susceptibilitatea la CF. *Polimorfismul genic* IL-1Ra homozigot I/I și gena CC IL-1[beta]-511 sunt asociate cu o susceptibilitate crescută pentru CF[13].

Deși certificat în nenumărate studii pe animale și subiecți umani cu epilepsie, se pare că potențialul de generare al stresului oxidativ diferă între CF și afebrile. Într-un studiu pe 21 de pacienți cu CF, 21 de pacienți cu convulsii în afebrilitate și 41 de pacienți reprezentând lotul de control (cu 2 subgrupuri: pacienți sănătoși și pacienți febrili dar fără crize) se determină nivelele catalazei și arginazei eritrocitare, ale malondialdehidei plasmatică și din LCR și ale oxidului nitric plasmatic și din LCR. În convulsii afebrile, nivelele mai ridicate de stres oxidativ ar putea afecta negativ prognosticul. Acest fenomen poate fi interpretat în sensul febrei ca un factor de protecție împotriva unei eventuale leziuni neurologice în timpul crizelor convulsive.

Ipozeza CF ca promotor al unui status inflamator persistent și implicarea stresului oxidativ în recurența crizelor cu declanșare febrilă și în epileptogeneza este susținută de anomalii structurale decelabile IRM asociate CF- injurie hipocampică acută, scleroză hipocampică la distanță și de asocierea cu o incidență crescută a epilepsiei de lob temporal dar și de studiile menționate anterior privind markeri plasmatici ai stresului oxidativ.

Identificarea de alternative terapeutice adaptate mecanismului patogenetic își poate dovedi utilitatea clinică în ameliorarea prognosticului CF, în special datorită studiilor recente ce identifică factorii implicați în epileptogeneza [7].

2. Terapii patogenetice - ANTIOXIDANȚI:

Stabilind ca obiectiv al tratamentelor farmacologice stresul oxidativ și disfuncția mitocondrială, se pot contura în antioxidanți alternative sau adjuvante terapeutice. Antioxidanții nonenzimatici (vitamina E, vitamina C, coenzima Q10 etc) își demonstrează în studii experimentale in vitro și in vivo, pe animale (în general model de epilepsie indusă de pilocarpina la soareci) și subiecți umani, capacitatea de atenuare a stresului oxidativ. În cazul epilepsiei aceasta este obiectivată prin reducerea frecvenței crizelor, a disfuncției cognitive asociate acestora, a severității leziunilor hipocampale și a markerilor de stres oxidativ/de inflamație [10]. Astfel, Hamid et al raportează că administrarea de vitamina E și C a produs o reducere semnificativă a valorilor malonaldehidei și o creștere semnificativă a concentrației plasmatice a statusului total antioxidant, asociată cu o reducere mai mare de 70% a frecvenței convulsiilor. Studiul sugerează administrarea de vitamina E și C ca adjuvant la medicamente antiepileptice.

2.1 RESVERATROLUL:

Resveratrolul, stilbenoid - fitoalexin natural din clasa fenolilor, antioxidant potent reprezintă obiectul unor studii extensive atât in vitro și in vivo, predominant pe modele animale, recent și pe subiecți umani. Potrivit statisticilor, acesta este de 4-5 ori superior beta-carotenului, de 50 de ori vitaminei E și de 20 de ori vitaminei C. Se conturează ca una din posibilele alternative terapeutice la medicația antiepileptică și **neuroprotectoare** cunoscută [5].

Proprietăți și mecanisme de acțiune

Resveratrolul acționează prin mecanisme complexe: 1. modularea proliferării celulare și apoptozei, a angiogenezei, a stării redox, 2. suprimarea adipogenezei și stimularea lipolizei adipocitelor; 3. stimularea osteogenezei; 4. modularea de activitate mitocondrială, 5. modularea de căi pro - inflamatorii de semnalizare; 6. modularea de deteriorarea ADN-ului; 7. modularea de metabolism xenobiotice; 8. modularea de metabolism glutamat; 9. activitate estrogenică/ activitate antiestrogenică; 9. ameliorarea funcției endoteliale; 10. modularea autofagiei.

Au fost demonstrate în studii extensive efectele *antioxidante, antiinflamatorii, antiproliferative și antiangiogenice* [5,8,14].

Capacitatea sa de a inhiba formarea de radicali de oxigen liber poate proveni din inhibarea producției speciilor reactive de oxigen (ROS) de către fosfat adenoidinucleotid nicotinamidoxidaze (NOx) și prin inducerea enzimelor antioxidante sau a substraturilor acestora, cum ar fi superoxid dismutaza (SOD), tioredoxina, HO - 1. Glutation peroxidaza-1 (GPx1) și catalaza. Studii multiple sugerează efectele neurologice variate ale Resveratrolului care ar putea contribui la rolul său antiepileptic: protecția neuronilor CA1 și CA3 din hipocamp; inhibarea activității neuronale în regiunea CA1, a eliberării neurotransmitatorilor excitatori, reducerea prin antioxidare a malondialdehidei cerebrale, reglarea secreției proteinei S100B din astrocite, a permeabilității barierei hematoencefalice, reglarea caili redox și a sistemului sirtuin, secundar modulând transcripția genică, inflamația și apoptoza [11].

Există însă și studii care contestă proprietățile antiinflamatorii și antioxidante ale Resveratrolului. Gliemann et al. raportează o inhibare de către Resveratrol a efectului benefic al exercițiului asupra funcției cardiovasculare la vârstnici. În studiul lui Fumikata et al pe modelul autoimun și viral animal de patologie demielinizantă Resveratrolul nu prezintă efect neuroprotector, ci chiar agravează inflamația.

Studii

Resveratrolul demonstrează activitate neuroprotectoare semnificativă in vitro și in vivo. In vivo, resveratrolul atenuază în mod semnificativ neurodegenerarea hipocampusului și deficitul cognitiv în modelul inductibil de soarece p25 transgenic de demența Alzheimer. Resveratrol, de asemenea, reduce daunele oxidative și păstrează dopamina striatală în modelul de sobolan 6-OHDA cu boala Parkinson. Activitatea sa antioxidantă explică efectul său neuroprotector și modulator asupra sirtuinelor și protein kinazelor.

Având în vedere rolul antiviral al Resveratrolului prin limitarea replicării virale în special a herpes simplex virusului 1 și 2, dar și a altor viruși, acest stilbenoid își poate dovedi valoarea în profilaxia CF având în vedere că etiologia virală predominantă în CF [1].

În ultimii 2 ani se remarcă un număr semnificativ de studii ce susțin efectul neuroprotector al resveratrolului în epilepsie [3,12,15]. Studii in vivo pe animale susțin efectul antiepileptic al acestui antioxidant prin reglarea expresiei receptorilor din hipocamp GluK2 și a subunității alfa1 a receptorilor GABA și se poate atribui parțial inducției inhibiției GABAergice și limitării acțiunii excitatorii a glutamatului. Mishra et al. demonstrează într-un studiu pe model animal cu status epileptic indus efectul de supresie a inflamației și a stresului oxidativ, conse-

cutiv cu limitarea neurodegenerării și a neurogenezei patologice a Resveratrolului. Administrarea imediat postcritic și în următoarele 4 zile a Resveratrolului previne distrucția neuronilor glutamatergici din hipocamp, limitează pierderea interneuronilor inhibitori ce exprimă parvalbumina, somatostatina și neuropeptid Y în girusul dințat, reduce neurogeneza aberanță prin rezervarea interneuronilor reelin, scade stresul oxidativ, normalizează expresia genelor responsive la stresul oxidativ și diminuează numărul celulelor microgliale activate.

Într-un studiu in vivo pe 50 de soareci asocierea Resveratrolului cu Diazepam în cuparea crizelor reduce semnificativ citokinele tisulare, oxidul nitric și metilmalondialdehida determinând o creștere semnificativă tisulară a activității superdismutazei și catalazei tisulare comparativ cu utilizarea doar a Diazepamului. Utilitatea practică rezidă în efectul potentator asupra acțiunii Diazepamului ce ar permite diminuarea reducerii dozelor și ale reacțiilor secundare ale acestuia.

Studiile pe subiecți umani sunt limitate vizând pacienți adulți sănătoși supuși unui efort fizic intens sau cu afecțiuni cardiovasculare, distrofie musculară Duchenne. În cadrul Spitalului de Pediatrie Sibiu în perioada octombrie 2013-iunie 2014 se efectuează un studiu pe o serie de 14 cazuri cu CF (subgrup în cazul unui lot de 96 de pacienți într-un studiu mai amplu) cărora se administrează sub forma unui compus natural fier și Resveratrol extras din semințe și coajă de strugure pe o perioadă de 3 săptămâni postcritic. Se remarcă comparativ cu lotul de control un interval crescut până la recurența (în medie cu 2.5 luni), cu reducere a duratei episodului critic. Nu au fost raportate reacții secundare în timpul administrării.

Dificultăți și limitări în utilizarea Resveratrolului în practica generală:

1. Biodisponibilitatea limitată a trans-Resveratrolului și necesitatea asigurării consistente a unei concentrații plasmatice ce și-a demonstrat eficiența în studiile pe animale Variabilitate mare interindividuală a absorbției gastrointestinale de Resveratrol, a concentrației plasmatice libere a acestuia și a profilului metabolitelor transResveratrolului, datorită metabolizării extensive de transResveratrol. Glicozilarea și sulfatarea transResveratrolului în timpul absorbției la nivelul intestinului subțire limitează concentrațiile plasmatice ale acestuia în cazul dozei orale standard.

2. Doza și concentrația de transResveratrol în sânge în studiile umane de multe ori inferioară dozelor utilizate în studii animale și pe culturi celulare. În studiile pe termen scurt, doze și intervalul de la 10 mg până la 2,0 g pe zi și-au demonstrat eficacitatea. În prezent nu există studii pe populație pediatrică.

3. Dovezi că unele dintre efectele fiziologice be-

nefice ale tratamentului cu transResveratrol necesită doze mari, deși unele studii au arătat efecte benefice și la doze mici; necesitatea evaluării extensive a potențialului pentru reacții adverse datorită posibilei apariții la dozele orale mari a efectelor secundare ușoare până la severe, În funcție de populația de pacienți. De exemplu, la doze mai mari de 2.500 mg au fost raportate tulburări gastrointestinale la persoanele sănătoase și exacerbarea ulcerului sau la doze peste 5g/zi toxicitate renală la pacienții cu mielom multiplu. Totuși, nu au fost observate efecte adverse în unica terapie în studiile pe termen scurt (75 mg pe zi timp de 12 săptămâni sau până la 1500 mg pe zi timp de 4 săptămâni) sau în două studii clinice (durata sub un an), care implică administrarea unei doze de 16 mg de resveratrol în combinație cu alti polifenoli din struguri.

4. Necesitatea dezvoltării de forme farmaceutice noi (matrice Resveratrol - excipienți pentru aport oral transmucoasă) pentru absorbție și concentrație maximă optime.

5. Absența dozei relevante pentru Resveratrol în funcție de afecțiunea tratată și a unei analize risc-beneficiu pentru populația vizată.

7. Existența în studii comparative pe organe atât a efectelor antioxidante cât și prooxidante ale acestui polifenol în contextul efectului dependent de doză, timp și al pragului diferit față de transResveratrol al diferitelor organe datorita receptorilor membranari specifici și nivelului variabil al metalelor de tranziție [16].

Concluzii:

Producția radicalilor liberi are rol în reglarea funcțiilor biologice, distrucției celulare și în patogeniza CF. Studii experimentale sugerează stresul oxidativ ca posibil mecanism implicat în epileptogeneza, cu rol în inducția și propagarea crizelor. Există dovezi pe modele animale de criză care sugerează terapia antioxidantă în limitarea leziunilor induse de radicalii liberi și Resveratrolul ca posibilă terapie complementară în prevenția recurenței CF și în epileptogeneza având în vedere potențialul CF de promoare al unui status inflamator cronic. O limitare semnificativă a utilizării Resveratrolului în practica pediatrică este determinată de penuria de studii umane pe populații specifice cu epilepsie.

Bibliografie

1. **Abba Y, Hassim H, Hamzah H, ș.a.**, "Antiviral Activity of Resveratrol against Human and Animal Viruses," *Advances in Virology*, vol. 2015, Article ID 184241, 7 pages, 2015. doi:10.1155/2015/184241

2. **Abuhandan M, Calik M, Taskin A et al.** The oxidative and antioxidative status of simple febrile seizure patients. *JPM* 63: 594; 2013

3. **Ahmed M Kabel.** Ameliorative Potential of Resveratrol on Experimentally-Induced Seizures. *Interna-*

tional Journal of Clinical and Experimental Neurology, 2014, Vol. 2, No. 2, 16-23.

4. Anu Rahal, Amit Kumar, Vivek Singh, ş.a. Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay, Volume 2014 (2014), Article ID 761264, 19 pages

5. Catalgol B, Batirel S, Taga Y, Ozer NK. Front Pharmacol. Resveratrol: French paradox revisited. 2012 Jul 17;3:141.doi:10.3389/fphar.2012.00141. ECollection 2012.

6. Elsaid S, Hafez M, Eldeen E S. Relation between IL-1 β and IL1- α in Pathogenesis of Febrile Convulsions. The Egyptian Journal of Hospital Medicine (Oct. 2015) Vol. 61, Page 745-753745 Received: 15/09/2015 DOI :10.12816/0018773 Accepted: 30/09/2015

7. Feng B, Z. Chen Z: Generation of Febrile Seizures and Subsequent Epileptogenesis 485. Generation of Febrile Seizures and Subsequent Epileptogenesis. Neurosci. Bull. October, 2016, 32(5):481–492.

8. Ghanim H, Sia CL, Abuaysheh S, ş.a. J Clin Endocrinol Metab. An antiinflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of Polygonum cuspidatum containing resveratrol.2010 Sep;95(9):E1-8. doi: 10.1210 / jc. 2010-0482. Epub 2010 Jun 9.

9. Mahyar, Abolfazl; Ayazi, Parviz; Dalirani, Reza; et al. Feasible Relation between Glutathione Peroxidase and Febrile Seizure. IRANIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY, Volume: 11, Issue: 1, Pages: 65-69, Published: WIN 2017

10. Martinc B, Grabnar I, Vovk T. Antioxidants as a Preventive Treatment for Epileptic Process: A Review of the Current Status. Current Neuropharmacology. 2014;12(6):527-550. doi:10.2174/1570159X12666140923205715.

11. Meng XJ, Wang F, Li CK. Indian J Pharm Sci. 2014 Mar;76(2):125-31. Resveratrol is Neuroprotective and Improves Cognition in Pentylenetetrazole-kindling Model of Epilepsy in Rats.

12. Pereira Dias G, Cocks G, do Nascimento Bevilaqua M C, ş.a, “Resveratrol: A Potential Hippocampal Plasticity Enhancer,” Oxidative Medicine and Cellular Longevity, vol. 2016, Article ID 9651236, 14 pages, 2016. doi:10.1155/2016/9651236

13. Rasol A, Hoiyda A; Samir I M; Ghaffar A, ş.a. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1[β]-511 gene polymorphisms among Egyptian children with febrile seizures. Comparative Clinical Pathology March 2014, Volume 23, Issue 2, pp 419–425.

14. Tomé Carneiro J, González M, Larrosa M, ş.a. Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease. 2013 Feb;27(1):37-48.doi: 10.1007/s10557-012-6427-8.?

15. Tomé-Carneiro J, Larrosa M, González-Sarriás A, ş.a. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence. See comment in PubMed Commons below Curr Pharm Des. 2013;19(34):6064-93.

16. Smoliga JM, Vang O, Baur JA. Challenges of translating basic research into therapeutics: resveratrol as an example. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012;67:158–167pmid:21746739

17. Waldbaum S, Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: a contributing link to acquired epilepsy? J Bioenerg Biomembr. 2010 Dec;42(6):449-55. doi: 10.1007/s10863-010-9320-9.