

НЕВРОЛОГИЯ

УДК 616.831-00924

Окислительный стресс и его роль в течении эпилепсии. Обзор литературы

Л. М. Тибекина, Г. Ш. Чарыева, Я. Н. Кушниренко

Санкт-Петербургский государственный университет,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Для цитирования: Тибекина Л. М., Чарыева Г. Ш., Кушниренко Я. Н. Окислительный стресс и его роль в течении эпилепсии. Обзор литературы // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2024. Т. 19. Вып. 1. С. 28–44. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.103>

В статье представлены патофизиологические особенности окислительного стресса и состояния антиоксидантной системы у больных эпилепсией. Рассмотрены вопросы перекисного окисления липидов, его маркеров, взаимосвязи окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и нейровоспаления, а также патоморфологические изменения мозговой ткани при височной эпилепсии и особенности нейропластических процессов у этих больных. Эпилептические приступы могут выступать в качестве стрессора для организма и сопровождаться активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Рассматривается роль кортизола в изменении гиппокампальной пластичности и дистантном повреждении гиппокампа как ключевом звене патогенеза когнитивных и психических расстройств в результате фокальных поражений мозга. Экспериментальные и клинические данные указывают на взаимосвязи эпилепсии и эндотелиальной дисфункции. Установлено, что эпилептические приступы сопровождаются длительной потерей вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга, ведущей к нарушению их ауторегуляции. Представлены данные о возможности восстановления перфузии эпилептогенного очага во время приступа, что позволяет некоторым авторам рассматривать приступы как компенсаторный механизм, ассоциированный с улучшением перфузии мозговой ткани и энергетического статуса клетки. Описана эффективность антиоксидантов в лечении эпилепсии и роль коморбидных расстройств в ее течении. Высказывается мнение о прогностической роли маркеров окислительного стресса в цереброспинальной жидкости при развитии фармакорезистентности эпилепсии.

Ключевые слова: окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, эпилепсия, нейропластичность, эндотелиальная дисфункция, нейровоспаление, антиоксиданты, коморбидность.

Введение

В последнее время в эпилептологии значительное место занимают вопросы, касающиеся роли окислительного стресса (ОС) в механизмах развития и прогрессирования эпилепсии, а также эффективности антиоксидантов при ее лечении. Особое внимание уделяется фармакорезистентным формам заболевания и различным способам хирургического лечения эпилепсии. Фармакорезистентность составляет около 30 % [1], однако при мезиальном височном склерозе этот показатель значительно возрастает, достигая почти 90 %. Эпилепсия (особенно ее фармакорезистентные формы) сопровождается развитием когнитивных, психопатологических, соматических нарушений, отягощающих ее течение и изменяющих качество жизни человека [2]. Появление зеркальных эпилептических очагов, структурных изменений мозговой ткани требует самого тщательного обследования данных пациентов и оценки их оксидантного статуса как закономерного общепатологического процесса в патофизиологии многих заболеваний. Изучение вопросов патогенеза эпилептических приступов, роли ОС и состояния антиоксидантной системы, а также роли антиоксидантов в коррекции симптомов заболевания поможет углубить знания о данном заболевании и повысить эффективность лечебных мероприятий, проводимых при эпилепсии.

Окислительный стресс и перекисное окисление липидов у больных эпилепсией

Окислительно-восстановительные процессы, постоянно протекающие в клетках организма, являются источником энергии. При этом 5 % утилизируемого кислорода трансформируются в реактивные формы кислорода (РФК), образующиеся в дыхательной цепи митохондрий. Свободные радикалы представляют собой молекулы, обладающие одним или более неспаренным электроном. РФК нейтрализуются посредством антиоксидантной системы (АОС) и не запускают патологический процесс. Тем не менее при повышении уровня РФК и недостаточности компенсаторных возможностей АОС он развивается. В этом случае, например, супероксид, трансформируясь в гидроксильный радикал, может окислять белки и липиды мембран клеток и дезоксирибонуклеиновую кислоту [3]. ОС всегда сопровождается дисбалансом между оксидантами и антиоксидантами *in vivo* [4, 5].

Следует отметить, что термины «окислительный стресс» и «оксидантный стресс» являются синонимами, а встречающиеся в русскоязычной литературе понятия «реактивные формы кислорода», «активированные формы кислорода» и «активированные кислородные метаболиты» означают частичное восстановление кислорода [6, 7].

Для человека чрезвычайно важен молекулярный кислород. Головной мозг человека, составляя 2 % от общей массы тела, утилизирует 95 % кислорода, который потребляется организмом, а интенсивность его потребления нейронами в 10 раз выше, чем другими клетками [8, 9].

Восстановление кислорода происходит в митохондриях и связано с процессами синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Наряду с окислительным фосфорилированием в аэробных организмах постоянно протекают реакции частичного восстановления кислорода с образованием РФК.

В работе М. Я. Ходоса и соавт. [5] указываются экзогенные и эндогенные причины, которые приводят к ОС. К внешним причинам отнесены физические факторы (ультрафиолетовое и ионизирующее излучения), химические вещества (гербициды, некачественные продукты питания и вода, лекарства и пр.), инфекции, алкоголь, наркотики, хронические стрессы. Среди эндогенных причин выделены повышение клеточного метаболизма, например вызванное чрезмерными физическими нагрузками, некоторые заболевания, ассоциированные с нарушением обмена веществ (ожирение, сахарный диабет и т. д.), старение организма и воспалительные процессы.

Протекающие окислительно-восстановительные реакции сопровождаются переносом электронов от одних молекул к другим, образуя редокс-систему. Она характеризуется определенным соотношением окисленных и восстановленных форм вещества. При этом способность донора в сопряженной окислительно-восстановительной паре отдавать электроны сопряженному акцептору характеризуется окислительно-восстановительным потенциалом, или редокс-потенциалом [6, 9]. Органы и ткани в различной степени подвергаются действию РФК. Наиболее чувствительными к изменению редокс-потенциала являются нейроны головного мозга.

Мишенями окислительной цитотоксической атаки РФК в результате индукции процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) становятся биологические мембраны с повреждением мембрансвязанных белков, ферментативный аппарат клетки и ее ДНК [8]. При эпилептическом приступе, особенно при статусном течении эпилепсии, образуются активные формы кислорода и азота, которые могут приводить к повреждению митохондриальной ДНК. Это влияет на синтез различных ферментных комплексов клетки, участвующих в электрон-транспортной цепи, усугубляя течение эпилепсии. Белки и липиды мембран клеток, повреждаясь при ОС, становятся причиной нарушения ионного гомеостаза клетки [10]. На фоне ОС происходят «электрические пробой», сопровождающиеся ослаблением функций тормозных нервных клеток, и нейроны функционируют синхронно. «Эпилептические» нейроны, формирующие патологические нервные импульсы в виде эпилептических разрядов, вовлекают симметричные участки головного мозга.

Такая эпизодическая передача разряда является сигналом начального формирования зеркального эпилептического фокуса и включения в эпилептическую систему монотемпоральной эпилепсии комиссуральных и каллозальных моносинаптических связей. Это расценивается как этап эпилептизации мозга с возможной дальнейшей тенденцией к его битемпоральному поражению [11] и появлению зеркальных эпилептических очагов, прогрессивности заболевания, возможно, фармакорезистентности. Показано, что для формирования минимального триггирующего эпилептического фокуса, реализующего клинические пароксизмальные проявления, необходима критическая величина нейронной популяции, которая составляет 103–105 клеток при диаметре очага 500–3000 мкм [12, 13].

Предполагается, что эпилептические приступы могут выступать в качестве стрессора для организма и сопровождаться активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) [14–18]. К действию стрессорных факторов различной природы очень чувствителен гиппокамп. В нем имеется высокая плотность глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов. Оба вида рецепторов

локализуются внутриклеточно или на мембране и активируются под действием кортизола, опосредуя его эффекты, в том числе на быстрые и долговременные события, связанные с пластичностью мозга. Действуя через рецепторы в головном мозге и на периферии, кортизол регулирует поведение человека, а также метаболическую, сердечно-сосудистую и нейроэндокринную активность [17]. Избыток кортикостероидов при фокальном поражении мозга с дисфункцией ГНС, связываясь с рецепторами в гиппокампе, изменяет гиппокампальную пластичность. Индуцируются сигнальные пути, стимулирующие нейровоспаление и последующие процессы, включая нарушения нейрогенеза. Эти изменения способны вызывать модификации нейропластичности как адаптивные, так и по «нейродегенеративному» или «эпилептическому» сценарию. Высказана и обоснована гипотеза о дистантном повреждении гиппокампа как ключевом звене патогенеза когнитивных и психических расстройств в результате фокальных поражений мозга [17–19].

Возбуждение глутаматных рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС) запускает аутоокисление моноаминов, синтез простагландинов и лейкотриенов. При этом образуются свободнорадикальные формы кислорода. Ионотропные рецепторы опосредуют поступление внеклеточного кальция в клетку, а метаботропные рецепторы стимулируют высвобождение внутриклеточного кальция из депо [9].

Повреждение продуктами ПОЛ мембран нейронов приводит к повышению внутриклеточного накопления ионов Na^+ и Ca^{2+} , что влечет за собой деполяризацию мембран клеток в покое. Кроме того, продукты ПОЛ ингибируют обратный захват глутамата из синаптической щели. Глутамат стимулирует ионотропные глутаматные рецепторы, которые вызывают деполяризацию мембраны, приводящей к активации потенциал-управляемых кальциевых каналов. Активация L-типа кальциевых каналов обеспечивает продолжительный приток Ca^{2+} в нейроны. Увеличение концентрации $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в клетке вызывает нарушение функций митохондрий, избыточное появление свободных радикалов, активирует протеинкиназы, фосфолипазы, протеазы, NO-синтазу и приводит к дополнительному выбросу глутамата [20–21].

Избыточный глутамат ведет к гиперактивации постсинаптических NMDA-рецепторов глутамата и дополнительному накоплению внутриклеточного Ca^{2+} [20]. Этот механизм носит название глутамат-кальциевой эксайтотоксичности и является основным механизмом возбуждения нервной клетки в патологических условиях. Повышение внутриклеточного Ca^{2+} коррелирует с увеличением образования РФК. Свободные радикалы вызывают повышенное высвобождение возбуждающих аминокислот. Гиперактивация глутаматных рецепторов, обусловленная избыточным выбросом глутамата в синаптическую щель, вызывает накопление РФК и эксайтотоксинов. Последние, будучи агонистами глутамата, препятствуют обратному захвату глутамата. РФК активируют ПОЛ и реакции дезаминирования. Вследствие этого накапливаются продукты ПОЛ, такие как арахидоновая кислота, простагландины, лейкотриены и ионы NH_4^+ .

В клинических исследованиях у больных эпилепсией было обнаружено снижение активности глутатионредуктазы эритроцитов, содержания токоферола и аскорбиновой кислоты в плазме крови по сравнению с контрольной группой [14]. У пациентов, страдающих эпилепсией, и особенно у резистентных к лечению, по сравнению с контрольной группой и курабельной по эпилепсии группой, было

обнаружено также снижение активности супероксиддисмутазы-1 (СОД1) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Это позволило исследователям предложить в качестве предиктора фармакорезистентности эпилепсии определение активности СОД1 в ЦСЖ [14–16].

В настоящее время многими специалистами эпилепсия рассматривается как свободнорадикальная патология с истощением ферментативных компонентов антиоксидантной защиты и активацией прооксидантных систем [10, 22].

Эпилептический приступ как внутренний стресс-фактор

У больных эпилепсией при клинических исследованиях был обнаружен повышенный уровень диеновых конъюгатов и шиффовых оснований в ликворе, однако после эпилептического приступа отмечалось снижение уровня активности ПОЛ. Это, возможно, послужило предпосылкой для рассмотрения эпилептических приступов с позиций адаптационного синдрома [15, 16]. По мнению исследователей, эпилептические приступы могут выступать как внутренний стрессовый фактор с последующей реализацией стресс-синдрома. При этом свободнорадикальные реакции проявляют себя сразу после действия стресс-фактора (эпилептического приступа) и сохраняются в дальнейшем вне зависимости от течения эпилепсии.

В проводимых ранее исследованиях было выявлено, что у больных в момент эпилептического приступа наблюдается увеличение мозгового кровотока [23–25]. У пациентов с височной эпилепсией во время приступа определялась гиперперфузия мозговой ткани височной области, а в постприступном периоде через 2–15 минут у тех же пациентов отмечалась гипоперфузия, оцениваемая с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -гексаметилпропиленаминоксидом [23]. В литературе встречаются также данные о гиперперфузии в эпилептогенном очаге во время приступов у больных до 300 % по сравнению со здоровой популяцией, а в межприступном периоде — гипоперфузия в лобной доле вне зависимости от вида эпилептических приступов [24–25].

Таким образом, можно считать, что эпилептический приступ восстанавливает перфузию эпилептогенного очага во время приступа, тем самым повышая синтез АТФ. Уровни глутамата возвращаются к норме вскоре после начала реперфузии при непродолжительной ишемии. Это позволяет рассматривать приступы как компенсаторный механизм, ассоциированный с улучшением перфузии мозговой ткани и энергетического статуса клетки [16]. У пациентов отмечалось достоверное повышение концентрации восстановленных SH-групп после первых эпилептических приступов по сравнению с пациентами, имеющими клиническую ремиссию в течение года и более, и с пациентами фармакорезистентного профиля. Уровень супероксид-перехватывающей активности плазмы (показатель антиоксидантной защиты) у пациентов с медикаментозной ремиссией был достоверно ниже по сравнению как с пациентами, у которых наблюдались единичные эпилептические приступы, так и с пациентами, имеющими фармакорезистентное течение эпилепсии [16]. Каталаза была снижена у пациентов с эпилепсией вне зависимости от времени и характера течения заболевания по сравнению с контрольной группой. Следует учитывать тот факт, что под влиянием метаболитов ПОЛ при эпилепсии могут страдать церебральные артерии, приводящие к усугублению мозговой гемодинамики.

Гидроксильные радикалы способны увеличивать синтез коллагеновых волокон, которые участвуют и в формировании спаячных процессов в головном мозге. Вокруг крупных и средних церебральных артерий могут возникать диффузные периваскулярные инфильтраты. При прогрессировании заболевания периадвентициальная соединительная ткань разрастается в виде кольцевидных периваскулярных муфт, нередко компримируя артерии и приводя к ишемическим повреждениям коры головного мозга. При гипоксии снижается синтез АТФ, нарушается работа АТФ-зависимых ионных насосов и способность клетки поддерживать потенциал покоя плазматической мембраны [20, 26]. К гипоксии наиболее чувствительны филогенетически молодые образования, главным образом кора головного мозга, менее чувствительны — ствол мозга, в том числе продолговатый мозг, а также спинной мозг [27]. Гипоксия вызывает нарушение течения окислительных процессов, приводит к развитию ацидоза, нарушению метаболизма глии и нейронов, снижает энергетический баланс клетки. На фоне ацидоза сосудистая стенка становится проницаемой, развивается межклеточный отек и нарушение центральной гемодинамики. В условиях дефицита кислорода перенос электронов по системе комплексов дыхательной цепи нарушается. Снижение внутриклеточного кислорода уменьшает активность I и III ферментного комплекса в митохондриях. Это приводит к снижению синтеза АТФ. Также блокируется импульсная активность нейронов.

Сосудистая дисциркуляция при эпилепсии в значительной мере обуславливается и нарушением вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга.

Эндотелиальная дисфункция и нейровоспаление как составные патогенетические звенья эпилепсии

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) характеризуется дисбалансом между антагонистическими функциями эндотелия. К антагонистическим функциям эндотелия можно отнести, например, вазодилатацию и вазоконстрикцию, атромбогенную и протромботическую функции [28].

Эндотелий секретирует биологически активные вещества, способствуя нормальной физиологической циркуляции крови. Существуют постоянная и стимулированная секреция. Последняя происходит при стимуляции или повреждении эндотелия. К стимулирующим факторам относятся изменение скорости крови, гипоксия, нейрогормоны и медиаторы (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, гистамин и др.), тромбоцитарные факторы. Повышенные уровни цитокинов (IL-1 β , IL-8, TNF α и др.), холестерина, гомоцистеина и антитела к фосфолипидам в крови также оцениваются как факторы риска повреждения эндотелия.

В нормальных физиологических условиях эндотелий поддерживает баланс между факторами, влияющими на тонус сосудов, гомеостаз, воспаление, рост и пролиферацию клеток. Патологические состояния, такие как гипоксия, интенсивное ПОЛ, нарушение кровотока, гипергомоцистеинемия нарушают баланс между этими факторами [28].

Экспериментальные и клинические данные указывают на взаимосвязи эпилепсии и эндотелиальной дисфункции [14–16]. Установлено, что эпилептические приступы сопровождаются длительной потерей вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга. Дисфункция церебральных сосудов может вести

к нарушению ауторегуляции и неадекватному кровоснабжению головного мозга, потенциально усугубляя повреждающий эффект эпилептических приступов на функцию мозга.

Свободные радикалы способны инактивировать оксид азота. Механизм вазодилатации, как результат действия оксида азота, связан с NO-синтазой. Существуют нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS) и эндотелиальная (eNOS) NO-синтазы. При их присутствии, а также при наличии кислорода, определенных кофакторов и L-аргинина синтезируется NO. В гладкомышечных клетках повышается концентрация NO, стимулирующая внутри клетки гуанилатциклазу. В клетке увеличивается концентрация циклического гуанозинмонофосфата. Это приводит к внутриклеточному снижению уровня кальция и расслаблению гладкомышечных клеток сосудов и вазодилатации. Оксид азота — химически нестабильное соединение, быстро инактивирующееся супероксидными анионами, растворенным кислородом, гемоглобином, поэтому синтезированный в сосудистой стенке NO вазодилирует локально [28].

Эндотелиальная дисфункция нарушает целостность гематоэнцефалического барьера, в результате чего развиваются периваскулярный отек головного мозга и асептическое воспаление [29]. В ЦСЖ наблюдается повышение цитокинов IL-1 β , IL-8 и отсутствие RAIL-1 (рецепторный антагонист рецептора ИЛ-1 β). У пациентов с эпилепсией статическое повышение провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8 позволяет предполагать нарушение гематоэнцефалического барьера и системное воспаление. Отсутствие RAIL-1 в ЦСЖ указывает на уменьшение противовоспалительной защиты ликвора. Повышение указанных провоспалительных цитокинов и TNF α , снижение антицитокина RAIL-1 наблюдается также в плазме крови [30].

Окислительный стресс, протекая постоянно, приводит к локальной гипоперфузии головного мозга вследствие вазоконстрикции, способствуя хроническому течению приступов у больных эпилепсией.

Патоморфологические изменения, ассоциированные с окислительным стрессом у больных височной эпилепсией

В соответствии с классификацией международной противоэпилептической лиги (2017 г.) выделена структурная эпилепсия [31], которая сопровождается патоморфологическими изменениями в головном мозге, определяемыми, как правило, при нейровизуализации¹ [32]. Следовательно, при структурной эпилепсии вышеописанные патологические процессы — ОС, ЭД и нейровоспаление — могут участвовать в формировании определенного морфологического субстрата на тканевом уровне.

В последнее время уделяют значительное внимание изучению роли процессов нейропластичности в эпилептогенезе. Считается, что эпилептогенез связан с усиленной, хотя и aberrантной нейропластичностью, в том числе с синаптическим спрунингом и спрутингом аксонов. Возникающая судорожная активность на фоне глутаматной эксайтотоксичности может приводить в дальнейшем к гибели нейро-

¹ Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» (одобрены Минздравом России) // КонсультантПлюс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_424695/ (дата обращения: 29.01.2022).

нов, активации глии и уменьшению импульсной активности нейронов [19, 33–36]. Выделяют стадии эпилептогенеза: стадию аберрантной суперпластичности, которая сменяется со временем стадией формирования эпилептического очага с ограничением пластичности — повреждением аксонов, гибелью нейронов, склерозом гиппокампа, подавлением нейрогенеза. Механизмы пластичности, которые лежат в основе перехода от эпилептогенеза (аберрантная суперпластичность) к резко ограниченной пластичности в период сформированной эпилепсии височной доли, сопровождаются нейродегенерацией и склерозом гиппокампа [36]. Нейропластичность и связанные с ней изменения возбудимости клетки могут рассматриваться как феномены, демонстрирующие тесную связь между адаптивными и патологическими процессами.

При височной эпилепсии отмечается апоптоз нейронов слуховой коры [37]. При фокальном дебюте нейроны, которые подвергаются апоптозу, локализованы в первичной слуховой коре (извилины Гешля — 41-е поле по Бродману). Большая часть апоптозированных нейронов локализуется во II, III и IV слоях коры височной доли. В 47,3 % случаев наличие этих нейронов обуславливает уменьшение площади ткани, отделяющейся от окружающих клеток светлым ободком и ее уплотнение. Отмечается конденсированный хроматин около ядерной мембраны в форме круга или полулуния, также хроматин может находиться в цитоплазме. Окрашивание аутопсийного материала (слуховая кора) у пациентов с височной формой эпилепсии выявляет сморщенные клетки с гиперхроматозом ядра и цитоплазмы. Ядра фрагментируются или сегментируются, имеют вид подковы, боба или гантели. Апоптозированные нейроны могут локализоваться как кластерами (2–5 клеток), так и отдельно на фоне относительно сохранных клеток.

По данным А.Г.Земской, представленным в избранных лекциях 1977 г., на основе нейроморфологических изменений зоны эпилептогенного очага, удаленного во время операции, были выявлены выраженные нейрогистологические изменения со стороны ганглиозного аппарата коры пораженной доли. Отмечалось наличие множественных очагов «выпадения» нервных клеток в различных слоях коры, сочетающихся с участками разряжения нервных клеток. Иногда встречалась диффузная гибель ганглиозного аппарата коры и бурная реакция всех видов нейроглии [38].

Антиоксиданты в лечении эпилепсии

Окислительный стресс, имеющий место при эпилепсии, можно рассматривать как терапевтическую мишень при ее лечении. Выделяют антиоксиданты ферментативного и неферментативного происхождения. Наиболее известными антиоксидантными ферментами являются белки-катализаторы: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и пероксидазы.

Благодаря антиоксидантным ферментам каждая клетка в норме способна уничтожать избыток свободных радикалов. Однако при переизбытке необезвреженных свободных радикалов существенную роль в защите организма от окислительного стресса играет внешняя часть антиоксидантной системы — антиоксиданты, получаемые с пищей. К неферментным антиоксидантам относят, например, аскорбиновую кислоту (витамин С), токоферол (витамин Е), β -каротин (провитамин А),

ликопин. К ним также принадлежат полифенолы: флавины и флавоноиды, танины, антоцианы.

В зависимости от растворимости в воде или липидах антиоксиданты делятся на гидрофобные (жирорастворимые) и гидрофильные (водорастворимые). Гидрофобные антиоксиданты действуют внутри клеточной мембраны. К их числу можно отнести α -токоферол, убихинон, β -каротин. Гидрофильные антиоксиданты (аскорбиновая кислота, сукцинаты, карнозин, ацетилцистеин и т. д.) работают на границе раздела водной и липидной сред.

Классические антиоксиданты, такие как α -токоферол, ионол, 3-оксипиридин и СОД, могут оказывать противосудорожное действие. Так, у пациентов после введения препарата с действующим веществом СОД (Рексод®) в 43 % случаев припадки становились более редкими. У 45 % больных частота приступов уменьшилась более чем на 50 % с увеличением средней длительности межприступного интервала (до лечения — $21,5 \pm 3,7$ дня, после лечения — $97,8 \pm 3,8$ дня, $p < 0,05$). Снижение частоты приступов после лечения достоверно коррелировало с уменьшением пароксизмальной активности на ЭЭГ и улучшением показателей по шкале CGI (Clinical Global Impressions Scale) и тяжести припадков NHS3. Шкала CGI максимально полно оценивает состояние пациента до и после введения изучаемого лекарственного средства [39]. У пациентов с эпилепсией лечение неферментативным антиоксидантом реамберином сопровождалось тенденцией к повышению активности СОД и концентрации SH-групп в плазме крови. Унитиол в сочетании с инфузиями реамберина на фоне противоэпилептических препаратов вызывал достоверное повышение активности СОД и концентрации SH-групп.

Проводимые исследования свидетельствуют, что назначение больным эпилепсией наряду с противоэпилептическими средствами антиоксидантных препаратов может способствовать повышению эффективности лечения данной категории больных.

Маркеры ОС при эпилепсии и депрессии

В литературе обсуждается коморбидность эпилепсии и депрессии, которая встречается у одной трети и более пациентов с эпилепсией, что в большей степени снижает качество жизни больных и комплаентность к проводимому лечению [40–41]. Отмечается также взаимосвязь эпилепсии, депрессии и суицидальности. Кроме того, депрессия может привести к неспровоцированному эпилептическому приступу [40].

Установлено, что активность СОД и концентрация SH-групп у пациентов с эпилепсией по сравнению со здоровыми лицами достоверно снижены [40]. Они зависят от частоты приступов и количества принимаемых противоэпилептических препаратов. При неконтролируемых приступах и при приеме одновременно трех или четырех таких препаратов активность СОД достоверно снижается [42].

Отмечено уменьшение содержания восстановленных тиоловых (сульфгидрильных) SH-групп у пациентов с эпилепсией вне зависимости от статуса заболевания (единичные приступы, фармакорезистентная или фармакопозитивная эпилепсия) по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц ($p < 0,05$) [43]. Выявлена прямая корреляция между приемом двух или более противоэпи-

лептических препаратов и самыми высокими уровнями оксида азота и малонового диальдегида (МДА) [44].

При депрессии наблюдается статистически достоверное повышение уровня МДА, а также снижение уровня мочевой кислоты и цинка, являющихся показателями антиоксидантной защиты. В уровнях каталазы и глутатион-пероксидазы статистически достоверных различий между пациентами с депрессией и контрольной группой не наблюдалось. Антидепрессантная терапия снижала концентрацию МДА и повышала концентрацию мочевой кислоты и цинка [45]. В литературе имеются данные, свидетельствующие об увеличении уровня 4-гидрокси-2-ноненаля, витамина С и снижение оксида азота в плазме крови у пациентов с депрессией. Также отмечалось повышение уровня 3-нитротирозина в посмертных препаратах префронтальной коры у пациентов с биполярным депрессивным расстройством [41, 46–48].

У пациентов, имевших ассоциированные с эпилепсией психические расстройства — психозы и депрессию, при изучении содержания МДА был выявлен более высокий его уровень по сравнению с контрольной группой. Степень выраженности окислительного стресса была значительно выше у больных эпилепсией с ассоциированными психическими расстройствами.

Установлено, что более чем у половины пациентов с эпилепсией имеется одно или несколько коморбидных заболеваний. Среди них, кроме депрессии и тревоги, отмечаются интериктальные головные боли напряжения, мигрень, диабет 1-го типа, артриты, хроническая обструктивная болезнь легких [49]. В патогенезе всех вышеперечисленных нозологий имеет место ОС [50–54]. В литературе обсуждаются патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у больных эпилепсией. Среди кардиальных нарушений выделяют иктальную тахикардию, иктальную брадикардию, асистолию, интериктальную кардиальную и вегетативную дисфункции [55].

Заключение

Эпилепсия по своим клиническим и патогенетическим проявлениям представляет сложный многозвеньевой патологический процесс. Значительная роль в развитии морфофункциональных изменений на молекулярном, синаптическом, клеточном, сетевом и органном уровнях принадлежит реакциям окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, нейровоспалению. Патоморфологическим субстратом при этом являются стадийно протекающие изменения нейропластичности адаптивного или дизадаптивного характера с явлениями глиоза и гибели нейронов мозгового вещества. Свободнорадикальная патология при эпилепсии может постоянно инициировать проявление судорожной активности. В связи с этим причиной безуспешного лечения эпилепсии может быть не только неэффективность противоэпилептических препаратов, но и возможная недооценка патогенетических механизмов заболевания, в том числе окислительного стресса.

Введение в терапию эпилепсии антиоксидантов вызывает положительную динамику в ее течении. Изучение разных аспектов ОС, его взаимосвязей с эндотелиальной дисфункцией и нейровоспалением, а также возможная коррекция патогене-

нетических звеньев эпилептогенеза являются современными актуальными направлениями в эпилептологии, предполагающими повышение эффективности лечения и качества жизни пациентов с эпилепсией.

Литература

1. *Мальшиев С. М., Алексеева Т. М., Хачатрян В. А., Галагудза М. М.* Патогенез фармакорезистентной эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018. Т. 11, № 1. С. 79–87. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.1.79-87.6>
2. *Engel J. Jr., McDermott M. P., Wiebe S., Langfitt J. T., Stern J. M., Dewar S., Sperling M. R., Gardiner I., Erba G., Fried I., Jacobs M., Vinters H. V., Mintzer S., Kieburtz K.* Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A randomized trial // JAMA. 2012. Vol. 307, no. 9. P. 922–930. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.220>
3. *Васенина Е. Е., Левин О. С.* Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013. № 3–4. С. 41–46.
4. *Singh A., Kukreti R., Saso L., Kukreti S.* Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases // Molecules. 2019. Vol. 24, no. 8. P. 1–20. <https://doi.org/10.3390/molecules24081583>
5. *Ходос М. Я., Казаков Я. Е., Видревич М. Б., Брайнина Х. З.* Окислительный стресс и его роль в патогенезе некоторых заболеваний человека // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2017. Т. 14, № 4. С. 381–398. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2017-14-4-381-398>
6. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство: монография / под ред. О. Г. Хурцилавы, Н. Н. Плужникова, Я. А. Накатиса. СПб.: Изд-во Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова, 2012. 340 с.
7. *Меньшикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., Бондарь И. А., Круговых Н. Ф., Труфакин В. А.* Окислительный стресс. Преокиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.
8. *Баринов А. Н.* Роль окислительного стресса в заболеваниях нервной системы — пути коррекции // Трудный пациент. 2012. № 1. С. 10–13.
9. *Прищепина И. М., Ефременко И. И.* Нейрофизиология. Минск: Высшая школа, 2013. 285 с.
10. *Липатова Л. В., Дубинина Е. Е., Алексеева Д. В., Капустина Т. В., Егорова Д. А., Леонова Н. В.* Роль окислительного стресса в патогенезе эпилепсии // Сибирское медицинское обозрение. 2017. № 1. С. 11–16. <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-1-11-16>
11. *Берснев В. П., Степанова Т. С., Зотов Ю. В., Касумов В. Р. Д., Яцук С. Л., Грачев К. В.* Клинико-нейрофизиологические аспекты хирургического лечения фармакорезистентных форм эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2004. Т. 104, № 4. С. 11–18.
12. *Грачев К. В., Степанова Т. С.* Некоторые данные к оценке минимальной величины эпилептогенного очага в зрительном бугре человека // Вопросы нейрохирургии. 1971. № 3. С. 18–23.
13. *Степанова Т. С., Грачев К. В.* Электрофизиологические оценки эпилептогенных очагов в кортикальных и субкортикальных структурах при хирургическом лечении больных эпилепсией // Хирургическое лечение эпилепсии. Т. 3. М., 1971. С. 138–141.
14. *Федин А. И., Старых Е. В., Торшин Д. В.* Окислительный стресс при эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 1. С. 97–101.
15. *Федин А. И., Старых Е. В., Торшин Д. В., Баранова О. А., Чеканов А. В., Михайлова Е. В.* Окислительный стресс и эпилепсия: возможные механизмы их взаимодействия // Терапия. 2020. № 3. С. 39–45. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.3.39-45>
16. *Федин А. И., Старых Е. В., Баранова О. А., Чеканов А. В., Торшин Д. В., Михайлова Е. В.* Окислительный стресс при фокальной симптоматической и криптогенной эпилепсии в молодом возрасте // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 7. С. 17–22. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007117>
17. *Гуляева Н. В.* Биохимические механизмы и трансляционная значимость уязвимости гиппокампа к отдаленным очаговым повреждениям головного мозга: цена реакции на стресс // Биохимия. 2019. Т. 84, № 11. С. 1306–1328. <https://doi.org/10.1134/s0006297919110087>
18. *Gulyaeva N. V.* Functional neurochemistry of the ventral and dorsal hippocampus: Stress, depression, dementia and remote hippocampal damage // Neurochem. Res. 2019. Vol. 44. P. 1306–1322. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2662-0>

19. Гуляева Н. В. Физиологический континуум пластичности и патологии нервной системы // Интегративная физиология. 2020. Т. 1, № 4. С. 295–302. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-4-294-302>
20. Шарпов Р. Р. Механизмы эксайтотоксичности при повторном действии глутамата: роль нарушения Ca^{2+} и Na^+ гомеостаза и функционального состояния митохондрий: дис. ... канд. биол. наук. М., 2018. 166 с.
21. Саватеев А. В., Назаров П. Г., Любимов Ю. А. Окислительные и митохондриальные механизмы в иммунопатогенезе эпилепсии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2003. Т. 2, № 1. С. 46–64.
22. Sudha K., Rao A. V., Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy // Clin. Chim. Acta. 2001. Vol. 303, no. 1-2. P. 19–24.
23. Duncan R., Patterson J., Roberts R., Hadley D. Ictal/postictal SPECT in the pre-surgical localisation of complex partial seizures // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. 1993. Vol. 56, no. 2. P. 141–148.
24. Маматханов М. Р. Хирургическое лечение фармакорезистентных форм эпилепсии у детей: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2020. 372 с.
25. Лихачев С. А., Рыбакова В. Д., Пархач Л. П. Оценка оксигенации коры головного мозга у пациентов с переходящими потерями сознания по данным церебральной оксиметрии // Вестні Національної академії наук України. Серія медичинських наук. 2012. № 3. С. 48–54.
26. Магура И. С., Рожманова О. М. Нейротоксичность возбуждающих аминокислот и заболевания центральной нервной системы // Биополимеры и клетка. 1997. Т. 13, № 6. С. 509–512.
27. Новиков В. Е., Катунина Н. П. Фармакология и биохимия гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2002. Т. 1, № 2. С. 73–87.
28. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96, № 4. С. 659–665.
29. Амелина И. П., Соловьева Э. Ю. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 4. С. 106–114.
30. Липатова Л. В., Серебряная Н. Б., Сивакова Н. А. Роль нейровоспаления в патогенезе эпилепсии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. № 1. С. 38–45.
31. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Классификация эпилепсии Международной Противозепилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. Т. 9, № 1. С. 6–25.
32. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Алиханов А. А., Перепелова Е. М., Перепелов В. А., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Рекомендации Российской Противозепилептической Лиги (РПЭЛ) по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. Т. 11, № 3. С. 208–232. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.3.208-232>
33. Гатауллина С. Х., Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Мезиальный височный склероз и его роль в развитии палеокортикальной височной эпилепсии (Обзор литературы) // Русский журнал детской неврологии. 2008. Т. 3, № 3. С. 8–3.
34. Гуляева Н. В. Нейропластичность и эпилепсия: современные концепции и механизмы коморбидности эпилепсии и депрессии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 12. С. 148–153. <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115112148-153>
35. Гуляева Н. В. Пластичность мозга и коннектопатии: механизмы коморбидности неврологических заболеваний и депрессии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016. Т. 116, № 11. С. 157–162. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611157-162>
36. Гуляева Н. В. Стадийность изменений нейропластичности при эпилептогенезе на примере височной эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 9. С. 10–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171179210-16>
37. Мотавкин П. А., Дудина Ю. В. Морфологические и биохимические аспекты апоптоза при височной эпилепсии у человека и животных // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010. № 1 (39). С. 8–12.
38. Врач-нейрохирург профессор Александра Георгиевна Земская (к 100-летию со дня рождения) / сост. Н. В. Шулешова; под ред. С. А. Сайганова, А. В. Силина. СПб.: Изд-во Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. Мечникова, 2020. 572 с.
39. Busner J., Targum S. D. The clinical global impressions scale: Applying a research tool in clinical practice // Psychiatry (Edgmont). 2007. Vol. 4, no. 7. P. 28–37.

40. Ридер Ф. К., Даниленко О. А., Гришкина М. Н., Кустов Г. В., Акжигитов Р. Г., Лебедева А. В., Гехт А. Б. Депрессия и эпилепсия: коморбидность, патогенетическое сходство, принципы терапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуск. 2016. Т. 116, № 9-2. С. 19–24.
41. Усюкина М. В., Корнилова С. В., Лаврушик М. В. Депрессивные расстройства при эпилепсии // Доктор.Ру. 2017. Т. 137, № 8. С. 38–43.
42. Липатова Л. В., Алексеева Д. В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии больных фармакорезистентной эпилепсией: методические рекомендации. СПб.: Нац. мед. исслед. центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, 2018. 21 с.
43. Торшин Д. В. Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция при эпилепсии: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2021. 25 с.
44. Lorigados P. L., Gallardo J. M., Morales Chacón L. M., Vega García A., Flores-Mendoza M., Neri-Gómez T., Estupiñán Díaz B., Cruz-Xenes R. M., Pavón Fuentes N., Orozco-Suárez S. Oxidative Stress in Patients with Drug Resistant Partial Complex Seizure // Behav. Sci. 2018. Vol. 8, no. 6. P. 59.
45. Jiménez-Fernández S., Gurpegui M., Díaz-Atienza F., Pérez-Costillas L., Gerstenberg M., Correll C. Oxidative stress and antioxidant parameters in patients with major depressive disorder compared to healthy controls before and after antidepressant treatment: results from a meta-analysis // J. Clin. Psychiatry. 2015. Vol. 76, no. 12. P. 1658–1667.
46. Selley M. L. Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression // J. Affect. Disord. 2004. Vol. 80, no. 2-3. P. 249–256.
47. Plevin D., Galletly C. The neuropsychiatric effects of vitamin C deficiency: A systematic review // BMC Psychiatry. 2020. Vol. 20, no. 1. P. 315.
48. Wass C. E., Andreatza A. The Redox Brain and Nitric Oxide: Implications for Psychiatric Illness // J. Pharmacol. Clin. Toxicol. 2013. Vol. 1, no. 1. P. 1008–1018.
49. Субботина О. П., Тибекина Л. М. Особенности цефалгического синдрома у больных с эпилептическими приступами // XXII Давиденковские чтения. СПб., 2020. С. 390–391.
50. Eriksson M. D., Eriksson J. G., Kautiainen H., Salonen M. K., Mikkola T. M., Kajantie E. Advanced glycation end products measured by skin autofluorescence are associated with melancholic depressive symptoms — Findings from Helsinki Birth Cohort Study // Journal of Psychosomatic Research. 2021. Vol. 145. P. 110488.
51. Vassou C., Georgousopoulou E. N., Chrysohoou C., Yannakoulia M., Pitsavos C., Cropley M., Panagiotakos D. B. Irrational beliefs trigger depression and anxiety symptoms, and associated with increased inflammation and oxidative stress markers in the 10-year diabetes mellitus risk: the ATTICA epidemiological study // Journal of Diabetes and Metabolic Disorders. 2021. Vol. 20, no. 1. P. 727–739. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00805-3>
52. Ansari M. Y., Ahmad N., Haqqi T. M. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2020. Vol. 129. P. 110452. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110452>
53. Кубышева Н. И., Соодаева С. К., Постникова Л. Б., Кузьмина Е. И., Конторицкова К. Н., Климанов И. А. Исследование показателей оксидативного стресса у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2019. Т. 29, № 6. С. 708–715. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-708-715>
54. Gupta R., Pathak R., Bhatia M. S., Banerjee B. D. Comparison of oxidative stress among migraineurs, tension-type headache subjects, and a control group // Annals of Indian Academy of Neurology. 2009. Vol. 12, no. 3. P. 167–172.
55. Рублева Ю. В., Миронов М. Б., Красильщикова Т. М., Бурд С. Г. Влияние эпилептических приступов на сердечный ритм и проводимость: литературный обзор // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. Т. 9, № 4. С. 50–63. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.4.050-063>

Статья поступила в редакцию 5 декабря 2023 г.;
рекомендована к печати 21 января 2024 г.

Контактная информация:

Тибекина Людмила Михайловна — д-р мед. наук, проф.; lmtibekina@mail.ru

Чарыева Гулширин Шихмурадовна — аспирант; gulshirin0608@mail.ru

Кушниренко Ярослав Николаевич — канд. мед. наук, ассистент; ykushnir@bk.ru

Oxidative stress and its role in epilepsy. Literature review

L. M. Tibekina, G. Sh. Charyyeva, Ya. N. Kushnirenko

St. Petersburg State University,

7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

For citation: Tibekina L. M., Charyyeva G. Sh., Kushnirenko Ya. N. Oxidative stress and its role in epilepsy. Literature review. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2024, vol. 19, issue 1, pp. 28–44. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.103> (In Russian)

The article presents the pathophysiological features of oxidative stress and the state of the antioxidant system in patients with epilepsy. The issues of lipid peroxidation, its markers, the relationship between oxidative stress, endothelial dysfunction and neuroinflammation, as well as pathomorphological changes in brain tissue in temporal lobe epilepsy and features of neuroplastic processes in these patients are considered. Epileptic seizures can act as a stressor for the body and are accompanied by activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system. The role of cortisol in changes in hippocampal plasticity and distant damage to the hippocampus is considered as a key link in the pathogenesis of cognitive and mental disorders as a result of focal brain lesions. Experimental and clinical data indicate an association between epilepsy and endothelial dysfunction. It has been established that epileptic seizures are accompanied by a long-term loss of the vasodilating function of the cerebral vascular endothelium, leading to a violation of their autoregulation. Data are presented on the possibility of restoring the perfusion of the epileptogenic focus during an attack, which allows some authors to consider them as a compensatory mechanism associated with improved perfusion of brain tissue and the energy status of the cell. The effects of antioxidants in the treatment of epilepsy and the role of comorbid disorders in its course are described. An opinion has been expressed about the prognostic role of oxidative stress markers in the cerebrospinal fluid in the development of pharmacoresistance in epilepsy.

Keywords: oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant system, epilepsy, neuroplasticity, endothelial dysfunction, neuroinflammation, antioxidants, comorbidity.

References

1. Malyshev S. M., Alekseeva T. M., Khachatryan V. A., Galagudza M. M. Pathogenesis of drug resistant epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoianiia*, 2018, vol. 11, no. 1, pp. 79–87. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.1.79-87.6> (In Russian)
2. Engel J. Jr., McDermott M. P., Wiebe S., Langfitt J. T., Stern J. M., Dewar S., Sperling M. R., Gardiner I., Erba G., Fried I., Jacobs M., Vinters H. V., Mintzer S., Kieburtz K. Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A randomized trial. *JAMA*, 2012, vol. 307, no. 9, pp. 922–930. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.220>
3. Vasenina E. E., Levin O. S. Oxidative stress in the pathogenesis of neurodegenerative diseases: Possibilities of therapy. *Sovremennaia terapiia v psikhiiatrii i nevrologii*, 2013, no. 3–4, pp. 41–46. (In Russian)
4. Singh A., Kukreti R., Saso L., Kukreti S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 8, pp. 1–20. <https://doi.org/10.3390/molecules24081583>
5. Khodos M. Ya., Kazakov Y. E., Vidrevich M. B., Brainina H. Z. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of certain human diseases. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*, 2017, vol. 14, no. 4, pp. 381–398. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2017-14-4-381-398> (In Russian)
6. Khurtsilava O. G., Pluzhnikova N. N., Nakatis Ya. A. *Oxidative stress and inflammation: pathogenetic partnership*. St. Petersburg, Izdatel'stvo Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni I. I. Mechnikova Publ., 2012, 340 p. (In Russian)
7. Menshikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K., Bondar I. A., Krugovykh N. F., Trufakin V. A. *Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants*. Moscow, Slovo Publ., 2006, 556 p. (In Russian)

8. Barinov A.N. The role of oxidative stress in diseases of the nervous system — ways of correction. *Trudnyi patsient*, 2012, no. 1, pp. 10–13. (In Russian)
9. Prishchepa I. M., Efremenko. *Neurophysiology*. Minsk, Vysshaya shkola Publ., 2013, 285 p. (In Russian)
10. Lipatova L. V., Dubinina E. E., Alekseeva D. V., Kapustina T. V., Egorova D. A., Leonova N. V. The role of oxidative stress in the pathogenesis of epilepsy. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, 2017, no. 1, pp. 11–16. <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-1-11-16> (In Russian)
11. Bersnev V. P., Stepanova T. S., Zotov Yu. V. Kasumov R. D., Iatsuk S. L., Grachev K. V. Clinical and neurophysiologic aspects of surgical treatment of pharmacoresistant forms of epilepsy. *Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S. S. Korsakova*, 2004, vol. 104, no. 4, pp. 11–18. (In Russian)
12. Grachev K. V., Stepanova T. S. Some data for assessing the minimum size of the epileptogenic focus in the human thalamus. *Voprosy neirokhirurgii*, 1971, no. 3, pp. 18–23. (In Russian)
13. Stepanova T. S., Grachev K. V. Electrophysiological assessment of epileptogenic foci in cortical and subcortical structures during surgical treatment of patients with epilepsy. *Khirurgicheskoe lechenie epilepsii*. Vol. 3. Moscow, 1971, pp. 138–141. (In Russian)
14. Fedin A. I., Starykh E. V., Torshin D. V. Oxidative stress in epilepsy. *Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S. S. Korsakova*, 2019, vol. 119, no. 1, pp. 97–101. (In Russian)
15. Fedin A. I., Starykh E. V., Torshin D. V., Baranova O. A., Chekanov A. V., Mihailova E. V. Oxidative stress and epilepsy: possible mechanisms of their interaction. *Therapy*, 2020, no. 3, pp. 39–45. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.3.39-45> (In Russian)
16. Fedin A. I., Starykh E. V., Baranova O. A., Chekanov A. V., Torshin D. V., Mihailova E. V. Oxidative stress in focal symptomatic and cryptogenic epilepsy at a young age. *Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S. S. Korsakova*, 2020, vol. 120, no. 7, pp. 17–22. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007117> (In Russian)
17. Gulyaeva N. V. Biochemical mechanisms and translational relevance of hippocampal vulnerability to distant focal brain injury: The price of stress response. *Biochemistry*, 2019, vol. 84, no. 11, pp. 1306–1328. <https://doi.org/10.1134/s0006297919110087>
18. Gulyaeva N. V. Functional neurochemistry of the ventral and dorsal hippocampus: Stress, depression, dementia and remote hippocampal damage. *Neurochem. Res.*, 2019, vol. 44, no. 6, pp. 1306–1322. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2662-0>
19. Gulyaeva N. V. Physiological continuum of plasticity and pathology of the nervous system. *Integrativnaia fiziologiya*, 2020, vol. 1, no. 4, pp. 295–302. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-4-294-302> (In Russian)
20. Sharipov R. R. *Mechanisms of excitotoxicity during repeated exposure to glutamate: the role of disruption of Ca²⁺ and Na⁺ homeostasis and the functional state of mitochondria*. PhD thesis (Biology). Moscow, 2018, 166 p. (In Russian)
21. Savateev A. V., Nazarov P. G., Lyubimov Yu. A. Oxidative and mitochondrial mechanisms in the immunopathogenesis of epilepsy. *Obzory klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*, 2003, vol. 2, no. 1, pp. 46–64. (In Russian)
22. Sudha K., Rao A. V., Rao A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clin. Chim. Acta.*, 2001, vol. 1-2, no. 303, pp. 19–24.
23. Duncan R., Patterson J., Roberts R., Hadley D. Ictal/postictal SPECT in the pre-surgical localisation of complex partial seizures. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 1993, vol. 56, no. 2, pp. 141–148.
24. Mamathanov M. R. *Surgical treatment of pharmacoresistant forms of epilepsy in children*. Dr. Sci. thesis (Medicine). St. Petersburg, 2020, 372 p. (In Russian)
25. Likhachev S. A., Rybakova V. D., Parkhach L. P. Assessment of oxygenation of the cerebral cortex in patients with transient loss of consciousness according to cerebral oximetry data. *Vesti Natsyonalnai akademii navuk Belarusi. Seriya medytsynskikh navuk*, 2012, no. 3, pp. 48–54. (In Russian)
26. Magura I. S., Rozhmanova O. M. Neurotoxicity of excitatory amino acids and diseases of the central nervous system. *Biopolimery i kletka*, 1997, vol. 13, no. 6, pp. 509–512. (In Russian)
27. Novikov V. E., Katunina N. P. Pharmacology and biochemistry of hypoxia. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*, 2002, vol. 1, no. 2, pp. 73–87. (In Russian)
28. Melnikova Yu. S., Makarova T. P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2015, vol. 96, no. 4, pp. 659–665. (In Russian)
29. Amelina I. P., Solovyova E. Yu. Oxidative stress and inflammation as links in one chain in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S. S. Korsakova*, 2019, vol. 119, no. 4, pp. 106–114. (In Russian)

30. Lipatova L. V., Serebryannaya N. B., Sivakova N. A. The role of neuroinflammation in the pathogenesis of epilepsy. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*, 2018, no. 1, pp. 38–45. (In Russian)
31. Avakyan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakyan G. G. Classification of epilepsy by the International League Against Epilepsy: revision and update 2017. *Epilepsiia i paroksizmal'nye sostoianniia*, 2017, vol. 9, no. 1, pp. 6–25. (In Russian)
32. Avakyan G. N., Blinov D. V., Alihanov A. A., Perepelova E. M., Perepelov V. A. Burd S. G., Avakyan G. G. Recommendations of the Russian Anti-Epileptic League (RPEL) on the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of epilepsy. *Epilepsiia i paroksizmal'nye sostoianniia*, 2019, vol. 11, no. 3, pp. 208–232. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.3.208-232> (In Russian)
33. Gataullina S. Kh., Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S. Mesial temporal sclerosis and its role in the development of paleocortical temporal lobe epilepsy (Literature review). *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*, 2008, vol. 3, no. 3, pp. 3–8. (In Russian)
34. Gulyaeva N. V. Neuroplasticity and epilepsy: modern concepts and mechanisms of comorbidity of epilepsy and depression. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova*, 2015, vol. 115, no. 12, pp. 148–153. <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115112148-153> (In Russian)
35. Gulyaeva N. V. Brain plasticity and connectopathy: mechanisms of comorbidity of neurological diseases and depression. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova*, 2016, vol. 116, no. 11, pp. 157–162. <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116111157-162> (In Russian)
36. Gulyaeva N. V. Staged changes in neuroplasticity during epileptogenesis using the example of temporal lobe epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova*, 2017, vol. 117, no. 9, pp. 10–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171179210-16> (In Russian)
37. Motavkin P. A., Dudina Yu. V. Morphological and biochemical aspects of apoptosis in temporal lobe epilepsy in humans and animals. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*, 2010, vol. 1, no. 39, pp. 8–12. (In Russian)
38. *Neurosurgeon Professor Alexandra Georgievna Zemskaya (on the 100th anniversary of her birth)*, comp. by N. V. Shuleshova, eds S. A. Sayganova, A. V. Silina. St. Petersburg, Izdatel'stvo Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni I. I. Mechnikova Publ., 2020, 572 p. (In Russian)
39. Busner J., Targum S. D. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry*, 2007, vol. 4, no. 7, pp. 28–37.
40. Reader F. K., Danilenko O. A., Grishkina M. N., Kustov G. V., Akgzigitov R. G., Lebedeva A. V., Geht A. B. Depression and epilepsy: comorbidity, pathogenetic similarities, principles of therapy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova. Spetsvypusk*, 2016, vol. 116, no. 9-2, pp. 19–24. (In Russian)
41. Usyukina M. V., Kornilova S. V., Lavrushchik M. V. Depressive disorders in epilepsy. *Doctor.Ru*, 2017, vol. 137, no. 8, pp. 38–43. (In Russian)
42. Lipatova L. V., Alekseeva D. V. *The use of antioxidants in complex therapy of patients with drug-resistant epilepsy: methodological recommendations*. St. Petersburg, Natsional'nyi meditsinskii issledovatel'skii tsentr psikhiatrii i nevrologii imeni V. M. Bekhtereva Publ., 2018, 21 p. (In Russian)
43. Torshin D. V. *Oxidative stress and endothelial dysfunction in epilepsy*. PhD thesis abstract (Medicine). Moscow, 2021, 25 p. (In Russian)
44. Lorigados P. L., Gallardo J. M., Morales Chacón L. M., Vega García A., Flores-Mendoza M., Neri-Gómez T., Estupiñán Díaz B., Cruz-Xenes R. M., Pavón Fuentes N., Orozco-Suárez S. Oxidative Stress in Patients with Drug Resistant Partial Complex Seizure. *Behav. Sci.*, 2018, vol. 8, no. 6, p. 59.
45. Jiménez-Fernández S., Gurpegi M., Díaz-Atienza F., Pérez-Costillas L., Gerstenberg M., Correll C. Oxidative stress and antioxidant parameters in patients with major depressive disorder compared to healthy controls before and after antidepressant treatment: Results from a meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*, 2015, vol. 76, no. 12, pp. 1658–1667.
46. Selley M. L. Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *J. Affect Disord.*, 2004, vol. 80, no. 2-3, pp. 249–256.
47. Plevin D., Galletly C. The neuropsychiatric effects of vitamin C deficiency: a systematic review. *BMC Psychiatry*, 2020, vol. 20, no. 1, p. 315.
48. Wass C. E., Andrezza A. The Redox Brain and Nitric Oxide: Implications for Psychiatric Illness. *J. Pharmacol. Clin. Toxicol.*, 2013, vol. 1, no. 1, pp. 1008–1018.
49. Subbotina O. P., Tibekina L. M. Features of cephalgic syndrome in patients with epileptic seizures. *XXII Davidenkovy chteniia*. St. Petersburg, 2020, pp. 390–391. (In Russian)

50. Eriksson M. D., Eriksson J. G., Kautiainen H., Salonen M. K., Mikkola T. M., Kajantie E. Advanced glycation end products measured by skin autofluorescence are associated with melancholic depressive symptoms — Findings from Helsinki Birth Cohort Study. *Journal of Psychosomatic Research*, 2021, no. 145, p. 110488.
51. Vassou C., Georgousopoulou E. N., Chrysohoou C., Yannakoulia M., Pitsavos, C., Cropley M., Panagiotakos D. B. Irrational beliefs trigger depression and anxiety symptoms, and associated with increased inflammation and oxidative stress markers in the 10-year diabetes mellitus risk: The ATTICA epidemiological study. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 2021, vol. 20, no. 1, pp. 727–739. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00805-3>
52. Ansari M. Y., Ahmad N., Haqqi T. M. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, no. 129, p. 110452. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110452>
53. Kubysheva N. I., Soodaeva S. K., Postnikova L. B., Kuzmina E. I., Kontorshikova K. N., Klimanov I. A. Study of oxidative stress indicators in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*, 2019, vol. 29, no. 6, pp. 708–715. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-708-715> (In Russian)
54. Gupta R., Pathak R., Bhatia M. S., Banerjee B. D. Comparison of oxidative stress among migraineurs, tension-type headache subjects, and a control group. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2009, vol. 12, no. 3, pp. 167–172.
55. Rubleva Yu. V., Mironov M. B., Krasilshchikova T. M., Burd S. G. The influence of epileptic seizures on heart rhythm and conductivity: A literature review. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoianiia*, 2017, vol. 9, no. 4, pp. 50–63. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.4.050-063> (In Russian)

Received: December 5, 2023

Accepted: January 21, 2024

Authors' information:

Lyudmila M. Tibekina — Dr. Sci in Medicine, Professor; Imtibekina@mail.ru

Gulshirin Sh. Charyeva — Postgraduate Student; gulshirin0608@mail.ru

Yaroslav N. Kushnirenko — PhD in Medicine, Assistant; ykushnir@bk.ru