

Влияние максимального электрошока и противосудорожных препаратов на концентрацию продуктов перекисного окисления липидов в эксперименте на мышах

Гайдуков И. О., Литвинова С. А., Золотов Н. Н., Котельникова С. О., Воронина Т. А

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Аннотация. Окислительный стресс играет одну из ключевых ролей в эпилептогенезе. Целью исследования было оценить влияние судорог на развитие оксидативного стресса и наличие антиоксидантных свойств у карбамазепина и вальпроевой кислоты при судорожном состоянии, вызванном максимальным электрошоком (МЭШ). **Методы.** У мышей вызывали электросудорожные припадки методом МЭШ с оценкой тяжести судорог по балльной шкале. Оценку оксидативного стресса проводили по продуктам перекисного окисления липидов (ПОЛ), определяемых в плазме крови. **Результаты.** Установлено, что воздействие МЭШ с последующими тонико-клоническими припадками приводит к оксидативному стрессу у мышей. Вальпроевая кислота и карбамазепин полностью защищали от возникновения судорог после воздействия МЭШ, однако концентрация продуктов ПОЛ не отличалась от группы с МЭШ и была также выше, чем в группе контроля.

Ключевые слова: МЭШ; карбамазепин; вальпроевая кислота; окислительный стресс; ПОЛ; ТБК-активные продукты

Для цитирования:

Гайдуков И. О., Литвинова С. А., Золотов Н. Н., Котельникова С. О., Воронина Т. А. Влияние максимального электрошока и противосудорожных препаратов на концентрацию продуктов перекисного окисления липидов в эксперименте на мышах. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(2): 11–16. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-2-11-16>

Поступила: 05 мая 2022 г. **Принята:** 08 мая 2022 г. **Опубликована:** 30 июня 2022 г.

The effect of maximal electroshock seizure and anticonvulsants on the concentration of lipid peroxidation products in an experiment in mice

Gaydukov IO, Litvinova SA, Zolotov NN, Kotelnikova SO, Voronina TA

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. Oxidative stress plays a key role in epileptogenesis. The aim of the study was to evaluate the effect of seizures on the development of oxidative stress and the presence of antioxidant properties in carbamazepine and valproic acid in convulsive state caused by maximal electroshock seizure (MES). **Methods.** An electroconvulsive seizure were induced by the MES-test in mice, with assessment of the severity of seizures on a point scale. Oxidative stress was assessed by products of lipid peroxidation (LPO) determined in blood plasma. **Results.** It has been established that exposure to MES followed by tonic-clonic seizures leads to oxidative stress in mice. Valproic acid and carbamazepine completely protected against seizures after MES-test, however, the concentration of lipid peroxidation products did not differ from the MES group and was also higher than in the control group.

Keywords: MES; carbamazepine; valproic acid; oxidative stress; lipid peroxidation; TBA-active products

For citations:

Gaydukov IO, Litvinova SA, Zolotov NN, Kotelnikova SO, Voronina TA. The effect of maximal electroshock seizure and anticonvulsants on the concentration of lipid peroxidation products in an experiment in mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(2):11–16. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-2-11-16>

Received: May 05, 2022. **Accepted:** May 08, 2022. **Published:** June 30, 2022

Введение / Introduction

Головной мозг составляет всего 2 % от массы тела и при этом расходует более 20 % поступающего в организм кислорода и в связи с этим наиболее подвержен окислительному стрессу. Мозг также содержит высокие концентрации полиненасыщенных жирных кислот, которые склонны к перекисному окислению липидов, богат железом, которое может катализировать образование гидроксильных радикалов. Окислительный стресс возникает при различных неврологических заболеваниях и нейродегенеративных расстройствах, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, эпилепсия и др. [1]. Реактивные формы кислорода/оксида азота вызывают перекисное окисление липидов и повреждение митохондриальной ДНК. Эти процессы приводят к перестройке нейронных цепей, нейродегенерации, повышению возбудимости и снижению судорожного

порога [2]. Установлено, что в клинической практике длительная монотерапия вальпроевой кислотой приводит к значительному снижению маркеров оксидативного стресса [3]. Однако в экспериментах при остром введении реактивные метаболиты карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенитоина, фенобарбитала могут индуцировать активные формы кислорода и способствовать гибели клеток нейронов [4–9].

Целью исследования явилось изучение влияния максимального электрошока и противосудорожных препаратов на концентрацию продуктов перекисного окисления липидов как маркера оксидативного стресса в плазме крови мышей.

Материалы и методы / Materials and methods

Эксперименты проводили на белых беспородных мышцах-самцах массой 20–26 г., полученных из пи-

томника ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая» (Московская область). В работе использовали следующие вещества: вальпроевая кислота (ВК) (Sigma Aldrich), карбамазепин (Sigma Aldrich). Организация и проведение работ осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России № 199 от 01 апреля 2016 года «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Животные содержались в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Зукосова» (протокол № 6 от 16 апреля 2018 г.).

Эксперимент представлял собой последовательность нескольких основных этапов (рис. 1).

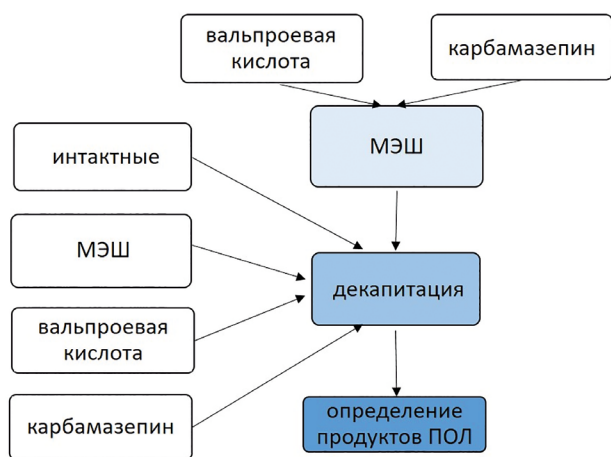


Рис. 1. Схема эксперимента

Fig. 1. Scheme of experiment

Примечание: МЭШ – максимальный электрошок; ПОЛ – перекисное окисление липидов.

Notes: MES – maximum electricshock; LPO – lipid peroxidation.

Мышей делили на группы по 10 шт. в каждой: интактные, МЭШ, вальпроевая кислота (ВК) (200 мг/кг), карбамазепин (15 мг/кг), вальпроевая кислота (200 мг/кг) + МЭШ, карбамазепин (15 мг/кг) + МЭШ.

Соединения вводили в течение 4 дней и за 30 минут до начала эксперимента.

На первом этапе проводили тест судорог, вызванных максимальным электрошоком (МЭШ), с оценкой судорог по балльной шкале. Эффект оценивали в зависимости от тяжести припадка и противосудорожного эффекта соединений по изменению среднего балла относительно значений контроля (МЭШ). Затем проводили декапитацию во всех группах животных с последующим забором образцов крови (см. рис. 1).

На втором этапе проводился количественный анализ ТБК-активных продуктов как (конечный продукт окисления) показателя оксидативного стресса (см. рис. 1).

В дополнительном эксперименте проводили оценку влияния МЭШ-индуцированных судорог на выживаемость животных в тесте нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъёме (баночной гипоксии).

Тест максимального электрошока. Животные через корнеальные (глазные) электроды получали электрические стимулы (режим 250/300 V/mA: 11 mA, длительность 0,2 с). Для генерации электрических импульсов использовалась сертифицированная установка «Rodent Shocker RS» type 221 (Harvard Apparatus, GmbH, Германия). В балльной системе оценивали следующие показатели степени выраженности судорожного припадка: 1 балл – одиночное подергивание тела мыши; 2 балла – клонические судороги; 3 балла – тонические судороги; 4 балла – гибель животного. Подсчитывали суммарное количество баллов. Критерием эффективности являлось уменьшение суммарного среднего балльного показателя.

Нормобарическая гипоксия с гиперкапнией в гермообъёме (баночная гипоксия). Мышей поодиночке помещали в герметически закрываемые банки объёмом 200 см³. Животных, подвергавшихся МЭШ, помещали в банки через 2 часа после воздействия током. Регистрировали время гибели до агонального вздоха.

Забор биоматериала. Декапитацию выживших животных проводили через 5 мин, 30 мин, 2 и 4 часа после воздействия электрическим стимулом (МЭШ). Плазму крови немедленно отделяли центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин. Затем плазма крови пипеткой отбиралась в пробирки и замораживалась при температуре – 20 °С.

Количественное определение продуктов ПОЛ в плазме крови. Метод определения продуктов ПОЛ, одним из которых является малоновый диальдегид (МДА), концентрация которого повышается при оксидативном стрессе, основан на взаимодействии с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК). При высокой температуре и кислом значении pH реакция протекает с образованием окрашенного триметинового комплекса. Максимум поглощения комплекса приходится на 532 нм с коэффициентом молярной экстинкции $\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

К 20 мкл предварительно размороженной плазмы крови добавляли 20 мкл 0,485M соли Мора и инкубировали при 37 °С в течение 30 мин. Затем к образцам добавляли 1060 мкл 0,9 % раствора 2-тиобарбитуровой кислоты (Serva, Германия) в 50 % уксусной кислоте и инкубировали при 80 °С в течение 60 мин. После охлаждения измеряли оптическую плотность образцов на спектрофотометре DU-50 (Beckman Coulter, США) при 532 нм с длиной пути 10 мм. Расчёт количества комплекса с ТБК проводили на основании значения коэффициента молярной экстинкции $\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Все измерения проводили в 2 параллелях.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и критерия Краскела–Уоллиса для выявления межгрупповых различий; критерия Ньюмена–Кейлса и критерия Данна для апостериорных сравнений средних.

Результаты / Results

По результатам теста МЭШ установлено, что среднебалльная оценка судорог имеет различия между группами. В ходе статистической обработки подтверждено достоверное влияние внутригруппового фактора (критерий Краскела–Уоллиса, $P < 0,001$). В группе МЭШ у всех животных наблюдались клонико-тонические припадки. При апостериорных сравнениях средних с группой контроля (МЭШ) наблюдалось достоверное уменьшение среднего балла в группах животных, получавших вальпроевую кислоту и карбамазепин (рис. 2). Карбамазепин полностью защищал от развития тонических и клонических судорог у мышей. Вальпроевая кислота также устраняла тонические судороги и практически полностью клонические, немного уступая по выраженности противосудорожного эффекта карбамазепину.

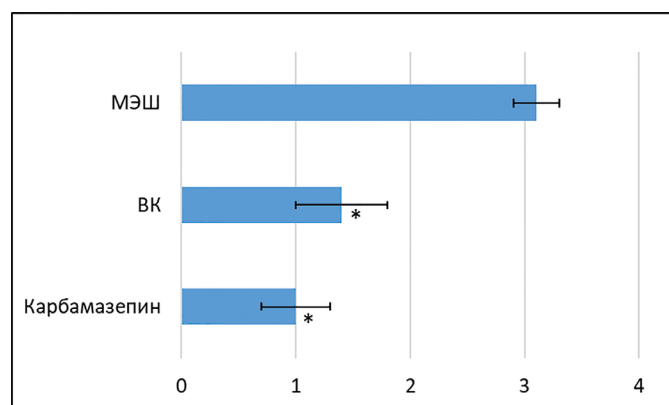


Рис. 2. Противосудорожный эффект вальпроевой кислоты и карбамазепина в тесте максимального электрошока по суммарному количеству баллов

Fig. 2. Anticonvulsant effect of valproic acid and carbamazepine in the maximal electroshock test by the total number of points

Примечания: VK – вальпроевая кислота; МЭШ – максимальный электрошок; * – достоверность отличий в сравнении с группой контроля (МЭШ), при $P < 0,05$ (критерий Данна); по оси абсцисс – балльная оценка судорог (меньше – лучше).

Notes: VK – VPA – valproic acid; МЭШ – MES – maximal electroshock; * – reliability at $P < 0.05$ in comparison with the control group (MES) (the Dunn’s test); along the abscissa axis – evaluation of seizures in points (less is better).

В результате определения концентрации продуктов ПОЛ в плазме крови мышей наблюдалось изменение концентрации ТБК-активных продуктов. В ходе статистической обработки было подтверждено достоверное влияние внутригруппового фактора (ANOVA, $P < 0,05$). Концентрация ТБК-активных продуктов в группе

МЭШ (5 мин) достоверно отличалась от группы контроля, что свидетельствовало об оксидативном стрессе в условиях патологии (рис. 3). Стоит отметить, что в группах с более поздней декапитацией после МЭШ (30 мин, 2 и 4 ч), концентрация ПОЛ уменьшалась до уровня интактных животных (см. рис. 3).

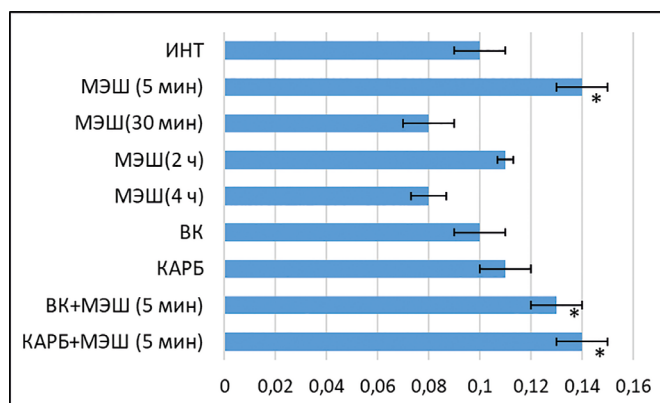


Рис. 3. Влияние максимального электрошока, вальпроевой кислоты и карбамазепина на концентрацию ТБК-активных продуктов в плазме крови мышей

Fig. 3. The effect of maximal electroshock, valproic acid and carbamazepine on the concentration of TBA-active products in the blood plasma of mice

Примечания: по оси абсцисс – концентрации ТБК-активных продуктов в плазме мкМ/л, MEAN \pm SEM; VK – вальпроевая кислота; ИНТ – интактные (контроль); МЭШ – максимальный электрошок; КАРБ – карбамазепин; * – достоверность отличий от группы контроля, при $P < 0,05$ (критерий Ньюмена–Кейлса).

Notes: along the abscissa axis – concentrations of TBA-active products in plasma mcM/l, MEAN \pm SEM; VK – VPA – valproic acid; ИНТ – INT – intact (control group); МЭШ – MES – maximal electroshock; КАРБ – CBZ – Carbamazepine; * – reliability at $P < 0.05$ in comparison with the control group (Newman–Keuls test).

Концентрация ПОЛ в плазме при применении вальпроевой кислоты и карбамазепина не менялась после электросудорожного воздействия относительно значений контрольной группы (МЭШ) (см. рис. 3). VK и карбамазепин не вызывали изменение концентрации ПОЛ и без МЭШ (см. рис. 3). Таким образом, соединения не влияли на концентрацию ПОЛ в плазме при судорогах, вызванных МЭШ, и без индукции МЭШ.

В условиях модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией (баночная гипоксия) установлено, что воздействие МЭШ приводит к уменьшению средней продолжительности жизни мышей (рис. 4). Однако концентрация ТБК-активных продуктов через 2 часа после МЭШ не отличалась от группы контроля (контроль 0,10 мкМ/л, после МЭШ – 0,11 мкМ/л). Отсутствие эффекта МЭШ на концентрацию ТБК-активных продуктов возможно связано с тем, что МЭШ дополнительно приводит к активации циклооксигиназы-2 и, как следствие, микроваскулярному воспалению. Известно, что выделение тромбоксана A2 приводит к вазоконстрикции через 8-изопростагландин-F2 α , что в свою очередь ухудшает мозговой кровоток и ишемизацию головного мозга [10, 11]. Простагландин F2 α мог

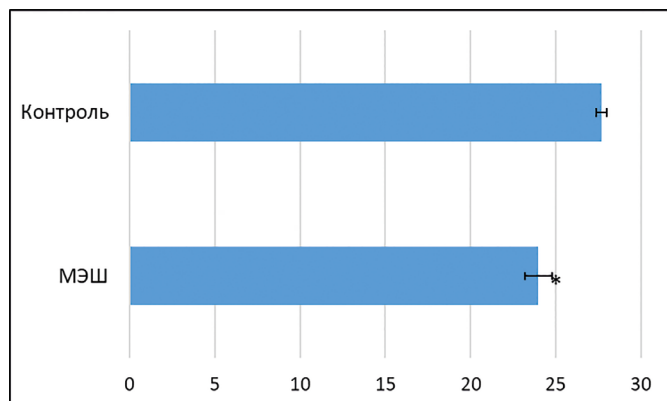


Рис. 4. Время жизни мышей, подвергнутых МЭШ, в условиях гипоксии с гиперкапнией

Fig. 4. The lifetime of mice subjected to MES in conditions of acute hypoxia with hypercapnia

Примечания: * – достоверность отличий от группы контроля, при $P < 0,05$ (критерий Ньюмена–Кейлса); ось абсцисс – средняя продолжительность жизни, с.

Notes: * – reliability at $P < 0.05$ in comparison with the control group (Newman–Keuls test); along the abscissa axis – average life duration, s.

бы быть дополнительным маркером оксидативного стресса в данной модели и исследовании корреляции с ТБК-активными продуктами.

Обсуждение / Discussion

Повреждение головного мозга, возникающее в результате судорог, является динамическим процессом, включающим множество факторов, способствующих гибели нейрональных клеток. В частности, это генетические факторы, митохондриальная дисфункция, вызванная эксайтотоксичностью, и оксидативный стресс [2]. Судорожная активность инициирует приток Ca^{2+} через NMDA и Ca^{2+} -зависимые каналы, что приводит к биохимическим каскадам, которые запускают гибель нейронов [12–14]. В норме, присутствие Ca^{2+} необходимо для поддержания синтеза АТФ, однако патологический стимул может приводить к изменению физиологической функции Ca^{2+} . Перегрузка митохондриального матрикса Ca^{2+} приводит к усиленному образованию активных форм кислорода (АФК) через ступенчатое восстановление O_2 ($\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2^{\cdot-} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$), которые могут повреждать клеточные компоненты, такие как белки, липиды и ДНК, приводить к гибели клетки [15]. Помимо дыхательной цепи, АФК образуются за счёт активации НАДФН₂-оксидазы, являющейся источником супероксидного-анион-радикала [16]. Активные формы кислорода инактивируются антиоксидантными ферментами, такими как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза, однако активность этих ферментов в головном мозге значительно снижена в связи с особенностью его физиологии, что ограничивает антиоксидантную защиту головного мозга [14, 17].

Участие АФК и оксидативного стресса в развитии судорог косвенно подтверждается противосудорожной активностью антиоксидантов. Мелатонин дозозависимо подавляет эпилептические разряды после инъекции в сенсомоторную кору хлорида железа крысам [18], а интрацеребровентрикулярное введение глутатиона подавляет судороги, вызванные коразолом у мышей [19]. Оксидативный стресс также связан с судорогами, вызванными электрическим током, и связанным увеличением продуктов ПОЛ [20, 21]. Сообщалось, что тонические приступы, вызванные МЭШ, вызывают значительное снижение глутатион пероксидазы в головном мозге и плазме, которое коррелирует с увеличением перекисного окисления липидов и падением общей антиоксидантной ёмкости [22].

В результате проведённого исследования установлено, что максимальный электрошок приводит к увеличению концентрации продуктов ПОЛ в плазме крови и оксидативному стрессу, соответственно. Восстановление концентрации продуктов ПОЛ через некоторое время после МЭШ до уровня контрольных значений указывает на активацию антиоксидантных систем организма как минимум через 30 мин после воздействия током. В опыте *in vivo* МЭШ уменьшал время жизни мышей в условиях гипоксии.

Защита от МЭШ-индуцированных судорог при применении вальпроевой кислоты и карбамазепина не приводила к снижению ТБК-активных продуктов в плазме животных. Препараты также не влияли на их концентрацию в плазме животных, не подвергавшихся электрошоку. Полученные данные указывают на отсутствие антиоксидантного компонента у вальпроевой кислоты и карбамазепина. Повышенный уровень ТБК-активных продуктов в группах мышей, перенёсших судороги и получавших вальпроевую кислоту или карбамазепин, может быть связан с особенностью данной модели в связи с её травматичностью или прооксидантными свойствами используемых препаратов. Показано, что при остром введении препаратов реактивные метаболиты карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенитоина, фенобарбитала могут индуцировать АФК и способствовать гибели клеток нейронов [4–9]. В экспериментальных и клинических исследованиях вальпроевая кислота снижает активность супероксиддисмутазы, а карбамазепин – каталазы и супероксиддисмутазы [23–25]. Однако в клинических исследованиях монотерапия вальпроевой кислотой в течение 6 и 12 месяцев приводила к значительному снижению маркеров оксидативного стресса, в том числе продуктов перекисного окисления липидов, таких как МДА, и увеличению активности супероксиддисмутазы и каталазы [3].

Таким образом, максимальный электрошок вызывает увеличение концентрации ТБК-активных продуктов ПОЛ в плазме крови мышей. Вальпроевая кислота и карбамазепин не влияют на оксидативный стресс при воздействии МЭШ и концентрацию продуктов ПОЛ в условиях нормы, что свидетельствует об отсутствии антиоксидантного компонента у этих препаратов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Гайдуков Игорь Олегович*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: gaidukov01@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8056-4142>

к. б. н., с. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Gaydukov Igor O.*Corresponding author*

e-mail: gaidukov01@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8056-4142>

PhD Biological Sci., Senior researcher of laboratory psychopharmacology FSBI «Zakusov institute of pharmacology», Moscow, Russia

Литвинова Светлана Александровна

e-mail: sa_litvinova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-2334>

к. б. н., в. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Litvinova Svetlana A.

e-mail: sa_litvinova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-2334>

PhD Biological Sci., Leading researcher Laboratory of Psychopharmacology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Золотов Николай Николаевич

e-mail: zolotovnn@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3528-4659>

д. б. н., профессор, гл. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Zolotov Nikolay N.

e-mail: zolotovnn@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3528-4659>

Dr. Sci. Biological, professor, Chief researcher of laboratory psychopharmacology FSBI «Zakusov institute of pharmacology», Moscow, Russia

Котельникова Светлана Олеговна

e-mail: ailantha@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7083-5298>

к. б. н., с. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Kotelnikova Svetlana O.

e-mail: ailantha@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7083-5298>

PhD Biological Sci., Senior researcher, laboratory of psychopharmacology, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Воронина Татьяна Александровна

e-mail: voroninata38@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3566-6203>

SPIN-код: 5766-3452

д. м. н., профессор, руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Voronina Tatiana A.

e-mail: voroninata38@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3566-6203>

SPIN code: 5766-3452

Dr. Sci. (Med.), professor, Head Laboratory of psychopharmacology, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Aguiar CC, Almeida AB, Araújo PV, de Abreu RN, et al. Oxidative stress and epilepsy: literature review. *Oxid Med Cellr Longev*. 2012;2012:795259. DOI: 10.1155/2012/795259.
2. Ferriero DM. Protecting neurons. *Epilepsia*. 2005;46(7):45–51. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00302.x.
3. Beltrán-Sarmiento E, Arregoitia-Sarabia CK, Floriano-Sánchez E, et al. Effects of valproate monotherapy on the oxidant-antioxidant status in mexican epileptic children: a longitudinal study. *Oxid Med Cellr Longev*. 2018;2018:7954371. DOI: 10.1155/2018/7954371.
4. Yuksel A, Cengiz, M, Seven M, et al. Erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children with valproate and carbamazepine monotherapy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2000;11(1):73–81. DOI: 10.1515/jbcp.2000.11.1.73.
5. Vèrrotti, A, Basciani F, Trotta D, et al. Serum copper, zinc, selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in epileptic children before and after 1 year of sodium valproate and carbamazepine therapy. *Epilepsy Res*. 2002;48(1-2):71–75. DOI: 10.1016/s0920-1211(01)00322-9.
6. Liu CS, Wu HM, Kao SH, et al. Serum trace elements, glutathione, copper/zinc superoxide dismutase, and lipid peroxidation in epileptic patients with phenytoin or carbamazepine monotherapy. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21(1):62–64.
7. Aycicek A., Iscan A. The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative and antioxidative balance in epileptic children. *Eur Neurol*. 2007;57(2):65–69. DOI: 10.1159/000098053.
8. Higuchi S, Yano A, Takai S, et al. Metabolic activation and inflammation reactions involved in carbamazepine-induced liver injury. *Toxicol Sci*. 2012;130(1):4–16. DOI: 10.1093/toxsci/kfs222.
9. Lu W, Uetrecht JP. Peroxidase-mediated bioactivation of hydroxylated metabolites of carbamazepine and phenytoin. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(8):1624–1636. DOI: 10.1124/dmd.107.019554.
10. Brault S, Martinez-Bermudez AK, Marrache AM, et al. Selective Neuromicrovascular Endothelial Cell Death by 8-Iso-Prostaglandin F2: Possible Role in Ischemic Brain Injury. *Stroke*. 2003;34(3):776–782. DOI: 10.1161/01.STR.0000055763.76479.E6.
11. Cam Ha TT, Antis GG, G. Campbell T, et al. Seizures elevate gliovascular unit Ca²⁺ and cause sustained vasoconstriction. *JCI Insight*. 2020;5(19):e136469. DOI: 10.1172/jci.insight.136469.
12. Van Den Pol AN, Obrietan K., Belousov A. Glutamate hyperexcitability and seizure-like activity throughout the brain and spinal cord upon relief from chronic glutamate receptor blockade in culture. *Neuroscience*. 1996;74(3):653–674. DOI: 10.1016/0306-4522(96)00153-4.
13. Francisco JC, Hayley AM, Waldo C. Role of NMDA Receptor-Mediated Glutamatergic Signaling in Chronic and Acute Neuropathologies. *Neural Plast*. 2016;(2016):2701526. DOI: 10.1155/2016/2701526.
14. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem*. 1992;59(5):1609–1623. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1992.tb10990.x.
15. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford Univ. Press; 1999
16. Chen H, Song YS, Chan PH. Inhibition of NADPH oxidase is neuroprotective after ischemia-reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(7):1262–1272. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.47.
17. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem*. 1993;215(2):213–219. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1993.tb18025.x.
18. Kabuto H, Yokoi I, Ogawa N. Melatonin inhibits iron-induced epileptic discharges in rats by suppressing peroxidation. *Epilepsia*. 1998;39(3):237–243. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01367.x.
19. Abe K, Nakanishi K, Saito H. The anticonvulsive effect of glutathione in mice. *Biol Pharm Bull*. 1999;22(11):1177–1179. DOI: 10.1248/bpb.22.1177.
20. Rola R, Swiader M, Czuczwar SJ. Electroconvulsions elevate the levels of lipid peroxidation products in mice. *Pol J Pharmacol*. 2002;54(5):521–524.
21. Barichello T, Bonatto F, Agostinho FR, et al. Structure-related oxidative damage in rat brain after acute and chronic electroshock. *Neurochem Res*. 2004;29(9):1749–1753. DOI: 10.1023/b:nere.0000035811.06277.b3.
22. Nieoczym D, Albera E, Kankofer M, et al. Maximal electroshock induces changes in some markers of oxidative stress in mice. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008;115(1):19–25. DOI: 10.1007/s00702-007-0805-6.
23. Niketic V, Ristic S, Saicic ZS, et al. Activities of antioxidant enzymes and formation of the glutathione adduct of hemoglobin (Hb ASSG) in epileptic patients with long-term antiepileptic therapy. *Farmaco*. 1995;50(11):811–813.
24. El-Shenawy NS, Hamza RZ. Nephrotoxicity of sodium valproate and protective role of L-cysteine in rats at biochemical and histological levels. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2016;27(5):497–504. DOI: 10.1515/jbcp-2015-0106.
25. Arora T, Mehta AK, Sharma KK, et al. Effect of Carbamazepine and Lamotrigine on Cognitive Function and Oxidative Stress in Brain during Chemical Epileptogenesis in Rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009;106(5):372–377. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2009.00499.x.