

© ЛИПАТОВА Л. В., ДУБИНИНА Е. Е., АЛЕКСЕЕВА Д. В., КАПУСТИНА Т. В., ЕГОРОВА Д. А., ЛЕОНОВА Н. В.

УДК 616.853

DOI: 10.20333/2500136-2017-1-11-16

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭПИЛЕПСИИ

Липатова Л. В.¹, Дубинина Е. Е.¹, Алексеева Д. В.¹, Капустина Т. В.¹, Егорова Д. А.², Леонова Н. В.²

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация; ²Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, 197110, Российская Федерация

Резюме. Представлен обзор литературных данных и клинических наблюдений, в котором отражена патогенетическая роль окислительного стресса (ОС) при эпилепсии. Окислительный стресс сопровождается повышенной генерацией активных форм кислорода, окислительной деструкцией липидов, белков, нуклеиновых кислот, углеводов, что приводит к нарушению структуры и функциональной активности клеток. Интенсификация свободнорадикального окисления при эпилепсии обусловлена снижением активности системы антиоксидантной защиты головного мозга, как ферментативного так и неферментативного звена, что обуславливает прогрессивность патологического процесса.

Ключевые слова: эпилепсия, окислительный стресс, активные формы кислорода, перекисное окисление липидов, эксайтотоксичность.

Для цитирования: Л. В. Липатова, Е. Е. Дубинина, Д. В. Алексеева, Т. В. Капустина, Д. А. Егорова, Н. В. Леонова Роль окислительного стресса в патогенезе эпилепсии. Сибирское медицинское обозрение. 2017; (1): 11-16. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-11-16

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF EPILEPSY

Lipatova L. V.¹, Dubinina E. E.¹, Alexeeva D. V.¹, Kapustina T. V.¹, Egorova D. A.², Leonova N. V.²

¹St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg;

²State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg

Abstract. A review of the literature data and clinical observations indicates the pathogenetic role of oxidative stress (OS) in epilepsy. Oxidative stress is accompanied by increased generation of active forms of oxygen, oxidative destruction of lipids, proteins, nucleic acids, carbohydrates, leading to disruption of the structure and functional activity of the cells. The intensification of free radical oxidation in epilepsy is caused by a decrease in the activity of the brain system of antioxidant protection, as enzymatic so non-enzymatic level that determines the progression of pathological process.

Key words: epilepsy, oxidative stress, reactive oxygen forms, lipid peroxidation, excitotoxicity.

For citation: L. V. Lipatova, E. E. Dubinina, D. V. Alekseeva, T. V. Kapustina, D. A. Egorova, N. V. Leonova. The role of oxidative stress in the pathogenesis of epilepsy. Siberian Medical Review. 2017; (1): 11-16. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-11-16

Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения позволили выявить патогенетическую роль окислительного стресса (ОС) при эпилепсии. Эпилептический приступ протекает на фоне ОС и гиперметаболического состояния, что сопровождается резким изменением энергетического обмена, интенсивной генерацией активных форм кислорода (АФК). Во время судорог в 2–3 раза повышается скорость мозгового кровотока, возрастает потребление кислорода и глюкозы, повышается артериальное давление и отмечается расширение сосудов, что связано с локальным образованием окиси азота и аденозина. Несмотря на резкое усиление притока в мозг глюкозы и кислорода, энергетические затраты во время приступа столь высоки, что довольно быстро наступает истощение собственных энергетических ресурсов мозга. Гиперметаболическое состояние во время судорожного приступа сменяется гипометаболическим состоянием в период между приступами. Нарушение функционирования митохондрий во время эпилептических приступов неизбежно сопровождается повышенной генерацией АФК [26,27]. Появление маркеров окислительного стресса в мозге после судорог наблюдали как на животных моделях эпилепсии, так и у больных с эпилепсией [15].

Важнейшим следствием накопления АФК при эпилепсии становится избыточная и неконтролируемая в этих условиях активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Интенсификация процессов ПОЛ приводит к изменению структурной организации мембран (фосфолипидного состава, микровязкости и ионной проницаемости), нарушению функций мембраносвязанных ферментов и рецепторов, повреждению митохондриальных белков и, вследствие этого, — к клеточному энергетическому дефициту [22]. Нарушение ионной проницаемости липидного слоя, в том числе для ионов H^+ и Ca^{++} , вызывает «электрические пробой» собственным мембранным потенциалом, или потенциалом действия [2,7]. «Электрический пробой» в виде эпилептического приступа приводит к полной потере мембраной ее барьерных функций. Следовательно, в результате чрезмерной и длительной генерации ПОЛ при эпилепсии усугубляются патологические процессы, приводящие к гибели нейронов, нарушается функционирование мембранных рецепторов для нейротрансмиттеров, разрушаются мембранные и ионные каналы. Длительная ишемия, характерная для эпилептического очага, способствует истощению АОС и накоплению продуктов ПОЛ.

На экспериментальных моделях эпилепсии получены доказательства того, что усиление ОС (повышение окисления липидов и белков) сопровождается развитием припадков [12,38,25]. Очаговая или первично-генерализованная эпилептическая активность животных сопровождается резкой активацией ПОЛ в области гиперактивности. Параллельно отмечалось повышенное содержание ПОЛ и в крови животных [6]. Введение животным антиоксидантов замедляло развитие эпилепсии и ослабляло ее интенсивность [23]. В опытах *in vitro* показано, что противосудорожные препараты способны также ингибировать ПОЛ мембран мозга. Наиболее выраженные изменения в содержании продуктов ПОЛ обнаружены у больных с длительным сроком эпилепсии, с генерализованными судорожными припадками и с глубокими изменениями личности.

В исследовании М.К. Pandey et al. (2013) было проведено определение содержания малонового диальдегида (МДА), одного из конечных продуктов ПОЛ, у 210 больных эпилепсией, имевших ассоциированные с этим заболеванием психические расстройства – психозы и депрессию. Уровень МДА был значительно более высоким в этой группе больных, по сравнению со здоровыми людьми [34]. Таким образом, степень выраженности ОС была значительно выше у больных эпилепсией с ассоциированными психическими расстройствами.

При посттравматической эпилепсии вследствие разрушения эритроцитов и гемоглобина происходит высвобождение железа в «активной форме». Это сопровождается образованием АФК, инициацией ПОЛ и гибелью нейронов. В опытах *in vivo* показано, что введение гемоглобина и солей железа в область коры мозга крыс приводит к возникновению хронических эпилептических очагов [23,42]. С генерацией гидроксильного радикала OH^{\cdot} связывают ускорение синтеза метилгуанидина и гуанидинуксусной кислоты – эндогенных конвульсантов.

Активация ПОЛ при эпилепсии не только оказывает цитотоксическое действие на весь организм, но и ухудшает еще и реологические свойства крови, стимулируя агрегацию и адгезию тромбоцитов посредством влияния на синтез тромбоксанов и простаглицина.

Интенсификация свободнорадикального окисления при судорожных припадках сопровождается снижением активности системы антиоксидантной защиты головного мозга, как ферментативного, так и неферментативного звена. Обнаружено снижение активности глутатионредуктазы эритроцитов, уменьшение содержания в плазме токоферола и аскорбиновой кислоты по сравнению с этими показателями у здоровых людей [17,40]. Высокий уровень ПОЛ и снижение активности основных ферментов-антиоксидантов, СОД и ГПО, были выявлены в крови больных с различными формами эпилепсии [5, 41].

В исследованиях Е. Ven-Menachem (2000) было показано, что у пациентов с прогрессирующей миоклонической эпилепсией активность эритроцитарной СОД1 была значительно более низкой по сравнению со здоровыми людьми [14]. Снижение активности СОД1 было выявлено в спинномозговой жидкости у больных эпилепсией, особенно в группе

с резистентной формой заболевания, по сравнению с курбальной формой эпилепсии и контрольной группой здоровых людей [18]. Авторы считают, что сниженный уровень активности СОД1 ассоциирован с повторяющимися припадками и что дефицит СОД1 в спинномозговой жидкости может быть предиктором фармакорезистентной эпилепсии [14,18]. У трансгенных мышей, экспрессирующих определенные мутации гена СОД1, уже в начале болезни отмечаются нарушения энергетического обмена в митохондриях клеток как головного, так и спинного мозга, а также повышение вакуолизации митохондрий двигательных нейронов, которое предшествует их гибели [28].

Имеются литературные данные о значительном снижении уровня восстановленной формы глутатиона, одного из антиоксидантных компонентов тиоловой системы, участвующей в нейтрализации свободных радикалов кислорода в головном мозге больных эпилепсией [31,19]. Соотношение восстановленного и окисленного глутатиона отражает восстановительно-окислительный потенциал клетки. Уменьшение этого потенциала является еще одним пусковым механизмом развития ОС [1].

К другим особенностям ОС при эпилепсии следует отнести значительное повышение уровня продукции оксида азота (NO^{\cdot}) глиальными клетками и супероксид-анион-радикала – нейронами эпилептического очага. NO^{\cdot} может служить источником пероксинитрита и OH^{\cdot} -радикала. Взаимодействие пероксинитрита с глутатионом приводит к образованию тиольных радикалов глутатиона, в результате чего последний из антиоксиданта может превращаться в прооксидант, иницирующий ПОЛ [24]. Кроме того, окисление пероксинитритом глутатиона инициирует развитие ряда реакций, приводящих к снижению уровня внутриклеточного восстановленного глутатиона.

NO^{\cdot} является важным нейромедиатором, который может участвовать в синаптической передаче как классическим путем, от пре- к постсинаптическому нейрону [16], так и ретроградно [135], а также опосредованно – воздействуя на клетки глии или окружающие нейроны [30]. Снижение содержания цитоплазматического цГМФ (циклический гуанозинмонофосфат) при активации клеточных рецепторов L-глутаматом и его производными является NO^{\cdot} -зависимым процессом. При этом, в зависимости от уровня продукции NO^{\cdot} , он может как ингибировать, так и потенцировать высвобождение глутамата и аспартата [37]. NO^{\cdot} может проявлять как цитотоксическое, так и защитное действие, которое зависит в первую очередь от его уровня в тканях и его специфичности в отношении определенных клеток. NO^{\cdot} защищает головной мозг от ишемических и нейротоксических инсультов, контролирует осцилляторную активность нейронов [35], но вместе с тем может вызывать и их разрушение [20]. Результаты ряда исследований позволили предположить, что активация NO -синтазы может являться причиной гибели макрофагов [36], тимоцитов [21], клеток корковых нейронов [33] посредством апоптоза.

Синтез оксида азота часто рассматривается как защитный механизм, направленный против цитотоксического действия фагоцитов, поскольку NO^{\cdot} ингибирует активацию нейтрофилов [29] и активность НАДФН (никотинамид-



Рисунок 1. Участие ионов кальция в регуляции метаболических процессов в клетке.

аденидинуклеотидфосфат)-оксидазы [20], снижает активность ксантиноксидазы [34], что приводит к снижению продукции АФК. Вместе с тем необходимо отметить, что участие NO^{\cdot} в развитии воспалительного процесса и его влияние на функциональное состояние фагоцитов может быть модулирующим и меняться со временем. Следовательно, защитное или цитотоксическое действие NO^{\cdot} также является специфичным в отношении определенных клеток и тканей [8].

С окислительной деструкцией ДНК связана мутация отдельных генов при эпилепсии. О.К. Steinlein и J.L. Noebels (2000) показали, что мутации отдельных генов вызывают при эпилепсии не только выраженные нейромедиаторные нарушения, но и дефицит основных антиоксидантов в нейронах и олигодендроцитах коры. Генетически детерминированный ионно-электролитный дисбаланс, окислительная деструкция митохондриальной ДНК, дисбаланс функционирования тормозной и возбуждающей нейромедиаторных систем приводят к возникновению идиопатической эпилепсии, при которой у больных и их родственников (не страдающих эпилепсией) выявляется изначально низкий уровень синтеза ГАМК или изначально высокий уровень синтеза глутамата [39].

Эксайтотоксичность глутамата и связанный с ней ОС являются одной из ведущих причин основных патологических процессов в эпилептическом очаге: локальной тканевой гипоксии, гибели нейронов, в первую очередь, в эпилептических очагах.

Известно, что во время судорог усиливается высвобождение возбуждающих аминокислот (в основном, глутамата), повышается нейрональная активность и растет внутриклеточный уровень кальция, с которым связано образование АФК [32]. Основные возбуждающие аминокислоты пирамидного тракта и интернейронов, глутамат и аспартат, в определенных условиях могут становиться эксайтотоксичными. В зависимости от уровня глутамата и аспартата в синаптической щели эксайтотоксичность может вызывать гибель нейрона в результате апоптоза или некроза.

В настоящее время накоплено большое количество данных, свидетельствующих о токсическом влиянии на нервную ткань избытка нейротрансмиттеров, в том числе

катехоламинов, высвобождающихся из нейронов в экстраклеточное пространство при различных патологических состояниях. Глутаматергическая индукция пароксизмов и ОС, сопровождающиеся нарушением функции митохондрий, являются ключевыми эпилептогенными факторами. Норадренергические системы оказывают растормаживающее влияние на ткань ЦНС путем торможения ГАМК-интернейронов в различных церебральных структурах.

Для судорожного состояния характерны аномальные сдвиги Na^+ и K^+ , а также накопление аммиака, связанное с усилением реакций дезаминирования; все это приводит к деполяризации мембран, снижению порога возбудимости и провоцирует новые серии судорог. Уже в первые минуты судорожной активности усиленный выброс нейромедиаторов сопровождается изменением уровня вторичных мессенджеров, что отражается на активности метаболитных рецепторов. Возрастание цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) связано с активацией адренергических рецепторов; увеличение концентрации цГМФ в значительной мере определяется образованием NO^{\cdot} , вызванным активацией ионотропных глутаматных рецепторов NMDA-типа. Активация глутаматных, β_1 -адренергических и мускариновых метаболитных рецепторов сопровождается повышением активности фосфолипазы С и расщеплением фосфоинозитидов. Образовавшийся при этом диацилглицерол активирует протеинкиназу С. Наблюдается нарушение метаболизма кальция, связанное с резким его повышением в цитозоле клетки, что приводит к активации Ca^{++} -зависимых ферментов (рис. 1).

К последним относится фосфолипаза A_2 , катализирующая отщепление свободных жирных кислот, в том числе арахидоновой, которая служит предшественником (различных) простагландинов и тромбоксанов. Содержание этих соединений в мозге во время судорожного припадка резко возрастает (в 20-100 раз). Синтез простагландинов из арахидоновой кислоты сопровождается образованием АФК, что усиливает свободнорадикальные реакции, приводящие к деструкции мембранных структур [10].

При электронной микроскопии в эпилептическом очаге определяются разрежение нейронов, изменения межнейронных связей, пролиферация глии, изменения в стенках

сосудов [4]. С каждым последующим эпилептическим припадком увеличиваются распространенность и выраженность микроструктурных изменений, что в конечном итоге приводит к гибели все большего количества нейронов и нарастающей склонности к пароксизмальному деполяризационному сдвигу в оставшихся нейронах. Ведущим фактором так называемой «отсроченной» гибели нейронов, наступающей через несколько суток после ишемии или гипоксии мозга с его последующей реперфузией и реоксигенацией, сопровождающимися эпилептический припадок, является усиление внутри- и внеклеточной продукции свободнорадикальных продуктов. Многие нарушения метаболических процессов, приводящие к развитию ОС и генерации АФК, могут быть обусловлены изменением активности ферментов, связанным либо с их непосредственной инактивацией за счет окислительной деструкции, либо за счет окислительного нарушения кодирующих их нуклеиновых кислот и нарушения регуляции активности факторов транскрипции.

Таким образом, многочисленные экспериментальные данные и отдельные клинические наблюдения свидетельствуют о патогенетической роли ОС при эпилепсии, что сопряжено с нарушением структурной целостности клеточных мембран нейронов, гематоэнцефалического барьера, окислительной деструкции нуклеиновых кислот, а это приводит к изменениям на генетическом уровне [2,3,9,11].

Литература

1. Васенина ЕЕ, Левин ОС. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013;3 – 4:41-46.
2. Владимиров ЮА, Арчаков АИ. Перекисное окисление липидов в биомембранах. М.: Наука, 1972. 272 с.
3. Гайкова ОН. Изменения белого вещества головного мозга при височной эпилепсии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: ВМедА, 2001. 31 с.
4. Гайкова ОН, Новожилова АП. Морфология эпилептической лейкоэнцефалопатии. Архив патологии. 1998;60(2):42-47.
5. Завалишин ИА, Захарова МН. Оксидантный стресс – общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии. 1996;96(2):111-114.
6. Кржижановский ГН, Никушкин ЕВ, Браславский ЕВ, Глебов РН. Перекисное окисление липидов в очаге гиперактивности головного мозга крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1980;89(1):14-16
7. Кузник БИ, Максимова ОГ. Общая гематология: гематология детского возраста: учеб. пособие. Ростов н/Д: Феникс, 2007. 573 с.
8. Меньщикова ЕБ, Ланкин ВЗ, Зенков НК, Бондарь ИА, Круговых НФ, Труфакин ВА. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М., Изд. фирма «Слово», 2006. 553 с.
9. Осипов АН, Азизова ОА, Владимиров ЮВ. Активные формы кислорода и их роль в организме. Успехи биологической химии. 1990; 31:180-208.
10. Путилина ФЕ, Галкина ОВ, Ещенко НД, Дуже ГП, Красовская И.Е. Свободнорадикальное окисление: учебное пособие. Изд-во С.-Петербургского университета, 2009: 148-151.
11. Селиванов ЕА, Лобзин СВ, Дыскин ДЕ, Кузнецов АМ, Василенко АВ, Асямов КВ. Значимость цитоморфологических изменений нейтрофильных гранулоцитов периферической крови в диагностике локально обусловленной эпилепсии. Медицинский академический журнал. 2009;9(2):74-77.
12. Barber AA, Bernheim F. Lipid peroxidation its measurement occurrence and significance in animal tissues. Advances in Gerontological Research. 1967;2:355-403.
13. Barinada M. Is nitric oxide the «retrograde messenger»? Science. 1991; 254: 1296-1297. DOI:10.1126/science.1962189
14. Ben-Menachem E, Kyllerman M, Marklund S. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase function in progressive myoclonus epilepsies. Epilepsy Res. 2000;40(1):33-39. DOI:10.1016/S0920-1211(00)00096-6
15. Bidmon H, Görg B, Palomero-Gallagher N, Behne F, Lahl R, Pannek H, Speckmann E-J, Zilles K. Heat shock protein-27 is up-regulated in the temporal cortex of patients with epilepsy. Epilepsia 2004;45:12:1549-1559.
16. Bult H, Boeckxstaens GE, Pelkmans PA, Jordaens FH, Van Maercke YM, Herman AG. Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter. Nature.1990;345:346-347. DOI:10.1038/345346a0
17. Sudha K, Rao AV, Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. Clin. Chim. Acta. 2001;303(1-2):19-24. DOI: 10.1016/S0009-8981(00)00337-5
18. Chen DLu Y, Yu W, Luo J, Xiao Z, Xiao F, Wang X. Clinical value of decreased superoxide dismutase1 in patients with epilepsy. Seizure. 2012; 21:508 – 511. DOI:10.1016/j.seizure.2012.05.003
19. Chen TS, Richie JP Jr, Lang CA. Life span profiles of glutathione and acetaminophen detoxification. Drug metab. Dispos. 1990;18:882-887.
20. Dawson VL, Dawson TM, Bartley DA, Uhl GR, Snyder SH. Mechanisms of Nitric oxide-mediated neurotoxicity in primary brain cultures. J. Neurosci. 1993;13:2551-2561.
21. Fehsel K, Kroncke KD, Meyer KL, Huber H, Wahn V, Kolb BV. Nitric oxide induces apoptosis in mouse thymocytes. J. Immunol 1995;155:2858-2865.
22. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. In: Free radical in the brain. Aging, neurological and mental disorders. Parker L, Prilipko L, Christen Y eds. Springer-Verlag, Berlin, NY, London, 1992:21-40. DOI:10.1007/978-3-642-77609-0_2
23. Mori A, Hiramatsu M, Yokoi I. Posttraumatic epilepsy, free radicals and antioxidant therapy. In: Free radicals in the brain. Aging, neurological and mental disorders. Parker L, Prilipko L, Christen Y.eds. Springer-Verlag, Berlin, NY, London, 1992:109-122. DOI:10.1007/978-3-642-77609-0_9
24. Karoui H, Hogg N, Frejaville C, Tordo P, Kalyanaraman B. Characterization of sulfur-centered radical intermediates formed during the oxidation of thiols and sulfite by peroxyxynitrite. ESR-spin trapping and oxygen uptake studies. J Biol Chem. 1996;271:6000-6009.
25. Lapouble E, Montecot C, Sevestre A, Pichon J. Phosphothricin induces epileptic activity via nitric oxide production through NMDA receptor activation in adult mice. Brain Research. 2002; 957(1):46-52. DOI:10.1016/S0006-8993(02)03597-7
26. Liang LP, Ho YS, Patel M. Mitochondrial superoxide production in kainate-induced hippocampal damage. Neuroscience. 2000;101:563-570. DOI:10.1016/S0306-4522(00)00397-3
27. Liang LP, Patel M. Mitochondrial oxidative stress and increased seizure susceptibility in SOD2 (±) mice. Free Radic. Biol. Med. 2004;36:542-554.

28. Mattiazzi M, D'Aurelio M, Gajewski CD, Martushova K, Kiaei M, Beal MF, Manfredi G. Mutated human SOD1 causes dysfunction of oxidative phosphorylation in mitochondria of transgenic mice. *J Biol Chem* 2002;277:29626–29633. DOI:10.1074/jbc.m203065200
29. May GR, Grook P, Moore PK, Page CP. The role of nitric oxide as an endogenous regulator of platelet and neutrophil activation within the pulmonary circulation of the rabbit. *Br. J. Pharmacol.* 1991;102:759–763. DOI:10.1111/j.1476-5381.1991.tb12246.x
30. Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain.* 1993;52:127-136. DOI: 10.1016/0304-3959(93)90124-8
31. Mueller SG, Trabesinger AH, Boesiger P, Wieser HG. Brain glutathione levels in patients with epilepsy measured by in vivo (1)H-MRS. *Neurology.* 2001;57(8):1422-1427. DOI:10.1212/wnl.57.8.1422
32. Orhan H, Onderoglu L, Yucel A, Sahin G. Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies. *Arch. Gynec. Obstet.* 2003;267:189–195.
33. Palluy O, Rigaud M. Nitric oxide induces cultured cortical neuron apoptosis. *Neurosci. Lett.* 1996;208:1-4. DOI:10.1016/0304-3940(96)12532-5
34. Pandey MK, Mittra P, Maheshwari PK. Oxidative stress in epilepsy with comorbid psychiatric illness. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* 2013;3(1):92-96. DOI: 10.5455/njppp.2013.3.92-96
35. Pape HC, Mager R. Nitric oxide control oscillatory activity in thalamocortical neurons. *Neuron.* 1992;9:441-448. DOI:10.1016/0896-6273(92)90182-d
36. Sarih M, Souvannavong V, Adam A. Nitric oxide synthase induces macrophage death by apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 191: 503–508. DOI:10.1006/bbrc.1993.1246
37. Segieth J, Getting SJ, Biggs CG, Whitton PS. Nitric oxide regulates excitatory amino acid release in a biphasic manner in freely moving rats. *Neurosci. Lett.* 1995;200:101-104. DOI:10.1016/0304-3940(95)12088-1
38. Singh R, Pathak DN. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in FeCl₃-induced epileptogenic foci in the rat brain. *Epilepsia.* 1990;31(1):15-26. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05354.x
39. Steinlein OK, Noebels JL. Ion channels and epilepsy in man and mouse. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2000;10:286-291. DOI:10.1016/S0959-437X(00)00079-4
40. Sudha K, Rao AV, Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clin. Chim. Acta.* 2001;303(1-2):19-24. DOI: 10.1016/S0009-8981(00)00337-5
41. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Kim SJ, El-Sokkary GH. Melatonin protects hippocampal neurons in vivo against kainic acid-induced damage in mice. *J. Neurosci. Res.* 1998;54:382-389. DOI:10.1002/(sici)1097-4547(19981101)54:3<382::aid-jnr9>3.0.co;2-y
42. Willmore LJ, Hiramatsu M, Kochi H, Mori A. Formation of superoxide radicals after FeCl₃ injection into rats neocortex. *Brain Res.* 1983;277(2): 393-396. DOI: 10.1016/0006-8993(83)90954-X
3. Gaikova ON. The changes in the white matter of the brain in the temporal lobe epilepsy: the Dissertation of the Doctor of Medical Sciences. SPb.: VMedA, 2001. 31 p. (In Russ.)
4. Gaikova ON, Novozhilova AP. The morphology of epileptic leukoencephalopathy. *Arkhiv patologii.* 1998;60 (2):42-47. (In Russ.)
5. Zavalishin IA, Zakharova MN. Oxidative stress – a common mechanism of injury in diseases of the nervous system. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii.* 1996;96(2):111-114. (In Russ.)
6. Krzhizhanovskiy GN, Nikushkin EV, Braslavskiy EV, Glebov RN. Lipid peroxidation in the outbreak of hyperactivity in rat brain. *Byull. eksper. biol. med.* 1980;89(1):14-16 (In Russ.)
7. Kuznik BI, Maksimova OG. General Hematology: Hematology of childhood: a tutorial. Rostov n/D: Feniks, 2007. 573 p. (In Russ.)
8. Men'shchikova EB, Lankin VZ, Zenkov NK, Bondar' IA, Krugovykh NF, Trufakin VA. Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants. M., Izd. firma «Slovo», 2006. 553 p. (In Russ.)
9. Osipov AN, Azizova OA, Vladimirov YuV. Reactive oxygen species and their role in the body. *Uspekhi biologicheskoi khimii.* 1990;31:180-208. (In Russ.)
10. Putilina FE, Galkina OV, Eshchenko ND, Dizhe GP, Krasovskaya IE. Free radical oxidation: a tutorial. Izd-vo S.-Peterburgskogo universiteta, 2009: 148-151. (In Russ.)
11. Selivanov EA, Lobzin SV, Dyskin DE, Kuznetsov AM, Vasilenko AV, Asyamov KV. The significance of cytomorphologic changes of neutrophilic granulocytes of peripheral blood in the diagnosis of epilepsy caused locally. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal.* 2009;9(2)674-777. (In Russ.)
12. Barber AA, Bernheim F. Lipid peroxidation its measurement occurrence and significance in animal tissues. *Advances in Gerontological Research.* 1967;2:355-403.
13. Barinada M. Is nitric oxide the «retrograde messenger»? *Science.* 1991; 254: 1296-1297. DOI:10.1126/science.1962189
14. Ben-Menachem E, Kyllerman M, Marklund S. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase function in progressive myoclonus epilepsies. *Epilepsy Res.* 2000;40(1):33-39. DOI:10.1016/S0920-1211(00)00096-6
15. Bidmon H, Görg B, Palomero-Gallagher N, Behne F, Lahl R, Pannek H, Speckmann E-J, Zilles K. Heat shock protein-27 is up-regulated in the temporal cortex of patients with epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:12:1549-1559.
16. Bult H, Boeckxstaens GE, Pelkmans PA, Jordaens FH, Van Maercke YM, Herman AG. Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter. *Nature.* 1990;345:346-347. DOI:10.1038/345346a0
17. Sudha K, Rao AV, Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clin. Chim. Acta.* 2001;303(1-2):19-24. DOI: 10.1016/S0009-8981(00)00337-5
18. Chen D, Lu Y, Yu W, Luo J, Xiao Z, Xiao F, Wang X. Clinical value of decreased superoxide dismutase1 in patients with epilepsy. *Seizure.* 2012; 21:508–511. DOI:10.1016/j.seizure.2012.05.003
19. Chen TS, Richie JP Jr, Lang CA. Life span profiles of glutathione and acetaminophen detoxification. *Drug metab. Dispos.* 1990;18:882-887.
20. Dawson VL, Dawson TM, Bartley DA, Uhl GR, Snyder SH. Mechanisms of Nitric oxide-mediated neurotoxicity in primary brain cultures. *J. Neurosci.* 1993;13:2551-2561.
21. Fehsel K, Kroncke KD, Meyer KL, Huber H, Wahn V, Kolb BV. Nitric oxide induces apoptosis in mouse thymocytes. *J Immunol* 1995;155:2858-2865.
22. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. In: Free radical in the brain. Aging, neurological and mental

References

1. Vasenina EE, Levin OS. Oxidative stress in the pathogenesis of neurodegenerative diseases: treatment options. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii.* 2013; 3-4:41-46 (In Russ.)
2. Vladimirov YuA, Archakov AI. Lipid peroxidation in biomembranes. M.: Nauka, 1972. 272 p. (In Russ.)

disorders. Parker L, Prilipko L, Christen Y eds. Springer-Verlag, Berlin, NY, London, 1992:21-40. DOI:10.1007/978-3-642-77609-0_2

23. Mori A, Hiramatsu M, Yokoi I. Posttraumatic epilepsy, free radicals and antioxidant therapy. In: Free radicals in the brain. Aging, neurological and mental disorders. Parker L, Prilipko L, Christen Y.eds. Springer-Verlag, Berlin, NY, London, 1992:109-122. DOI:10.1007/978-3-642-77609-0_9

24. Karoui H, Hogg N, Frejaville C, Tordo P, Kalyanaraman B. Characterization of sulfur-centered radical intermediates formed during the oxidation of thiols and sulfite by peroxyxynitrite. ESR-spin trapping and oxygen uptake studies. *J Biol Chem.* 1996;271:6000-6009.

25. Lapouble E, Montecot C, Sevestre A, Pichon J. Phosphothricin induces epileptic activity via nitric oxide production through NMDA receptor activation in adult mice. *Brain Research.* 2002;957(1):46-52. DOI:10.1016/S0006-8993(02)03597-7

26. Liang LP, Ho YS, Patel M. Mitochondrial superoxide production in kainate-induced hippocampal damage. *Neuroscience.* 2000;101:563-570. DOI:10.1016/S0306-4522(00)00397-3

27. Liang LP, Patel M. Mitochondrial oxidative stress and increased seizure susceptibility in SOD2 (\pm) mice. *Free Radic. Biol. Med.* 2004;36:542-554.

28. Mattiazzi M, D'Aurelio M, Gajewski CD, Martushova K, Kiaei M, Beal MF, Manfredi G. Mutated human SOD1 causes dysfunction of oxidative phosphorylation in mitochondrial transgenic mice. *J Biol Chem* 2002;277:29626 – 29633. DOI:10.1074/jbc.m203065200

29. May GR, Grook P, Moore PK, Page CP. The role of nitric oxide as an endogenous regulator of platelet and neutrophil activation within the pulmonary circulation of the rabbit. *Br. J. Pharmacol.* 1991;102:759 – 763. DOI:10.1111/j.1476-5381.1991.tb12246.x

30. Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain.* 1993;52:127 – 136. DOI: 10.1016/0304-3959(93)90124-8

31. Mueller SG, Trabesinger AH, Boesiger P, Wieser HG. Brain glutathione levels in patients with epilepsy measured by in vivo (1)H-MRS. *Neurology.* 2001;57(8):1422 – 1427. DOI:10.1212/wnl.57.8.1422

32. Orhan H, Onderoglu L, Yucel A, Sahin G. Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies. *Arch. Gynec. Obstet.* 2003;267:189-195.

33. Palluy O, Rigaud M. Nitric oxide induces cultured cortical neuron apoptosis. *Neurosci. Lett.* 1996;208:1-4. DOI:10.1016/0304-3940(96)12532-5

34. Pandey MK, Mitra P, Maheshwari PK. Oxidative stress in epilepsy with comorbid psychiatric illness. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* 2013;3(1):92 – 96. DOI: 10.5455/njppp.2013.3.92-96

35. Pape HC, Mager R. Nitric oxide control oscillatory activity in thalamocortical neurons. *Neuron.* 1992;9:441-448. DOI:10.1016/0896-6273(92)90182-d

36. Sarih M, Souvannavong V, Adam A. Nitric oxide synthase induces macrophage death by apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 191: 503 – 508. DOI:10.1006/bbrc.1993.1246

37. Segieth J, Getting SJ, Biggs CG, Whitton PS. Nitric oxide regulates excitatory amino acid release in a biphasic manner in freely moving rats. *Neurosci. Lett.* 1995;200:101-104. DOI:10.1016/0304-3940(95)12088-1

38. Singh R, Pathak DN. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in FeCl₃-induced epileptogenic foci in the rat brain. *Epilepsia.* 1990;31(1): 15-26. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05354.x

39. Steinlein OK, Noebels JL. Ion channels and epilepsy in man and mouse. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2000;10:286-291. DOI:10.1016/S0959-437X(00)00079-4

40. Sudha K, Rao AV, Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clin. Chim. Acta.* 2001;303(1-2):19-24. DOI: 10.1016/S0009-8981(00)00337-5

41. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Kim SJ, El-Sokkary GH. Melatonin protects hippocampal neurons in vivo against kainic acid-induced damage in mice. *J. Neurosci. Res.* 1998;54:382-389. DOI:10.1002/(sici)1097-4547(19981101)54:3<382::aid-jnr9>3.0.co;2-y

42. Willmore LJ, Hiramatsu M, Kochi H, Mori A. Formation of superoxide radicals after FeCl₃ injection into rats neocortex. *Brain Res.* 1983;277(2): 393 – 396. DOI: 10.1016/0006-8993(83)90954-X

Сведения об авторах

Липатова Людмила Валентиновна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения органических психических заболеваний и эпилепсии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева.

Адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, г. 3; тел.: 8(812)4127280; e-mail: epilepsy-net@yandex.ru.

Дубинина Елена Ефимовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева.

Адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, г. 3; тел.: 8(812)6700226; e-mail: eedubinina@rambler.ru.

Алексеева Диана Владимировна – младший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева.

Адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, г. 3; тел.: 8(812)6700237; e-mail: alekseev-diana@yandex.ru.

Капустина Татьяна Владимировна – младший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева.

Адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, г. 3; тел.: 8(812)6700237; e-mail: kapustina.tv7@gmail.com.

Егорова Дарья Алексеевна – младший научный сотрудник, Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов.

Адрес: 197110, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, г. 7; тел.: 8(812)2351225; e-mail:degorova@mail.ru.

Леонова Наталья Викторовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник, Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов.

Адрес: 197110, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, г. 7; тел.: 8(812)2351225; e-mail: n_v_leonova@mail.ru.

Authors

Lipatova Lyudmila Valentinovna – Dr. Med. Sci., Principal Researcher, Head of the Epilepsy Department; St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute.

Address: Russian Federation, 192019, Saint-Petersburg, Bekhterev str., 3; Phone: 8(812)4127280; e-mail: epilepsy-net@yandex.ru.

Dubinina Elena Efimovna – Dr. Med. Sci., Professor, Principal Researcher; St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute;

Address: Russian Federation, 192019, Saint-Petersburg, Bekhterev str., 3; Phone: 8(812)6700226; e-mail: eedubinina@rambler.ru.

Alekseeva Diana Vladimirovna – MD, Researcher, St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute.

Address: Russian Federation, 192019, Saint-Petersburg, Bekhterev str., 3; Phone: 8(812)6700237; e-mail: alekseev-diana@yandex.ru.

Kapustina Tatyana Vladimirovna – MD, Researcher, St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute;

Address: Russian Federation, 192019, Saint-Petersburg, Bekhterev str., 3; Phone: 8(812)6700237; e-mail: kapustina.tv7@gmail.com.

Egorova Daria Alexeevna – MD, Researcher, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations.

Address: Russian Federation, 197110, Saint-Petersburg, Pudozhskaya str., 7; Phone: 8(812)2351225; e-mail: degorova@mail.ru.

Leonova Natalia Viktorovna – Cand. Biol. Sci., Researcher; State Research Institute of Highly Pure Biopreparations.

Address: Russian Federation, 197110, Saint-Petersburg, Pudozhskaya str., 7; Phone: 8(812)2351225; e-mail: n_v_leonova@mail.ru.

*Поступила 21.11.2016
Принята к печати 01.02.2017*