

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

УДК 616.853

DOI: 10.20333/2500136-2017-1-38-43

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ И ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Липатова Л. В.¹, Дубинина Е. Е.¹, Алексеева Д. В.¹, Капустина Т. В.¹, Лысенко И. С.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, 192110, Российская Федерация

Цель исследования. Определить особенности про- и антиоксидантной систем у пациентов с эпилепсией с целью оптимизации проводимой терапии.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-биохимическое обследование 58 больных эпилепсией (БЭ). Изучены показатели прооксидантного статуса, спонтанная и форбол-мирилатацетат-индуцированная хемилюминесценция крови (ФМА-Л-ХЛ) и малоновый диальдегид плазмы крови (МДА), а также антиоксидантной защиты (АОЗ) – супероксиддисмутазы (СОД) цельной крови и восстановленные тиолы (SH-группы) плазмы крови. Регистрацию спонтанной ХЛ производили на хемилуминометре LKB-125; для изучения индуцированной ХЛ в качестве активатора использовали ФМА. Определение МДА осуществляли спектрофотометрическим методом с использованием тиобарбитуровой кислоты. Тиоловый статус оценивался по уровню SH-групп в плазме крови. Активность СОД в цельной крови определяли спектрофотометрическим методом, основанном на торможении реакции окисления кверцетина.

Результаты. Выявлено статистически значимое снижение активности СОД у БЭ, в среднем на 50 %, по сравнению со здоровыми лицами. Уровень SH-групп у БЭ был достоверно ниже аналогичного параметра у здоровых людей, интенсивность спонтанной ХЛ – в пределах нормы. Получены неоднозначные результаты содержания ФМА-ХЛ, МДА, что свидетельствует о разной чувствительности лейкоцитов к образованию АФК. Патогенетически обосновано использование ферментативных антиоксидантов в качестве аугментирующей терапии, отмечено положительное влияние применения рекомбинантной СОД как на биохимические, так и на клинические показатели у БЭ.

Заключение. Таким образом, у БЭ наблюдаются процессы свободнорадикального окисления с развитием хронического окислительного стресса на фоне истощения ферментативных компонентов АОЗ, в частности, СОД и тиоловых групп и активация прооксидантных систем. Результаты исследования позволяют рассматривать ферментативные антиоксиданты в качестве патогенетической терапии эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, окислительный стресс, антиоксиданты, болезнь-модифицирующая терапия, фармакорезистентность.

Для цитирования: Л. В. Липатова, Е. Е. Дубинина, Д. В. Алексеева, Т. В. Капустина, И. С. Лысенко, Д. А. Егорова, Н. В. Леонова. Исследование состояния про- и антиоксидантной системы у больных эпилепсией и оценка возможностей болезни модифицирующей терапии. Сибирское медицинское обозрение. 2017; (1): 38-43. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-38-43

THE STUDY OF THE STATE PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH EPILEPSY AND EVALUATION THE POSSIBILITY OF DISEASE-MODIFYING THERAPY

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

The aim of the research. To identify the features of the pro- and antioxidant systems in patients with epilepsy in order to optimize the therapy.

Materials and methods. It was conducted complex clinical and biochemical examination of 58 patients with epilepsy (PE). We studied the indicators of pro-oxidant status, spontaneous and phorbol- miristatsetat-induced chemiluminescence of blood (PMA-L-CL) and malondialdehyde plasma (MDA) and antioxidant protection (AOP) - superoxide dismutase (SOD) whole blood and recovered thiols (SH-group) plasma. Registration of spontaneous chemiluminescence produced on chemiluminometer LKB-125; to study induced chemiluminescence was used as an activator PMA. Determination of MDA were performed spectrophotometrically using thiobarbituric acid. Thiol

status was assessed by the level of SH-groups in the blood plasma. SOD activity in whole blood was determined by spectrophotometric method based on the inhibition of the oxidation reaction of quercetin.

Results. It was found statistically significant decrease in SOD activity in PE, an average of 50 %, compared to healthy individuals. The level of SH-groups in PE was significantly lower than the same parameter in healthy people, the intensity of spontaneous CL - within limits. It were obtained ambiguous results of content PMA-CL, MDA, indicating the varying sensitivity of leukocytes to the formation ROS. Pathogenetically was justified the use of enzymatic antioxidants as augmentive therapy, was noted the positive impact of the application of recombinant SOD as to the biochemical so to the clinical parameters in PE.

Conclusion. Thus, in PE it were observed processes of free radical oxidation with the development of chronic oxidative stress on the background of the depletion of enzymatic components of AOS, in particular, SOD and thiol groups and activation of prooxidant systems. The study results allow to consider enzymatic antioxidants as pathogenetic therapy of epilepsy.

Key words: epilepsy, oxidative stress, antioxidants, disease-modifying therapy, pharmacoresistance.

For citation: L.V. Lipatova, E.E. Dubinina, D.V. Alekseeva, T.V. Kapustina, I.S. Lysenko, D.A. Egorova, N.V. Leonova. The study of the state of the pro- and antioxidant system in patients with epilepsy and evaluation of possibility disease-modifying therapy. *Siberian Medical Review*. 2017; (1): 38-43. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-38-43

Введение

В настоящее время существует большое количество данных, свидетельствующих о вовлеченности окислительного стресса (ОС) в процессы генерации эпилептических припадков, а также в формировании механизмов фармакорезистентности эпилепсии. Метаболические процессы в тканях сопровождаются образованием активных форм кислорода (АФК), обладающих высокой реакционной способностью. При патологических состояниях интенсивная генерация АФК вызывает окислительную деструкцию белков, липидов, нуклеиновых кислот, углеводов. В организме токсическое действие АФК предотвращается за счет функционирования системы антиоксидантной защиты (АОЗ), представленной ферментативными и неферментативными компонентами. Действия антиоксидантов тесно связаны друг с другом и четко сбалансированы. Для каждой ткани характерны определенные буферная емкость АОЗ, состоящая из АОЗ межклеточной жидкости и самой клетки, и разная степень чувствительности к состоянию ОС. Мозг, обладающий специфической зависимостью метаболических процессов от интенсивности насыщения кислородом, проявляет высокую чувствительность к ОС [11]. В мозговой ткани наблюдается более интенсивная генерация АФК, обусловленная присутствием металлов переменной валентности (железо) в «активной форме», интенсивным метаболизмом биогенных аминов, высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот и низкой активностью отдельных компонентов ферментативной АОЗ, в частности каталазы, в некоторых отделах мозга [9,40]. ОС особенно опасен для нервной системы в силу ее низкой иммунорезистентности [1,3].

Болезнь-модифицирующая терапия (disease-modifying therapies) может предотвратить развитие заболевания или связанные с ним нарушения, которые сопровождают некоторые формы эпилепсии. Окислительный стресс, сопровождаемый нарушением антиоксидантной защиты (ферментативной и неферментативной), может рассматриваться в качестве одного из патогенетических звеньев многих заболеваний, к числу которых относится эпилепсия. Исходя из высокой вероятности развития ОС в мозговой ткани, применение АО-препаратов для лечения некоторых заболеваний головного мозга патогенетически оправдано и необходимо. Головной

мозг особенно чувствителен к повреждающему действию активированных воспалительных клеток. Наличие таких клеток может привести к дополнительному повреждению нейронов за счет генерации токсических факторов (АФК, лизосомальные ферменты и белки). Активация фагоцитоза сопряжена с окислительной деструкцией биомолекул при состоянии ОС.

В связи с этим в терапии заболеваний различной природы большое значение имеют препараты, способствующие защите и восстановлению клеток. Ряд исследователей считает, что введение соединений, способных связывать или инактивировать свободные радикалы, приводит к ослаблению или даже прекращению судорожной активности [8]. В экспериментальных исследованиях было показано, что добавление антиоксидантов к АЭП уменьшает выраженность окислительного стресса и снижает частоту припадков. Существующие данные о прооксидантном действии некоторых антиэпилептических препаратов (АЭП) также могут рассматриваться в качестве дополнительных показаний для проведения патогенетического лечения антиоксидантами больных эпилепсией, особенно с резистентными к АЭП-терапии формами заболевания.

РексоД® (владелец регистрационного удостоверения и производитель – ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России) – новый отечественный ферментативный лекарственный препарат, обладающий антиоксидантным, антицитолитическим и противовоспалительным действием. Доклинические исследования препарата РексоД® показали, что он является нетоксичным при однократном (остром) пероральном, а также при внутривенном и внутримышечном введении [5]. Механизм протекторного действия препарата РексоД® связан со способностью этого фермента эффективно разрушать первичные АФК (супероксидный анион-радикал) и снижать интенсивность свободнорадикального окисления в периферической крови у больных эпилепсией. Известно, что СОД является ключевым ферментом АОЗ, так как при ее участии прерывается цепь свободнорадикальных процессов в начале своего зарождения на стадии одноэлектронного восстановления кислорода с образованием супероксидного анион-радикала. Выявленная нами

у больных эпилепсией (БЭ) низкая активность СОД явилась основанием для включения в лекарственную терапию БЭ препарата Рексод®, основным действующим веществом которого является рекомбинантная СОД человека, выделенная из биомассы рекомбинантного штамма-продуцента *Saccharomyces cerevisiae*, штамм Y2134.

Цель исследования – определить особенности про- и антиоксидантной систем у пациентов с эпилепсией с целью оптимизации проводимой терапии.

Материалы и методы

Обследовано 58 больных эпилепсией (БЭ), 20 женщин и 38 мужчин, средний возраст пациентов составил $36,8 \pm 11,59$ лет, и 30 здоровых доноров (ЗД), не страдающих эпилепсией (11 женщин, 19 мужчин, средний возраст – $33,4 \pm 8,21$ года). Критериями включения в исследование являлись: верифицированный диагноз эпилепсии (G40 по международной классификации болезней МКБ-10); моно- или политерапия АЭП; возраст пациентов старше 18 лет; подписание добровольного информированного согласия участника исследования. Критериями исключения являлись отказ от подписания информированного согласия; возраст пациентов менее 18 лет; наличие беременности у женщин; декомпенсированной соматической патологии и выраженных психических расстройств у БЭ; длительный анамнез употребления алкоголя и/или наркотических средств.

К информативным показателям прооксидантного статуса относятся форбол-мирилатацетат-индуцированная (ФМА-индуцированная) хемилюминесценция (ХЛ) крови. Этот показатель является индикатором активации фагоцитирующих клеток – полиморфноядерных лейкоцитов, и определяет их максимальную биоцидную способность, так как ФМА активирует NADPH-оксидазу фагоцитов через протеинкиназуС. ФМА-индуцированная ХЛ является одним из нагрузочных тестов, вскрывающих резервные возможности системы фагоцитоза. В настоящем исследовании также проводилось определение спонтанной и индуцированной хемилюминесценции цельной крови на хемилюминометре ЛКВ-1251 (Швеция). Для изучения индуцированной ХЛ использовали в качестве активатора форбол-мирилатацетат (ФМА) [10]. Регистрировали светосумму хемилюминесцентной кривой в мВ в течение 30 мин при 37°C. Определение МДА, одного из конечных

продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), осуществляли спектрофотометрическим методом с использованием тиобарбитуровой кислоты [2]. О состоянии тиолового статуса судили по уровню SH-групп и выражали в мкМ/мл в плазме крови [9]. Для определения активности СОД в цельной крови использовали спектрофотометрический метод, основанный на торможении реакции окисления кверцетина [6]. За единицу активности принимали такое количество СОД, которое ингибировало окисление кверцетина на 50%.

В нашем исследовании также было изучено состояние антиоксидантной системы у БЭ до и после введения препарата Рексод®, проведена оценка динамики ряда клинико-лабораторных показателей. Препарат Рексод®, 3,2 млн ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения был использован в качестве дополнительного курса лечения у 58 БЭ (средний возраст 36,8 года, из них 20 женщин, 38 мужчин). Рексод® вводился внутривенно капельно, со скоростью 200 мл/час, в течение 10 дней. Разовая доза составляла $3,2 \pm 0,64$ млн ЕД СОД в 200 мл 0,9% NaCl. Все пациенты получали АЭП без изменения дозы и частоты их приема.

Клиническая эффективность терапии оценивалась в группе БЭ, получавших Рексод®, до и после курса приема этого препарата. Исследовалась динамика частоты эпилептических припадков, динамика клинических параметров, оцениваемых в баллах по шкалам NHS-3 (National Health Seizure Severity Scale – NHS-3, 1996) и CGI-I (Clinical Global Impression – Improvement scale, 1976); динамика ЭЭГ в покое и при функциональных нагрузках. Исследуемые клинико-параклинические параметры оценивали в группе БЭ до и после 10-дневного курса приема препарата Рексод®.

Статистический метод представлен описательной статистикой: для количественных показателей подсчитывались средние значения (M) и стандартные отклонения (σ); для качественных – абсолютные (n) и относительные частоты (%). Для сравнения независимых выборок, в зависимости от характера распределения переменных, использовались t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни. Оценка динамики проводилась с помощью T-критерия Вилкоксона для зависимых выборок, различия качественных показателей оценивались с помощью критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для обработки данных использовалась программа SPSS 16.0.

Таблица 1

Средние показатели окислительного стресса в крови здоровых лиц (n=30) и больных эпилепсией (n=58)

Показатели крови, единицы измерения	Здоровые лица M $\pm\sigma$	Больные эпилепсией M $\pm\sigma$	p(U)*
Спонтанная ХЛ, мВ/мин	42,00 \pm 2,10	44,98 \pm 5,80	>0,05
ФМА-индуцированная ХЛ, мВ/мин	145,10 \pm 10,00	103,39 \pm 50,13	<0,05
МДА, нмоль/мл плазмы	3,90 \pm 0,60	3,58 \pm 0,87	>0,05
СОД крови, усл. ед.	25 000 \pm 5 000	15 330,23 \pm 2 199,78	<0,05
SH-группы, мкмоль/л	27,70 \pm 2,14	23,63 \pm 2,75	<0,05

Примечание: * p (U) – уровень статистической достоверности. Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование отдельных показателей ОС у больных эпилепсией

Полученные данные (табл. 1) свидетельствуют о том, что у больных эпилепсией имеется существенное изменение показателей антиоксидантного статуса. У них выявлено значительное статистически достоверное снижение ферментативной активности СОД, в среднем на 50%, по сравнению со здоровыми лицами, что согласуется с имеющимися литературными данными [4]. Уровень SH-групп, относящийся к неферментативному звену системы АОЗ, у больных эпилепсией был ниже этого параметра у здоровых людей. Наличие снижения активности СОД и уровня тиоловых группировок в крови больных эпилепсией свидетельствует об истощении антиоксидантной защиты клеток, в том числе нейронов, в условиях ОС.

Показатели интенсивности спонтанной ХЛ у обследуемых находились в пределах нормы. Численные значения индуцированной ХЛ у больных эпилепсией оказались ниже, чем у здоровых. Данное обстоятельство указывает на длительную активацию фагоцитоза и, как следствие, на снижение неспецифической резистентности при эпилепсии. Выявленная закономерность может быть связана с развитием локальной тканевой гипоксии в межприступном периоде у больных эпилепсией.

Исходная концентрация МДА у больных эпилепсией была незначительно ниже таковой у здоровых лиц ($3,58 \pm 0,87$ нмоль/л и $3,9 \pm 0,6$ нмоль/л соответственно) без достоверных различий значений. БЭ, по данным ФМА-Л-ХЛ, можно разделить на три группы. В первой группе пациентов (28% от всех обследованных) этот показатель не отличался от нормативных значений. Во второй группе (40% обследованных) наблюдалось его повышение, в среднем, на 70% относительно нормы, в то время как в третьей группе (31% обследованных) – снижение, в среднем, на 27% относительно нормы. Такое распределение ФМА-индуцированной люминесценции свидетельствует о разной чувствительности лейкоцитов к образованию АФК у обследованных больных в условиях стандартной стимуляции. Значения МДА были повышены у 23% БЭ, снижены – у 35%, не отличались от показателей здоровых контролей – у 41% (рис. 1).

Таким образом, у больных эпилепсией наблюдается выраженное истощение компонентов АОЗ, в частности, активности СОД и снижение тиолового статуса.

Возможности болезнь-модифицирующей терапии БЭ ферментативными антиоксидантами

Исходный показатель СОД у больных эпилепсией был достоверно ниже, чем у ЗД ($p(U) < 0,05$) и составил

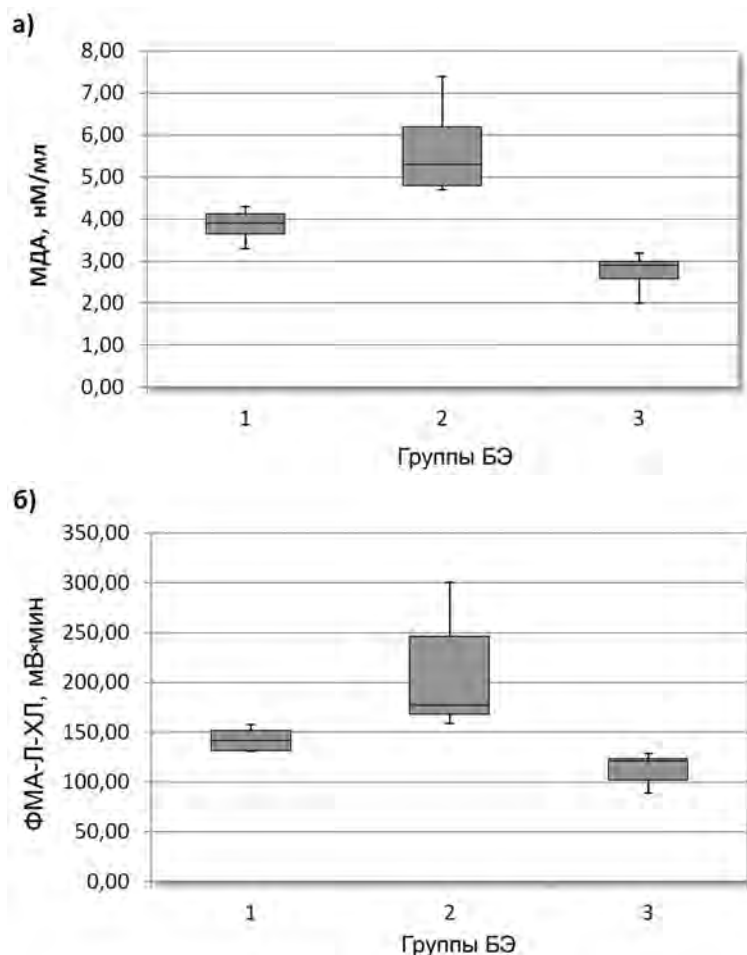


Рисунок 1. Показатели ФМА-Л-ХЛ (а), МДА (б) у больных эпилепсией. Примечание: 1 – нормативные значения показателя, 2 – выше нормы, 3 – ниже нормы.

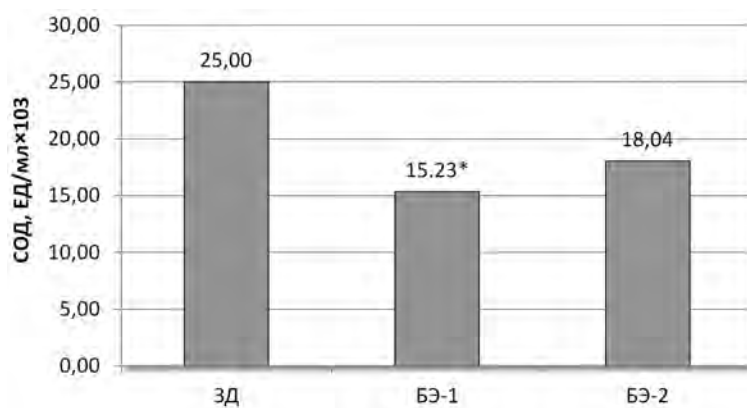


Рисунок 2. Значения СОД в крови здоровых доноров и больных эпилепсией до и после лечения Рексог®: БЭ-1 – группа больных эпилепсией до лечения Рексог®, БЭ-2 – группа больных эпилепсией после лечения Рексог®, ЗД – здоровые доноры, * – статистически значимые различия между группами здоровых лиц и больных эпилепсией, $p(U) < 0,05$.

15330,23 ± 2199,78 ЕД/мл, после курса лечения препаратом Рексог® показатель значительно увеличился ($p(T) < 0,05$) и составил 18039,53 ± 2792,10 ЕД/мл (рис. 2), что значительно не отличается от нормы ($p(U) > 0,05$).

Исходный показатель уровня восстановленных тиолов плазмы у БЭ был равен $23,63 \pm 2,75$ мкМ/л, против $27,7 \pm 2,14$ мкМ/л у ЗД ($p < 0,05$), что является свидетельством истощения антиоксидантных резервов, однако после терапии препаратом Рексог® значения увеличились до $25,5 \pm 2,79$ (рис. 3), $p(T) < 0,05$.

После лечения препаратом Рексог® у 88% (51 человек) БЭ отмечено достоверное улучшение контроля приступов: у 23 пациентов (43%) припадки стали редкими (от 1 раза в 4 месяца до 1 раза в год), у 26 (45%) их частота уменьшилась более чем на 50% (до 1 раза в 2-3 месяца). При этом возросла средняя длительность межприступного интервала (до лечения – $21,50 \pm 3,71$ дней, после лечения – $97,82 \pm 3,81$ дней; $p < 0,05$).

Снижение частоты припадков после лечения препаратом Рексог® достоверно коррелировало с уменьшением пароксизмальной активности на ЭЭГ и улучшением показателей по шкале CGI и тяжести припадков NHS3.

С целью изучения фоновой биоэлектрической активности головного мозга была использована классификация Е.А. Жирмунской (1991), которая позволила определить качественный уровень ЭЭГ-нарушений. Так, проведенный анализ результатов ЭЭГ у БЭ до лечения Рексог® выявил изменения биоэлектрической активности головного мозга, как очень грубые в 51,5% наблюдений, как грубые – в 29,7% как значительные в – 18,8%. После проведения курса лечения препаратом Рексог® ЭЭГ-динамика была представлена следующим образом: грубые, значительные, умеренные и лёгкие нарушения биоэлектрической активности наблюдались статистически значимо реже ($p(\chi^2) < 0,05$) и составили 25,3%, 23,9%, 17,8% и 33,0% соответственно, а очень грубые не определялись вовсе.

После курса введения препарата Рексог® у БЭ отмечена положительная динамика клинических параметров, оцениваемых в баллах по шкалам NHS3 и CGI: тяжесть припадков уменьшилась с $13,75 \pm 4,41$ балла до $7,54 \pm 3,05$, что свидетельствует о снижении частоты тяжелых и осложненных припадков. Суммарный балл по шкале общего клинического впечатления CGI в группе БЭ, получавших Рексог®, сместился из диапазона умеренных и выраженных расстройств в область легких и умеренных и составил $6,20 \pm 1,04$ и $2,37 \pm 0,5$ ($p(T) < 0,05$), соответственно.

Заключение

Таким образом, процессы свободнорадикального окисления, их интенсификация рассматриваются как универсальные и общебиологические механизмы при развитии любого вида патологии, в том числе при эпилепсии. Фактически мы наблюдаем развитие хронического стресса, протекающего на фоне снижения функции АОС – одной из систем адаптации организма в условиях стресса. Показателем этого процесса является выявленное нами истощение ферментативных параметров АОЗ, в частности СОД, и активация прооксидантных систем у обследованных БЭ. Полученные

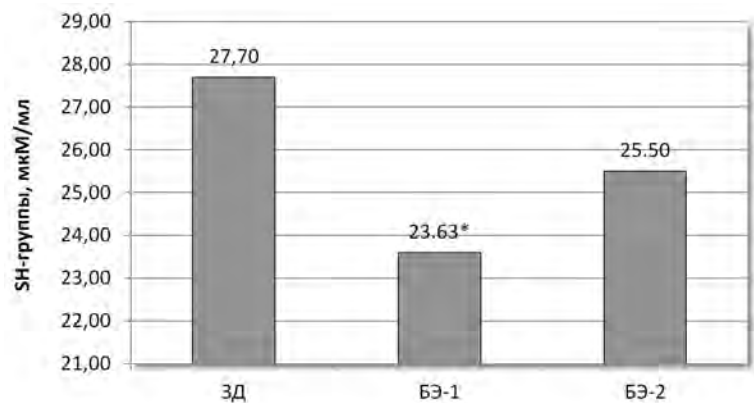


Рисунок 3. Тиоловый статус крови здоровых доноров и больных эпилепсией до и после лечения Рексог®: ЗД – здоровые доноры, БЭ-1 – группа больных эпилепсией до лечения Рексог®, БЭ-2 – группа больных эпилепсией после лечения Рексог®;

* – статистически значимые различия между группами здоровых лиц и больных эпилепсией, $p(U) < 0,05$.

нами данные позволяют сделать вывод, что при заболеваниях, протекающих на фоне ОС, патогенетически оправдано проведение антиоксидантной терапии, что согласуется с результатами других исследователей, показавших, что применение антиоксидантов, являющихся корректорами энергетического метаболизма, нормализует функции дыхательной цепи митохондрий, осуществляющих окислительное фосфорилирование, и других метаболических путей, поставляющих энергетические субстраты [7]. Введение больным препарата рекомбинантной СОД сопровождается повышением активности АОС и улучшением клинического состояния БЭ, что свидетельствует о патогенетической роли ОС при эпилепсии.

Литература

1. Болдырев АА. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона. Успехи физиол. наук. 2003; 34 (3): 21-34.
2. Гаврилов ВВ, Гаврилов АР, Мажуль ЛМ. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Вопросы медицинской химии. 1987; 33 (1): 118-122.
3. Дубинина ЕЕ, Пустыгина АВ. Свободнорадикальные процессы при старении, нейродегенеративных заболеваниях и других патологических состояниях. Биомедицинская химия. 2007; 53 (4): 351-372.
4. Зеленская АВ, Галенко-Ярошевский ПА. Реамберин и рексог. Фармакотерапевтическая коррекция редуцированного кровообращения в коже при сахарном диабете. Краснодар: Просвещение-Юг, 2013. 202 с.
5. Коробова МВ. Лабораторные методы оценки влияния экзогенной супероксиддисмутазы на параметры окислительного стресса в опытах *in vitro* и при острых и хронических заболеваниях человека: дис. ... канд. биол. наук. СПб, 2005. 91 с.
6. Костюк ВА, Потапович АИ, Ковалева ЖВ. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы медицинской химии. 1990; 36 (2): 88-91.

7. Липатова ЛВ, Чурилова ИВ, Егорова ДА, Леонова НВ, Дубинина ЕЕ, Серебряная НБ, Сивакова НА, Василенко АВ, Алексеева ДВ. Патент на изобретение РФ №2538724, 21.11.2014: «Способ лечения эпилепсии».

8. Путилина ФЕ, Галкина ОВ, Ещенко НД, Красовская ИЕ, Прокопенко ВМ. Свободнорадикальное окисление: учебное пособие. Изд-во С.-Петербургского университета, 2009: 148-151.

9. Fasmon CS, Cole PJ, Williams AI, Hastings M. Themeasurement of opsonic and phagocytic function by luminol-dependent chemiluminescence. *Immunology*. 1980; 41: 67-74.

10. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. Free radical in the brain. Aging, neurological and mental disorders / Parker L, Prilipko L, Christen Y, Springer-Verlag, Berlin, NY, London, 1992: 109–122. doi:10.1007/978-3-642-77609-0_2

11. Lipatova LV, Serebryanaya NB, Dubinina EE, Churilova IV, Leonova NV, Egorova DA, Sivakova NA, Vasilenko AV, Zai-kova GM. About the role of inflammation and oxidative stress in pathogenesis of drug-resistant epilepsy. *J. Allergy, Asthma and Immunophysiology: from basic science to clinical management*. Medimond International Proceeding. London, UK, 2013: 83-87.

References

1. Boldyrev AA. The role of reactive oxygen forms in the life of the neuron. *Uspekhi fiziol. nauk*. 2003; 34 (3): 21-34. (In Russ.).

2. Gavrilov VB, Gavrilov AR, Mazhul' LM. Analysis of the methods for the determination of lipid peroxidation products in the blood serum of the test with thiobarbituric acid. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1987; 33 (1): 118-122. (In Russ.)

3. Dubinina EE, Pustygina AV. Free-radical processes at aging, neurodegenerative diseases and other pathological states. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2007; 53 (4): 351-372. (In Russ.).

4. Zelenskaya AV, Galenko-Yaroshevskiy PA. Reamberin and reksod. Pharmacological correction of reduced blood flow in skin at diabetes. *Krasnodar: Prosveshchenie-Yug*, 2013: 202 pp. (In Russ.)

5. Korobova MV. Laboratory methods of assessment of the impact of exogenous superoxide dismutase on the parameters of oxidative stress in experiments in vitro and in acute and chronic human diseases: dis. ... kand. biol. nauk. SPb., 2005. 91 pp. (In Russ.)

6. Kostyuk VA, Potapovich AI, Kovaleva ZhV. The simple and sensitive method for determining the activity of superoxide dismutase, based on the reaction of oxidation of quercetin. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1990; 36 (2): 88-91. (In Russ.).

7. Lipatova LV, Churilova IV, Egorova DA, Leonova NV, Dubinina EE, Serebryanaya NB, Sivakova NA, Vasilenko AV, Alekseeva DV. Patent for invention RF №2538724, 21.11.2014: «A method for treating epilepsy». (In Russ.)

8. Putilina FE, Galkina OV, Eshchenko ND, Krasovskaya IE, Prokopenko VM. Free radical oxidation: a tutorial. *Izd-vo S.-Peterburgskogo universiteta*, 2009: 148-151. (In Russ.)

9. Fasmon CS, Cole PJ, Williams AI, Hastings M. Themeasurement of opsonic and phagocytic function by luminol-dependent chemiluminescence. *Immunology*. 1980; 41: 67-74.

10. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. Free radical in the brain. Aging, neurological and mental disorders / Parker L, Prilipko L, Christen Y., Springer-Verlag, Berlin, NY, London, 1992: 109-122. doi:10.1007/978-3-642-77609-0_2

11. Lipatova LV, Serebryanaya NB, Dubinina EE, Churilova IV, Leonova NV, Egorova DA, Sivakova NA, Vasilenko AV, Zai-kova GM. About the role of inflammation and oxidative stress in pathogenesis of drug-resistant epilepsy. *J. Allergy, Asthma and Immunophysiology: from basic science to clinical management*. Medimond International Proceeding. London, UK, 2013: 83-87.

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.

Лысенко Ирина Сергеевна – 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: neolira@ya.ru.

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 – 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 – 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.

Lysenko Irina Sergeevna – Researcher, St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute.

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

Egorova Daria Alexeevna – 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 14.11.2016

Принята к печати 01.02.2017