

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В КРОВИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

© 2019 г. Н. А. Жаркинбекова¹, *, Н. Ж. Орманов¹

¹Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан

Поступила в редакцию 12.06.2019 г.

После доработки 24.06.2019 г.

Принята к публикации 01.07.2019 г.

В данной статье представлены результаты метаболизма пероксидации липидов определены продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) с одновременным определением в крови показателей антиоксидантной системы (АОС) в крови больных эпилепсией в зависимости от степени тяжести в Южно-Казахстанской области. Целью работы явилось изучение процессов ПОЛ и состояния АОС в крови больных эпилепсией в зависимости от степени тяжести заболевания. С целью изучения обследовано 95 больных эпилепсией, в том числе 35 больных с эпилептическими приступами с частотой 3 раза в год (легкая степень тяжести), 30 больных с эпилептическими приступами с частотой до 12 раз в год (средняя степень тяжести), 30 больных с частыми полиморфными эпилептическими приступами с частотой свыше 12 раз в год (тяжелая степень заболевания), а также контрольная группа – 30 здоровых мужчин. В исследовании определены продукты ПОЛ с одновременным определением в крови показателей антиоксидантной системы, в частности, активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатион-редуктазы (ГР), глутатион-пероксидазы (ГПО), а также антирадикальной и антиокислительной активности биосред. Из неферментных антиоксидантных показателей изучалось содержание α -токоферола и SH-групп в зависимости от тяжести эпилепсии. В результате работы было выяснено, что, в зависимости от степени тяжести у больных с эпилепсией содержание продуктов ПОЛ в эритроцитах крови повышается и развивается недостаточность антиоксидантных механизмов защиты. Также параллельно повышению содержания перекисей липидов в крови у больных эпилепсией отмечалось усиление реакции окисляемости липидов. Наряду с недостаточностью α -токоферола в организме у больных снижалась активность ферментов СОД, антиокислительной активности (АОА) и антирадикальной активности (АРА). Проведенные комплексные исследования позволяют сделать заключение о том, что при эпилепсии имеют место накопление перекисей липидов в крови и снижение активности АОС организма. Выраженность всех этих процессов находится в прямой зависимости от степени тяжести эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, антиоксидантная система, перекисное окисление липидов, α -токоферол, супероксиддисмутаза, глутатион-редуктаза, глутатион-пероксидаза, диеновые конъюгаты, малоновый альдегид, гидроперекись липидов, антирадикальная активность, антиокислительная активность

DOI: 10.1134/S1027813319040058

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы [1]. Анализ литературных данных позволяет характеризовать эпилепсию как свободнорадикальную патологию [2], которая не только генетически предопределяет возникновение повышенной судорожной активности, но и постоянно инициирует ее проявление.

В основе современных представлений на патолофизиологию эпилептического пароксизма лежит положение о гиперактивности группы нейронов, составляющих эпилептический очаг и обладающих особыми морфологическими, физиологическими, биохимическими и другими свойствами.

Причиной припадка является дисбаланс воздействия на эпилептический очаг возбуждающих и тормозных влияний с преобладанием возбуждения над торможением. В механизмах эпилептогенеза важная роль отводится мембранозависимым процессам. Некомпенсированная активация ПОЛ, наблюдаемая при судорогах, может быть следствием многих причин, в том числе – дисфункции ферментных систем [1]. Образование свободных радикалов контролируется многоступенчатой АОС. Она состоит из ферментных (СОД, ГПО, каталаза) и неферментных (витамины Е и С, убихиноны, каротиноиды, липоевая кислота) антиоксидантов. При нарушении равновесия между окислительной и антиоксидантной системами и недостаточной эффективности антиоксидантов возникает окислительный стресс, который приводит к перекисному окислению липидов мембран, энергетическому дефициту в митохондриях и повреждению

* Адресат для корреспонденции: 160000 Республика Казахстан, Шымкент, ул. Майлы-Кожа, 4, e-mail: nazirazhar@mail.ru.

клеток. Основными причинами уязвимости головного мозга к воздействию свободных радикалов являются высокий уровень потребления кислорода (20%); большое количество митохондрий в клетках; высокое содержание фосфолипидов, олеиновой кислоты, ионов железа; низкое содержание витамина А, каталазы, ГПО, церулоплазмина; низкий уровень АОС [1, 3, 4].

Одно из базисных положений в теории свободнорадикальной патологии – тезис о нарастании уровня ПОЛ в прямой зависимости от интенсивности метаболизма ткани, стимулирует исследование свободнорадикальных механизмов эпилепсии, которая, с точки зрения интенсивности метаболизма, по-видимому, не имеет аналога среди патологических процессов центральной нервной системы (ЦНС). Кроме того, циркуляторный режим эпилептического припадка не в состоянии адекватно обеспечить превышенные метаболические потребности, что обуславливает развитие в очаге эпилептической активности нейрональной гипоксии [2], являющейся индуктором ПОЛ. С точки зрения патохимии эпилептогенного влияния ПОЛ важно, что помимо прямого повреждающего воздействия на клеточные мембраны и их энзимные системы, усиленная пероксидация способна опосредовать эпилептизацию нейронных популяций путем поражения нейромедиаторных и рецепторных механизмов, проявляющих участие в генерации судорожных разрядов. У больных эпилепсией с большой давностью заболевания, прогрессивным типом течения болезни отмечалось повышение уровня ПОЛ в мембранах эритроцитов на 93–127% при одновременном повышении содержания витамина Е в сыворотке крови и снижении активности СОД в крови на 23% [2, 5–7], что косвенно может свидетельствовать о повышении ПОЛ клеточных мембран. Данные Лапоногова О.А. и соавт. [8] свидетельствует о том, что в крови больных с эпилептическими припадками наблюдается довольно выраженное (в 1.4 раза) повышение уровня малонового диальдегида (МДА) и снижение активности СОД в зависимости от степени тяжести. Этому сопутствуют более чем в 3 раза снижение перекисной резистентности эритроцитов, двукратное угнетение супероксиддисмутазной активности. При исследовании крови больных средней группы, у которых наблюдаются более частые эпилептические припадки, обнаружены более выраженные нарушения прооксидантного и антиоксидантного статуса крови. Однако, неполностью изучены параметры антиоксидантной системы у больных эпилепсией в зависимости от степени тяжести.

В данной работе представлены результаты метаболизма пероксидации липидов, определены продукты ПОЛ с одновременным определением показателей АОС в крови больных эпилепсией в зависимости от степени тяжести в Южно-Казахстанской области.

Цель работы – изучение процессов ПОЛ и состояния АОС в крови больных эпилепсией в зависимости от степени тяжести заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью изучения процессов ПОЛ и состояния АОС в эритроцитах, лимфоцитах и плазме крови было обследовано 95 больных эпилепсией, в том числе 35 больных с эпилептическими приступами с частотой 3 раза в год (легкая степень тяжести), 30 больных с эпилептическими приступами с частотой до 12 раз в год (средняя степень тяжести), 30 больных с частыми полиморфными эпилептическими приступами с частотой свыше 12 раз в год (тяжелая степень). Для оценки степени отклонения исследуемых показатели нормы использовали кровь условно здоровых лиц доноров. Контрольная группа – 30 здоровых мужчин 17–27 лет (средний возраст 22.2 ± 1.87 г.). Диагноз эпилепсии и эпилептические синдромы устанавливали на основании результатов клинико-инструментального обследования, критериев Международной противоэпилептической лиги (1989, 2001). Определены фиксированные сроки амбулаторного и стационарного обследования: оценки неврологического статуса, клинико-лабораторных и инструментальных показателей – в межприступный период (исходно), в течение 24 ч от момента развития приступа. Все пациенты предоставили информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз эпилептического пароксизма устанавливался на основании критериев Международной лиги эпилептологов (2001 г.): наличие характерных классифицируемых фокальных или генерализованных эпилептических припадков, эпилептиформных изменений биоэлектрических потенциалов головного мозга, регистрируемых стандартной амбулаторной ЭЭГ или ЭЭГ-видеомониторингом, данных методов нейровизуализации.

При составлении выборки исключали текущие органические заболевания нервной и сердечно-сосудистой систем. Методы исследования: клинический (соматический и неврологический статус); лабораторный (общий анализ крови и мочи); инструментальный (ЭЭГ, СКТ и МРТ ГМ).

Для оценки метаболизма пероксидации липидов определены продукты ПОЛ с одновременным определением в крови показателей АОС, в частности, активности СОД, ГР, ГПО, а также антирадикальной и антиокислительной активностей биосред. Из неферментных антиоксидантных показателей изучалось содержание α -токоферола и SH-групп в зависимости от тяжести эпилепсии.

Биохимические и биофизические исследования проводили не позднее, чем через 1 ч после забора крови. Для получения полного представления о кинетике ПОЛ проведено исследование по определению начальных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ в эритроцитах крови. Определение диеновых конъюгатов (ДК), гидроперекиси липидов (ГПЛ) и МДА в крови проводилось согласно общепринятой методике [4, 9–11]. Резистентность эритроцитов и окисляемость липидов в мембранах эритроцитов определяли по стандартному методу [12–14]. Методом Спектора Е.В. и др. [15] осуществлялось определение общей антиоксидантной активности крови (АОА). Исследования токоферола в крови определяли модифицированной методикой, по Руда-

ковой-Шиловой Н.К., Матюховой Н.П. [16]. Определение активности СОД проводили по методу в модификации Чумакова В.Н. и Осинского Л.Ф. [17]. Определение активности ГПО проводили по изменению поглощения восстановленного глутатиона после инкубации в присутствии перекиси водорода [7]. Активность ГР эритроцитов определяли спектрофотометрически по скорости окисления НАДФ в присутствии окислительного глутатиона при длине волны 320 нм [7]. Содержание сульфгидрильных групп в крови определяли с использованием реактива Элмана [6, 7]. Определение параметров АОА крови проводили по методу Орманова Н.Ж. [14, 18].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были исследованы больные с симптоматическими формами эпилепсии с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести, согласно классификации (2001 г., Нью-Дели). В структуре этиологии симптоматических форм эпилепсии подавляющее большинство было представлено последствием перинатальной травмы с резидуальными явлениями энцефалопатии – 48% чел., со средней длительностью заболевания эпилепсией 15.16 ± 1.37 лет. Последствия черепно-мозговой травмы как причины эпилепсии встречались в 34% случаев, средняя длительность заболевания эпилепсией – 7.74 ± 3.45 лет. Последствия инфекционных поражений нервной системы (менингоэнцефалиты) наблюдались у 18% пациентов, длительность заболевания эпилепсией – 10.5 ± 4.45 лет. Общая средняя длительность заболевания в рамках симптоматических форм эпилепсии составила 10.91 ± 2.76 лет. Использование методов компьютерной и магнитно-резонансной томографии позволило верифицировать структурные нарушения головного мозга у больных с эпилептическими пароксизмами: атрофические изменения (гидроцефалия *ex vacuo*) в 19.51% случаев, негрубо выраженную очаговую и диффузную атрофию коры головного мозга (21.95%), кисты различной локализации (13.41%). Данные изменения следует расценивать как неспецифические признаки резидуальной органической патологии и как следствие воздействия на головной мозг эпилептического процесса – гипоксии, метаболических и гемодинамических нарушений. У 45.13% больных патологии головного мозга при нейровизуализационных исследованиях выявлено не было. Электроэнцефалографические изменения имели следующие характеристики: нерегулярный альфа-ритм был выявлен у 32.93% пациентов, диффузное усиление медленноволновой активности – у 14.63%, локальное усиление медленноволновой активности – у 68.29% больных, пароксизмальная активность (неспецифическая, диффузная) – у 19.51%, локальная неспецифическая активность – у 26.83% пациентов, фокальная эпилептическая активность – у 14.63%.

Анализ полученных результатов свидетельствовал о том, что у больных эпилепсией имело

место повышение содержания продуктов ПОЛ в эритроцитах. Уже при легкой степени тяжести содержание ДК в эритроцитах оказалось на 141% выше контрольных величин ($P < 0.001$). По мере тяжести содержания ДК в эритроцитах нарастало, достигая максимума у лиц тяжелой степенью заболевания 0.825 ± 0.06 мг/г липидов, что на 217% выше величин контроля ($P < 0.001$).

Аналогичная закономерность прослеживалась и в содержании других изученных продуктов ПОЛ в эритроцитах: постепенное и неуклонное повышение концентрации ДК, ГПЛ и МДА по мере нарастания степени тяжести. Таким образом, результаты наших исследований свидетельствовали о накоплении у больных эпилепсией в крови продуктов ПОЛ. Это, как известно, влечет за собой такие нежелательные последствия, как нарушение структурно-функциональной организации мембран, ингибирование их ферментов и, соответственно, нарушение функции клеток и органов в целом. Полученные нами данные о значительном усилении активности процессов свободнорадикального окисления мембранных липидов у больных при различной степени эпилепсии, безусловно, влияли на функциональную организацию клеточных мембран.

Содержание ДК, ГПЛ и МДА в эритроцитах крови у больных эпилепсией повысилось на 111, 126.6 и 89.1% соответственно, по сравнению с контролем. Концентрации ДК, ГПЛ и МДА в эритроцитах крови у больных эпилепсией легкой степени повысились на 53.8, 60 и 67.7% соответственно по сравнению с контролем. Уровень содержания ДК, ГПЛ и МДА в эритроцитах крови у больных эпилепсией средней степени повысились на 111.5, 134.2 и 104.7% соответственно, по сравнению с контролем. Наиболее выраженное повышение содержания ДК в эритроцитах крови отмечено при тяжелой степени эпилепсии, когда его концентрация превышала контрольную величину на 165.4%. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что при эпилепсии имеет место повышенное содержание ГПЛ в эритроцитах крови в зависимости от степени тяжести. Уже при легкой степени эпилепсии содержание ГПЛ в эритроцитах крови оказалось на 60% выше контрольной величины, увеличение промежуточных продуктов ПОЛ в эритроцитах крови при эпилепсии средней степени тяжести составляло 134% по сравнению с контрольной группой. По мере тяжести эпилепсии содержание ГПЛ в эритроцитах крови нарастало, достигая максимума у больных с тяжелой степенью – 6.45 ± 1.8 ЕОП/мг липидов, что на 97.8% выше величин контроля. Аналогичные сдвиги наблюдались при эпилепсии в зависимости от степени тяжести содержанием МДА в эритроцитах крови. У больных с легкой степенью эпилепсии содержание МДА превышало контрольные данные на 67.8%, у больных средней степенью – 93.8% и при тяжелой степени заболевания – 104.7% (табл. 1).

Таблица 1. Показатели содержащихся продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах крови у больных с эпилепсией

Группы	Показатели продуктов ПОЛ		
	ДК, ЕОП/мг липидов	ГПЛ, ЕОП/мг липидов	МДА, нмоль/мг
Контрольная группа	0.26 ± 0.005	2.25 ± 0.04	40.3 ± 0.59
Больные с эпилепсией:			
общая	0.55 ± 0.03*	5.1 ± 0.24*	76.2 ± 3.2*
легкая степень	0.40 ± 0.003*	3.6 ± 0.03*	67.6 ± 0.51*
средняя степень	0.55 ± 0.003*Δ	5.27 ± 0.03*Δ	78.5 ± 0.54*Δ
тяжелая степень	0.69 ± 0.006*Δ□	6.43 ± 0.04*Δ□	82.5 ± 0.6*Δ□

Примечание:

* $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой;

Δ $p < 0.05$ по сравнению с легкой степенью;

□ $p < 0.05$ по сравнению со средней степенью.

Для более объективного подтверждения мембранно-патологического влияния высоких концентраций продуктов ПОЛ нами оценивались перекисная и механическая стойкости эритроцитов у больных эпилепсией, так как накопление липидов в мембранах неизбежно влечет за собой изменение их физико-химических свойств. Результаты определения перекисной и механической стойкости эритроцитов у больных эпилепсией в зависимости от степени тяжести представлены в табл. 2.

Согласно данным табл. 2, перекисный и механический гемолиз эритроцитов при эпилепсии превышал контрольные данные на 307.9% и 108.9% соответственно.

При легкой степени эпилепсии вышеуказанные параметры стойкости эритроцитов продолжали возрастать, и лабилизация мембран эритроцитов при воздействии перекиси водорода и механической манипуляции увеличивалась на 246.7 и 87.1% соответственно.

При средней степени эпилепсии вышеуказанные параметры стойкости эритроцитов продолжали возрастать по сравнению с контрольной группой и лабилизация мембран эритроцитов при воздействии перекиси водорода и механической манипуляции увеличивалась на 335.7 и 100% по сравнению с контрольной группой.

Максимальное уменьшение перекисной и механической стойкости эритроцитов выявлено у больных с тяжелой степенью эпилепсии. Перекисный и механический гемолиз эритроцитов увеличились до 335.7 и 139.8% по сравнению с контрольными, принятыми за 100%.

Параллельно повышению содержания перекисей липидов в крови у больных эпилепсией отмечалось усиление реакции окисляемости липидов.

Окисляемость липидов у лиц контрольной группы составляла в среднем 0.099 ± 0.001 ЕОП на 150 млн клеток, что совпадает с данными Орманова Н.Ж. [14, 18]. У больных эпилепсией установлено усиление реакции ПОЛ в системе аскорбат-зависимого ПОЛ (АЗП) на 283.8% и параллельно

степени тяжести. Окисляемость липидов у больных с легкой степенью эпилепсии более чем в 2.5 раза (292.9%) превышала контрольные величины. У лиц со средней степенью тяжести реакция ПОЛ повысилась в 3.5 раза (393.9%) по сравнению с контролем. Максимальное в 4.5 раза (454.5%) повышение окисляемости липидов наблюдалось у больных с тяжелой степенью эпилепсии.

Для изучения механизмов, способствующих длительному поддержанию у больных эпилепсией свободнорадикальных реакций на высоком уровне, нами проведены исследования АОС организма по определению содержания в сыворотке α-токоферола как одного из главных естественных биологических антиоксидантов, а также по изучению антирадикальной (АРА) и антиоксидательной (АОА) активностей плазмы крови, с одновременным определением активности СОД — ключевого энзима свободнорадикального процесса в эритроцитах (табл. 3).

Содержание естественного антиоксиданта α-токоферола в эритроцитах больных также претерпевало значительные изменения. В частности, у больных эпилепсией легкой степени уровень данного антиоксиданта составил 0.35 ± 0.02 мг/г липидов, против 0.54 ± 0.01 мг/г липидов в контроле и уменьшение составляло 35.2% по сравнению со значениями здоровых лиц. При средней степени эпилепсии содержание α-токоферола снизилось на 40.8% по сравнению с нормой. Наибольшее снижение содержания α-токоферола в эритроцитах установлено при тяжелой степени эпилепсии. Уровень α-токоферола в эритроцитах здесь был на 46.3% ниже по сравнению с контролем.

Известно, что одним из мощных механизмов защиты, предохраняющих биомембраны от избыточного перекисления, является СОД, которая восстанавливается и перекисляет супероксидный анион радикал в перекись водорода [5, 7]. В этой связи нами изучена активность СОД в эритроцитах. Активность СОД у больных эпилеп-

Таблица 2. Резистентность мембран эритроцитов и окисляемость липидов у больных с эпилепсией

Группы	Гемолиз эритроцитов		Окисляемость липидов, ЕОП/на 150 млн клеток
	перекисный, %	механический, %	
Контрольная группа, в %	32.7 ± 0.54 100	7.8 ± 0.14 100	0.099 ± 0.001 100
Больные с эпилепсией (общие), в %	133.4 ± 8.0* 407.9	16.3 ± 0.72 208.9	0.38 ± 0.03* 383.8
Легкая степень, %	113.4 ± 19.4** 346.7	14.6 ± 0.31* 187.1	0.29 ± 0.004* 292.2
Средняя степень, %	126.5 ± 0.88* 435.7	15.6 ± 0.53*Δ 200.0	0.39 ± 0.01*Δ 393.9
Тяжелая степень, %	142.5 ± 0.92*Δ□ 435.7	18.7 ± 0.48*Δ□ 239.7	0.45 ± 0.007*Δ□ 454.5

Примечание:

* $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой;Δ $p < 0.05$ по сравнению с легкой степенью;□ $p < 0.05$ по сравнению со средней степенью.**Таблица 3.** Состояние антиоксидантных систем эритроцитов крови у больных эпилепсией

Показатели	Контрольная группа	Больные эпилепсией		
		легкая степень $n = 35$	средняя степень $n = 30$	тяжелая степень $n = 30$
α-тк (мг липидов)	0.54 ± 0.003	0.35 ± 0.003*	0.32 ± 0.01*Δ	0.29 ± 0.003*Δ□
АРА, %	57.3 ± 0.98	28.5 ± 0.29*	20.9 ± 0.19*Δ	17.8 ± 0.10*Δ□
АОА, %	37.7 ± 0.57	26.42 ± 0.42*	17.5 ± 0.27Δ	15.2 ± 0.28*Δ□
СОД, 10 ³ на 1.0 мл ЭМ	69.2 ± 1.13	45.09 ± 0.3*	36.7 ± 0.27*Δ	27.1 ± 0.7*Δ□
ГП, мкМ SH/ч мл ЭМ	36.7 ± 0.66	20.1 ± 0.14*	18.1 ± 0.16Δ	18.0 ± 0.12*Δ□
ГР, мкМ НАДФН/мл ЭМ	55.6 ± 0.96	40.3 ± 0.4*	33.0 ± 0.35*Δ	27.4 ± 0.29*Δ□
SH-группа, мМ/мл	57.3 ± 0.98	43.1 ± 0.26*	30.5 ± 0.18*Δ	15.6 ± 0.1*Δ□

Примечание:

* $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой;Δ $p < 0.05$ по сравнению с легкой степенью;□ $p < 0.05$ по сравнению со средней степенью.

сией в зависимости от степени тяжести претерпевает значительные изменения.

Как следует из табл. 1, у больных с легкой степенью тяжести активность СОД составила 45.1 ± 0.64 условных единиц на 1 мл эритроцитарных масс, что соответствовало 34.8% от контрольных величин. Во 2-й группе (при эпилепсии средней степени) активность фермента составила 53.8%, в 3-й группе, т.е. у лиц с эпилепсией тяжелой степени – 339.2% от контроля, принятого за 100%.

Снижение содержания α-токоферола и активности СОД в клетках красной крови, как свидетельствуют наши данные, может быть обусловлено потреблением и в реакциях антиоксидантной защиты в связи со снижением SH-групп [6, 7].

Это подтверждается экспериментальными данными, согласно которым при недостаточности антиоксидантных механизмов в антисвободно-радикальные процессы более активно включаются антиокислородные, антиперекисные факторы, ответственные за обезвреживание уже образовавшихся перекисей свободных радикалов [12, 13]. Исходя

из наших данных, можно заключить, что при эпилепсии имеет место недостаточность антиоксидантных механизмов защиты. Это обусловлено, в первую очередь, несостоятельностью антирадикальных и антиокислородных механизмов, предшественниками которых являются токоферолы и СОД [6, 7].

Изучение общей АРА и АОА плазмы крови у обследованных больных представлено в табл. 3.

Снижение АОА плазмы крови отмечено у всех обследуемых больных. Как следует из табл. 3, у больных легкой степени тяжести АОА и АРА снизились на 50.3% и 37.2%. По мере выраженности степени тяжести наблюдалось дальнейшее снижение АОА и АРА плазмы. Так, при средней и тяжелой степени эпилепсии АОА составила 46.4 и 38.9% и АРА – 36.5 и 31% по отношению к контролю.

Изучение активности ГПО и ГР, а также содержание SH-группы в цельной крови показало, что происходит инактивация активности энзимов с одновременным снижением уровня сульф-

гидрильных групп. У больных с легкой степенью эпилепсии активность ГПО и ГР снизилась на 27.5 и 27%. Уровень SH-групп цельной крови уменьшился на 25%. Активность ГПО и ГР в клетках красной крови у больных эпилепсией со средней степенью тяжести уменьшилась на 50.7 и 40.7%; содержание SH-групп снизилось на 47%. Наибольшее угнетение активности изучаемых энзимов и содержание SH-групп установлены у лиц эпилепсией тяжелой степени заболевания, при этом АРА и АОА крови снизились на 68 и 59.7%, а концентрации сульфгидрильных групп уменьшились на 72.8%, по сравнению со значениями контрольных групп.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в зависимости от степени тяжести у больных с эпилепсией содержание продуктов ПОЛ в эритроцитах крови повышается и развивается недостаточность антиоксидантных механизмов защиты. Также параллельно повышению содержания перекисей липидов в крови у больных эпилепсией отмечалось усиление реакции окисляемости липидов. Увеличение окисляемости липидов при фосфорной интоксикации, по мнению Орманова Н.Ж., является следствием изменения АОС и состава липидов. Мы склонны объяснять это увеличение их способностью к радикалообразованию [18], которая растет со степенью неопределенности липидов [13]. Приведенные данные согласуются с положением о преимущественно токсическом действии перекисей липидов на клеточную мембрану при эпилепсии, что проявляется мембранопатологическими процессами со снижением резистентности биомембран [19].

При исследовании АОС организма определение содержания в сыворотке крови α -токоферола являлось основным, так как он один из главных естественных биологических антиоксидантов. По-видимому, при эпилепсии имеет место интенсивное потребление и нарушение транспорта витамина Е, что может быть основой нарушения антиоксидантной защиты организма при данной патологии. Между содержанием в сыворотке крови витамина Е и интенсивностью перекисидации липидов в клеточных мембранах установлена обратная связь [8]. Данная закономерность прослеживалась и в наших наблюдениях – более выраженное накопление продуктов ПОЛ и усиление окисляемости липидов в мембранах эритроцитов у лиц эпилепсией в зависимости от степени тяжести и, соответственно, уменьшение перекисной и механической стойкости эритроцитов ($r_1 = \pm 0.724$; $r_2 = \pm 0.812$) соответствует низкому уровню токоферола в сыворотке и эритроцитах крови.

Активация свободнорадикального процесса, обнаруженная нами при эпилепсии является одним из патогенетических механизмов заболевания. В настоящее время известно большое число эндогенных метаболитов и энзимов, представи-

телями которых являются токоферолы и СОД. Токоферолы не только обеспечивают защиту клеточных липидов от перекисления, но и служат регуляторами [6, 8, 20].

Исходя из наших данных, можно заключить, что при эпилепсии имеет место недостаточность антиоксидантных механизмов защиты. Это обусловлено снижением антиоксидантных и антирадикальных свойств крови, которые определенным образом связаны с несостоятельностью антиоксидантных и антирадикальных механизмов, представителями которых являются α -токоферолы и СОД [5, 8, 21].

Наряду с изучением α -токоферола в организме у больных меняется активность ферментов СОД, АОА и АРА. Токоферолы не только обеспечивают защиту клеточных липидов от перекисления, но и служат регуляторами других антиоксидантных систем организма [6, 8, 20]. Будучи одним из ведущих антиоксидантов, α -токоферолы успешно применяются для лечения и профилактики различных патологических состояний, протекающих с синдромом “гиперпероксидация липидов”. Проведенные комплексные исследования позволяют сделать заключение о том, что при эпилепсии имеют место накопление перекисей липидов в крови и снижение активности антиоксидантной системы организма. Выраженность всех этих процессов находится в прямой зависимости от степени тяжести эпилепсии. Проведенные нами исследования убедительно свидетельствуют об участии этих механизмов в патогенезе при эпилепсии и обосновывают применение антиоксидантов, а также препаратов, обладающих антиоксидантным свойством в лечении эпилепсии.

Таким образом, процесс потери сознания характеризуется активацией свободнорадикального статуса на организменном уровне, выраженном в случае эпилептического пароксизма. Продолжительный по времени период бессознательного состояния и более энергозатратный для клеток головного мозга эпилептический припадок, вероятно, и объясняет выявленные нами изменения показателей свободнорадикального статуса крови. В свою очередь, морфологическое повреждение вещества головного мозга вследствие резидуальной энцефалопатии, травм, воспалительных изменений в рамках причины эпилептических пароксизмов также характеризуется относительной активацией процессов ПОЛ крови. В исследовании было показано, что в зависимости от степени тяжести эпилепсии независимо от морфологического повреждения вещества головного мозга происходит активация свободнорадикального процесса. Нам представляется целесообразным рекомендовать применение антиоксидантов в комплексной терапии церебральных пароксизмальных состояний.

ВЫВОДЫ

1. Оксидантный стресс (ОС) с избыточным образованием продуктов ПОЛ — облигатное звено в патогенезе эпилепсии и эпилептических синдромов.

2. Механизм ингибирующего действия ОС при эпилептических и неэпилептических пароксизмах требует дальнейшего изучения.

3. Вероятно, препараты с антиоксидантной направленностью повышают устойчивость мозга пациентов с эпилептическими приступами к свободнорадикальному повреждению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Владимиров Ю.А.* // Вест. РАМН. 1998. № 7. С. 43–45.
2. *Дудина Ю.В.* // Дальневост. мед. журн. 2007. № 4. С. 116–118.
3. *Авакян Г.Н., Стойко М.И., Бадалян О.Л.* // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2005. № 6. С. 21–25.
4. *Арутюнян А.В.* Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. рек. СПб.: Наука, 2000. 198 с.
5. *Гусев В.А., Брусов О.С., Панченко Л.Ф.* // Вопр. мед. химии. 1986. № 8. С. 291–300.
6. *Жумабаев У.А.* // Вестник Карагандинского госуд. университета. Серия “Биология, медицина, география”. 2008. № 1. С. 24–26.
7. *Зайцев В.Г., Богочева Ю.Б., Дуфин В.Н., Левшова А.О.* // Клиническая и экспериментальная медицина сегодня. Тезисы межрегиональной конференции молодых ученых. Воронеж, 1997. С. 38.
8. *Лапоногов О.А., Сутковой Д.А., Кузьменко Д.А.* // Бюлл. Украинской ассоциации нейрохирургов. 1999. № 4. С. 34–39.
9. *Андреева Л.И., Кожмякин Л.А., Кишкун А.А.* // Лаб. дело. 1988. № 11. С. 41–43.
10. *Гаврилов В.В., Мишкорудная М.И.* // Лаб. дело. 1983. № 3. С. 33–36.
11. *Мирончук В.В.* Способ определения содержания гидроперекисей липидов в биологических тканях. № 1084681. Белорусский НИИ кардиологии. Опулб. 13.04.84. Бюлл. № 14. 3 с.
12. *Коровин А.М., Савельева-Васильева Е.А., Чухловина М.Л.* // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1991. Т. 91. № 8. С. 111–115.
13. *Коробейникова Э.Н.* // Лаб. дело. 1989. № 7. С. 8–10.
14. *Орманов Н.Ж., Жумабаев У.А., Байзакова Б.У., Кыдыралиев Б.С.* // Вестник Казахского Национального университета. Серия биологическая. Алматы, 2008. № 2. С. 112–114.
15. *Спектор Е.Б., Аненко А.А., Политова Л.Р.* // Лаб. дело. 1984. № 1. С. 26–28.
16. *Рудакова-Шилина Н.К., Матюхова Н.П.* // Лаб. дело. 1982. № 1. С. 19–21.
17. *Чумаков В.Н., Осинская Л.Ф.* // Вопр. мед. химии. 1977. № 5. С. 712–716.
18. *Орманов Н.Ж., Орманова Л.Н., Джакипбекова З.К.* Сборник трудов межд. научно-практ. конф. “Приоритетные направления развития науки и образования: будущее и стратегия”. Шымкент, 2012. С. 333–335.
19. *Холин А.В., Одинак М.М., Литвиненко И.В.* // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2001. № 11. С. 64–68.
20. *Кобелев Е.В.* // Патол. физиол. и эксперим. тер. 2008. № 2. С. 14–15.
21. *Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К.* Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.

Lipid Peroxidation and the Antioxidant System in Blood of Epileptic Patients

N. A. Zharkinbekova^a and N. Zh. Ormanov^a

^aSouth-Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

Received June 12, 2019;

Revised June 24, 2019;

Accepted July 1, 2019

We studied lipid peroxidation and measured products of lipid peroxidation (LPO) together with the indices of the antioxidant system (AOS) in blood of patients with epilepsy of various severities in South-Kazakhstan region, Kazakhstan. We examined 95 epileptic patients including 35 patients with 3 seizure attacks per year, 30 patients with up to 12 seizure attacks per year, and 30 patients with more than 12 seizure attacks per year or low, moderate, and severe levels of epilepsy, respectively, and 30 healthy men. We measured LPO products with simultaneous estimation of activity of superoxide dismutase (SOD), glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase (GPO) as well as antiradical (ARA) and antioxidant activity (AOA) in biological fluids. Additionally, we studied non-enzymatic antioxidant indices, such as the contents of α -tocopherol and SH-groups depending on epilepsy severity. We found that the content of LPO products in red blood cells and deficit of the mechanisms of antioxidant defense increased depending on the severity of epilepsy in patients. In parallel to the increase in the level of lipid peroxides, lipid oxidizability also enhanced in the blood of epileptic patients. Insufficiency of α -tocopherol was associated with decreased activity of SOD, AOA, and ARA in the body of patients. This complex study allows to conclude that in epilepsy there are an accumulation of lipid peroxides in blood and a decrease in the activity of the AOS in the body. The expression of these processes directly depends on the severity of epilepsy.

Keywords: epilepsy, antioxidant system, lipid peroxidation, α -tocopherol, superoxide dismutase, glutathione reductase, glutathione peroxidase, diene conjugates, malonic dialdehyde, lipid hydroperoxide, antiradical activity, antioxidant activity