

УДК 612.013+576.367]:616.853-091.8-092.18

П.А. Мотавкин, Ю.В. Дудина

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АПОПТОЗА ПРИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Ключевые слова: апоптоз, височная эпилепсия, нейроны головного мозга.

Эпилепсия — неврологическое заболевание, которое характеризуется повторяющимися, ничем не спровоцированными приступами. Экспериментальное моделирование эпилепсии и современные методы нейровизуализации показали, что приступы способствуют нейрональной смерти. Исследование погибших клеток в очагах эпилептиформной активности позволило обнаружить индукцию молекулярных механизмов апоптоза. В данном обзоре рассматривается роль апоптоза нейронов после эпилептиформных припадков. Суммированы данные о митохондриальном и рецепторном путях апоптоза после эпилептических приступов, об активации модуляторов нейрональной смерти — каспаз и протеинов семейства Bcl-2 — и их роли в эпилептогенезе.

Рост заболеваемости эпилепсией побудил экспертов Международной противосудорожной лиги разработать программу «Эпилепсия — из тени» (1998), направленную на изучение этого заболевания, оптимизацию медицинской помощи и социальную адаптацию пациентов с эпилепсией. Последнее десятилетие XX века ознаменовано важными достижениями в области нейронаук, благодаря которым современная эпилептология переживает бурный подъем [1, 2, 7, 8, 17, 29]. Однако многие аспекты патогенеза эпилептизации мозга все еще остаются дискуссионными.

Структура эпилептических синдромов характеризуется преобладанием парциальных припадков над первично-генерализованными. Более 70 % пациентов с фармакорезистентной эпилепсией — это лица с изменениями в височной доле [17, 29]. В эксперименте установлен факт гибели нейронов при длительных приступах и эпилептическом статусе [1, 10]. Утрата клеток аммонова рога обычно сочетается с повреждением структур лимбической системы, мозжечка и неокортекса [19].

Морфология апоптоза при височной эпилепсии

Данные последних лет определенно указывают на взаимосвязь выработки агрессивных форм кислорода с индукцией апоптотических реакций в структурах мозга при височной эпилепсии [15]. Пусковым механизмом повреждения нейроцитов при ишемии, сопровождающей эпилептический припадок, является перевозбуждение глутаматных рецепторов, которое реализуется посредством образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов. Оксиданты нарушают связи между компонентами клеточных мембран и цитоплазматических белков, что на фоне возрастающей гипервозбудимости нейронов усугубляет аноксию и энергетический дисбаланс клеток [3–6, 11, 13, 28].

Состояние эпилептического гипервозбуждения ведет к избыточной выработке оксида азота индуцибельными изоформами нитроксидсинтазы. Оксид азота и его производные окисляют тиольные группы белков митохондриальной мембраны, что сопровождается высвобождением в цитозоль апоптогенных факторов [4, 15]. Интенсификация свободнорадикального окисления липидов и окислительный стресс ведут к очаговому выпадению нейронов и диффузному разрежению нервных клеток преимущественно за счет ГАМК-иммунопозитивных элементов и пирамидных нейронов неокортекса на уровне афферентного входа [1, 2, 6, 30]. Кроме того, массивное поступление оксида азота в клетку парализует энергообмен, а гибель нейрона в этой ситуации наступает в результате одновременной и необратимой блокады анаэробного и митохондриального механизмов синтеза аденозинтрифосфата.

При исследовании височной коры человека с парциальной эпилепсией обнаружено, что основные изменения сосредоточены в корковом отделе слухового анализатора (поля T^i, T^s , по Светухиной, 1962), что соответствует поперечным височным извилинам Гешле. Наибольшая плотность поврежденных нейроцитов выявляется в слоях II, III, IV височной коры. Поражение нейронов подтверждается данными количественного анализа, выявляющими существенную редукцию клеток, связанную с их гибелью и отеком нейропиля.

Морфология апоптоза характеризуется уплотнением и уменьшением размера клетки и отграничением ее от окружающей ткани светлым ободком (рис. 1, а). Хроматин конденсируется около ядерной мембраны в виде крупных глыбок, полулуний или свободно располагается в цитоплазме. Отмечается также уплотнение цитоплазмы, которая становится более эозинофильной. При окрашивании срезов слуховой коры больных с височно-долевой эпилепсией толуидиновым синим выявляются темные сморщенные клетки с явлениями гиперхроматоза ядра и цитоплазмы. Ядра таких нейронов фрагментированы или сегментированы, по форме подковообразные, бобовидные или гантелевидные (рис. 1, б). Подобная картина отмечена нами в 47,3 % случаев [4, 5].

Пораженные нейроциты располагались отдельно на фоне относительно сохранных клеток либо формировали кластеры по 2–5 и более нейронов. На отдельных препаратах TUNEL-позитивные нейроны сплошь усеивали поле зрения, а апоптотический индекс достигал 35–40 % (рис. 2). Клеточная гибель путем апоптоза подтверждалась и данными электронной микроскопии (рис. 3).

¹ Мотавкин Павел Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии ВГМУ: тел.: 8 (4232) 45-34-18.

Механизмы апоптоза

Апоптоз направлен на элиминацию клеток с нарушениями дифференцировки и повреждениями генетического аппарата. Пути его реализации разнообразны, но в итоге сводятся к двум механизмам — рецепторно-плазмолеммному и митохондриальному [14, 17].

Рецепторно-плазмолеммный механизм апоптоза запускается при экспрессии на поверхности клеток специализированных рецепторов смерти (DR — Death Receptor) — суперсемейства фактора некроза опухоли- α (TNF α — Tumor necrosis factor- α), которое включает TNFR $_1$, Fas (CD95), DR $_4$ (TRAIL рецептор 1), DR $_5$ (TRAIL рецептор 2) [19]. Лигандами для DR выступают TNF α , Fas-L и TRAIL — TNF-рецептор-апоптоз-индуцирующий лиганд. Активация происходит при связывании лиганда с DR и олигомеризации последнего, что ведет к запуску каскада инициаторной каспазы-8.

Концепция митохондриального сигнального пути основана, прежде всего, на повышении проницаемости мембраны митохондрий для белков семейства Bcl-2 [12, 23]. Ключевая роль в индукции апоптоза принадлежит так называемым BH3-only-белкам: Bad, Bid, Bik, Bim, Noxa, Puma и др., которые содержат только один BH-домен — BH3 (от Bcl-2 homology) [12, 21]. В свою очередь антиапоптотическими свойствами обладают белки: собственно Bcl-2 и Bcl-xL [21]. Экспрессия белков BH3-only происходит при активации белка p53, который выступает сенсором повреждения ДНК. Повреждение митохондриальной мембраны и открытие пор размером 2,4–3 нм связывают с активацией проапоптотических факторов семейства Bcl-2, в частности с олигомеризацией Bax и Bid. Bax способен формировать поры в липидной мембране и в процессе конформационных изменений встраиваться в наружную мембрану митохондрий [11, 12, 21, 28].

Функция и про-, и антиапоптотических белков семейства Bcl-2 тесно связана с энергетическим статусом клетки, гомеостазом ионов Ca $^{2+}$, уровнем окислительного фосфорилирования и воздействием стрессорных факторов на эндоплазматический ретикулум [9, 13]. Повреждение транспортной функции последнего активирует факторы транскрипции и мембраноассоциированные сигнальные молекулы, что в итоге делает невозможным восстановление этой функции, истощает энергетические запасы и ведет к апоптозу. Активация рецепторов инозитол-(1,4,5)-трифосфата или блокада Ca $^{2+}$ -зависимой АТФазы стимулирует дальнейшие нарушения кальциевого гомеостаза и ведет к активации Ca $^{2+}$ -зависимых протеаз и апоптозу нейрона [9].

В результате цитохром С высвобождается из внутренней мембраны митохондрий, и его выход является триггером митохондриального пути апоптоза. Кроме того, через поры в мембране в цитозоль освобождается и Araf 1 (Apoptose protease activation factor 1) [28, 30]. При наличии достаточного количества аденозинтрифосфата Araf 1 и цитохром С образуют с прокаспазой-9 апоптосому, таким образом активируя инициаторную каспазу-9 [28] (рис. 4). В свою очередь иници-

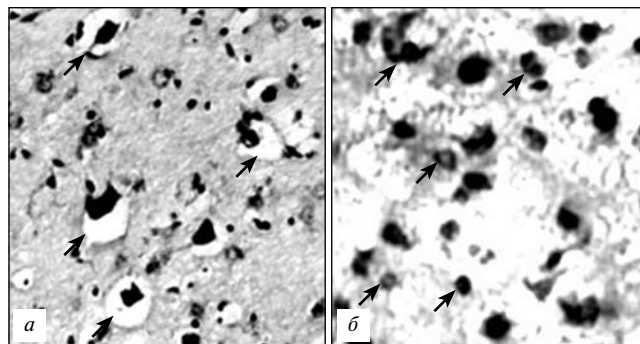


Рис. 1. Битемпоральная височная эпилепсия.

а — нейроны III слоя височной коры человека с морфологическими признаками апоптоза, стрелками указаны сморщенные темные клетки, отграниченные от окружающей ткани светлым ободком; *б* — морфологическая картина апоптоза в нейронах II слоя височной коры человека, стрелками указаны нейроны с сегментированными ядрами. *а* — окраска толуидиновым синим по методу Ниссля, масштаб — 50 мкм; *б* — окраска гематоксилином и эозином, масштаб — 25 мкм.

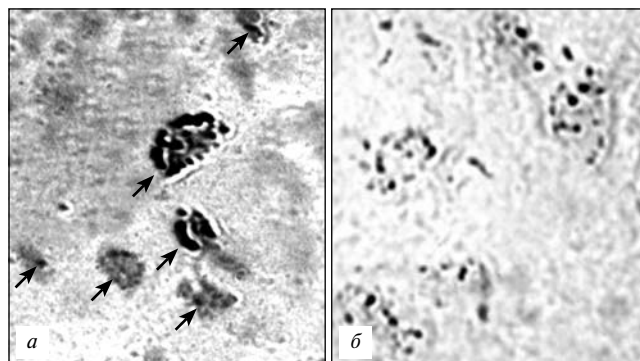


Рис. 2. Лимбическая височная эпилепсия.

TUNEL-позитивные нейроны III слоя височной коры человека. *а* — ядра одиночных апоптотических клеток расположены на фоне сохранных ядер нейроцитов (стрелками указаны ядра нейронов); *б* — кластер из апоптотических клеток. Пероксидазный метод *TUNEL*, ядра клеток докрашены метиловым зеленым по Браше; масштаб — 25 мкм.

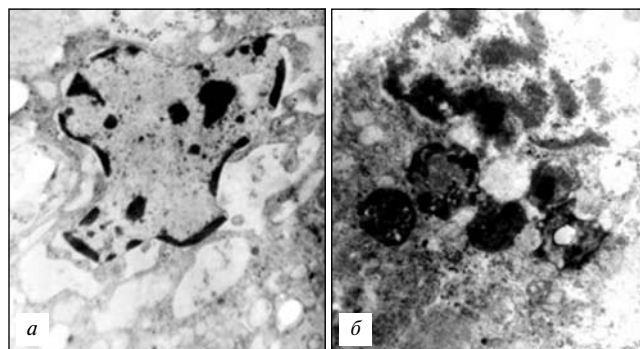


Рис. 3. Апоптоз нейрона височной коры человека с латеральной височной эпилепсией.

а — первая стадия апоптоза: маргинация ядерного хроматина; *б* — четвертая стадия апоптоза: остаточные тельца. Электроннограмма, $\times 12000$.

аторные каспазы 8 и 9 вызывают частичный протеолиз и активацию исполнительных каспаз, мишени которых сосредоточены преимущественно в ядре клетки [21]. Нарушение процессов репарации ДНК происходит в результате расщепления каспазой PARP (Poly-ADP-ribose-polymerase) ДНК-зависимой протеинкиназы. Активированная каспазой-3 нейтральная

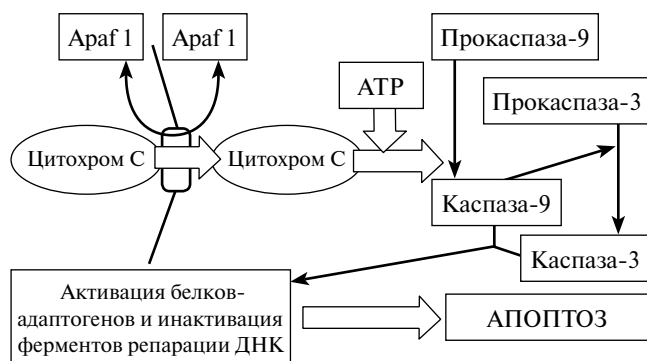


Рис. 4. Каскад активации апоптоза при участии цитохрома С.

эндонуклеаза CAD (Caspase-activated DNase) ответственна за разрывы ДНК в межнуклеосомных участках. Апоптотические клетки подвергаются фагоцитозу, которому способствует экспрессия на их поверхности специализированных молекул. В частности, такая роль отводится фосфатидилсерину [16, 21].

Активация путей апоптоза после эпилептических припадков

Механизм активации рецепторного пути апоптоза при эпилепсии не до конца ясен. В мозге конститутивно представлены сразу несколько DR, включая $TNFR_1$, Fas и DR_4 [19, 27]. Триггером для активации каспазы-8 после эпилептического припадка является формирование DISK (Death Inducing Signaling Complex) при соединении Fas и $TNFR_1$ с лигандами. Нейропротективный эффект при нейтрализации $TNFR_1$ антителами подтверждает роль рецепторного механизма апоптоза при эпилепсии [17].

При моделировании эпилепсии очевидна роль инициаторных каспаз 2 и 8 [18, 19]. Они конститутивно экспрессируются во взрослом мозге и постоянно обнаруживаются практически сразу после индукции судорожного припадка у крыс и мышей [19, 27]. Роль каспазы-10 в процессе эпилептизации нейронов и их гибели посредством апоптоза все еще дискутируется.

In vivo ингибирование каспазы-8 с использованием псевдосубстрата IETDfmk оказывает выраженный нейропротективный эффект на гиппокампальные нейроны при синдроме гипервозбудимости и снижает количество погибших клеток на 50% [17, 19]. Однако на моделях эксайтотоксичности, в которых лиганды рецепторов смерти были нейтрализованы антителами, нейропротективный эффект снижался, а при использовании трансгенных мышей, лишенных $TNFR_1$ показано усиление повреждения нейронов [27]. В данной ситуации, возможно, на первый план выходит апоптоз модулирующая роль цитокинов, которые могут выступать в роли как про-, так и антиапоптогенов [16].

Исследования показывают, что при височной эпилепсии преобладает рецепторный путь апоптоза. Активация каспазы-8 предшествует митохондриальной дисфункции и активации каскада каспазы-9 [17]. Кроме того, следующие факты подтверждают ведущую роль каскада каспазы-8 в эпилептогенезе:

- 1) ингибиторы каспазы-8 оказывают более выраженный нейропротективный эффект на гиппокампальные нейроны, чем ингибиторы каспазы-9 [19];
- 2) ингибиторы каспазы-8 препятствуют выходу цитохрома С и активации каспазы-9 [20];
- 3) ингибиторы каспазы-9 незначительно влияют на активность исполнительных каспаз-3, в то время как ингибиторы каспазы-8 редуцируют протеазную активность и каспазы-3, и каспазы-9 [19].

Тем не менее активация митохондриального пути апоптоза при эпилептизации мозга очевидна. Так, через 2 часа после начала припадка в наружной мембране митохондрий визуализируются кластеры из Вах-частиц [11], что совпадает с выходом цитохрома С [9, 21]. Кроме того, после индукции гипервозбудимости происходит кальпаинзависимое освобождение апоптоз-индуцирующего фактора. После приступа в гиппокампе крысы обнаруживаются комплексы цитохрома С и Apaf 1 [21, 30], что ведет к инициации каскада каспазы-9 и повышению ее протеолитической активности.

Активация каспаз при индукции судорожного синдрома

При эпилептическом повреждении мозга особое внимание привлекают исполнительные каспазы 3, 6 и 7. Группа Pitkanen обнаружила увеличение активности исполнительных каспаз 3 и 6 после индукции эпилептиформных припадков у экспериментальных животных [24, 25]. Активация каспазы-6 зарегистрирована в апикальных дендритах гиппокампальных пирамидных клеток у эпилептизированных крыс [25]. Пик активности исполнительных каспаз-3 приходится на 7-й день после индукции эпилептического припадка [24]. Следует отметить, что блокирование функциональной активности каспазы-3 в течение этого срока не играет критической роли в дальнейшей эпилептизации нейронов. Однако применение ингибитора каспазы-3 DEVDfmk до проведения эксперимента способствует снижению количества погибших клеток [18, 24, 25].

После эпилептических припадков индукция каспазы-3 наблюдается как в гиппокампе, так и в экстрагиппокампальных регионах мозга крыс [18, 20, 24]. Кроме того, активация каспазы-3 после судорожных приступов подтверждается деградацией ICAD (Inhibitor of Caspase-Activated DNase) и наличием продуктов распада спектрина [20]. Несмотря на то, что каспаза-3 имеет наибольшее количество субстратов, есть данные, что каспаза-6 также является одним из важнейших медиаторов нейрональной смерти. Показано, что уровень ее конститутивной экспрессии в мозге значительно выше, чем у каспаз 3 и 7 [19], а инъекция активированной каспазы-6 является более эффективным триггером апоптоза в нейронах мозга человека, чем каспаз 3 и 7 [25].

Экспрессия каспазы-7 во взрослом мозге в норме сохраняется на довольно низком уровне. После эпилептических припадков у крыс при интраамигдаларном подведении каината активация этой каспазы минимальна [17]. Однако ее экспрессия в обоих

гиппокампах и височной коре после эпилептических припадков указывает на возможную роль каспазы-7 в гибели клеток при эпилептогенезе [19].

Согласно исследованиям Henshall et al. (2000), Kondratyev и Gale (2004) и Narkilahti et al. (2003), подведение ингибитора каспазы-3 DEVDfmk оказывает выраженный протективный эффект на такие структуры мозга, как гиппокамп и кора височной доли. Однако следует обратить внимание на низкую специфичность данного ингибитора [18, 20, 24]. DEVDfmk может блокировать и кальпаинзависимый апоптоз [24]. Кроме того, DEVDfmk гораздо эффективнее блокирует каскад каспазы-7 [18].

Белки семейства Bcl-2 и их роль в гибели клеток при эпилепсии

Белки семейства Bcl-2, как и каспазы, участвуют в регуляции клеточной гибели при эпилептизации мозга. Поскольку большинство этих белков конститутивно экспрессируются в мозге, альтерация уровня экспрессии и/или их внутриклеточной локализации будет детерминировать активацию апоптоза.

Среди проапоптотических белков этого семейства наибольшее внимание привлекает Bax, экспрессия которого повышается в постприступном периоде [22]. Уровень экспрессии Bcl-x_s также претерпевает изменения, особенно на неэпилептической стороне при индукции припадка электрошоком. Среди BH3-only-белков отмечается неоднозначное изменение уровня наработки Bid, однако его конформация p15 постоянно активируется после эпилептического припадка [26]. Экспрессия Bim в постсудорожном периоде увеличивается, а Bad остается без изменений [17, 26, 27].

Greene et al. (2007) полагают, что BH3-only-белки могут стимулировать апоптоз посредством нейтрализации функции антиапоптотических Bcl-2-протеинов и наоборот. Особенный интерес вызывают изменения в схеме взаимодействия «белок–белок». При эпилептическом припадке происходит диссоциация Bad и его присоединение к антиапоптотическому белку Bcl-xL *in vivo* и *in vitro* [16]. Bim в норме находится в свободном состоянии, но после судорожного припадка активно взаимодействует с Bcl-w [19]. Функциональная инактивация антиапоптотического белка Bcl-2 показана после каинатиндуцированных припадков у крыс, где она коррелировала с уровнем окислительного фосфорилирования в клетке [21].

Ингибция кальциневрина, который способствует активации Bad, оказывает защитное действие на структуры гиппокампа при экспериментальном моделировании височной эпилепсии [19]. *In vitro* количество поврежденных клеток снижается при использовании антисенсорных олигонуклеотидов для Bim [27]. Использование гиперэкспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 для возможной терапии эпилептического повреждения является спорной, так как наряду с увеличением жизнеспособности нейронов в очаге гипервозбудимости он вызывает инверсию процесса нормального клеточного развития и дифференцировки.

Таблица

Модуляторы апоптоза в структурах височной доли головного мозга человека при височной эпилепсии

Модуляторы	Структура	Ген/протеин	Активность ¹
Проапоптотические	гиппокамп	Bax	ПА
	гиппокамп	Bax	ПА
	гиппокамп	Bim	СА
	гиппокамп	Bad	НД
	гиппокамп	Bid (p22)	НД
	неокортекс	каспаза-1	ПА
	неокортекс	каспаза-3	ПА
	неокортекс	Bax	НД
Антиапоптотические	гиппокамп	Bcl-2	СА
	неокортекс	Bcl-2	СА
	неокортекс	Bcl-xL	СА

¹ ПА – повышение активности, СА – снижение активности, НД – нет достоверных изменений по сравнению с контролем.

Апоптоз у пациентов с височной эпилепсией

Исследование гиппокампа и височной коры больных эпилепсией при хирургическом лечении показало изменение модуляторов апоптоза – и каспаз, и белков семейства Bcl-2 (табл.). Экспрессия прокаспазы-3 и ее активной формы зарегистрирована в височной коре и была достоверно выше, чем в контроле [18, 26]. Однако данных об изменении активности каспаз в гиппокампе при височной эпилепсии нет, что может свидетельствовать об активации апоптоза лишь при хронизации процесса. Поскольку экспериментальное моделирование эпилепсии показало снижение уровня альтерации мозга при использовании ингибиторов каспаз, мысль о том, что их активация может способствовать прогрессированию мозговой деструкции при рефрактерной эпилепсии, крайне соблазнительна. Однако данных, подтверждающих эту гипотезу, нет.

Эпилептогенез способствует нарушению экспрессии белков семейства Bcl-2 в мозге человека. Экспрессия Bax увеличивается в гиппокампальной формации, но не в неокортексе [18]. В гиппокампе человека унилатерально эпилептогенному очагу зарегистрирована активация Bid (p22) и Bad [19, 27]. Экспрессия Bim у больных височной эпилепсией достоверно ниже, чем в контроле [27]. Качественные и количественные измерения показали повышение уровня экспрессии Bcl-2 и Bcl-xL в височной коре человека [18]. С другой стороны, антиапоптотическая функция белков этого семейства может быть затруднена, например, при взаимодействии Bim и антиапоптотического Bcl-w. Такая конформация может быть интерпретирована как апоптозпромотирующая [27].

Заключение

В условиях дезингибиции принципиальных нейронов и при неконтролируемых процессах глутаматергической нейротрансмиссии отмечается гиперэкспрессия индуцибельной нитроксидсинтазы, что ведет к усиленной выработке оксида азота, окислительному стрессу и гибели нервных клеток. В очаге гипервозбудимости при височной эпилепсии у человека и эксперимен-

тальных животных зарегистрирована активация как митохондриального, так и рецепторного сигнальных путей апоптоза, среди которых второй явно преобладает. Морфологические и биохимические исследования неокортекса человека указывают на апоптоз как на активный процесс гибели клеток головного мозга при височной эпилепсии. Разбалансировка экспрессии и/или активации Bcl-2 способствуют прогрессированию эпилептической деструкции в очаге гипервозбудимости и промотируют запуск каспазного каскада при височной эпилепсии.

Литература

1. Дудина Ю.В. Состояние NADPH-диафоразы и кальций-связывающих белков в нейронах гиппокампальной формации крыс при экспериментальной эпилепсии, вызванной каинатом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т. 139, № 3. С. 287–290.
2. Дудина Ю.В. Клеточные и нейробиохимические механизмы коркового эпилептогенеза // Тихоокеанский медицинский журнал. 2005. № 4. С. 11–17.
3. Дудина Ю.В. Состояние супероксиддисмутазы в нейронах височной коры крыс при экспериментальной эпилепсии // Морфология. 2006. № 4. С. 47–48.
4. Дудина Ю.В., Мотавкин П.А. Роль оксида азота в эпилептогенезе // Дальневосточный медицинский журнал. — 2005. № 1. С. 109–112.
5. Дудина Ю.В., Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А. Состояние ГАМК-ергических интернейронов височной коры при экспериментальной эпилепсии // Эпилепсия: прил. к журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2006. № 1. С. 83–88.
6. Калиниченко С.Г., Дудина Ю.В., Дюйзен И.В., Мотавкин П.А. Индукция NO-синтазы и глияльного кислого фибриллярного белка в астроцитах височной коры крыс с аудиогенной эпилептиформной реакцией // Морфология. 2004. № 2. С. 68–73.
7. Калиниченко С.Г., Дудина Ю.В., Мотавкин П.А. Нейроглиеформные клетки: нейробиохимическая характеристика, пространственная организация и роль в тормозной системе новой коры // Цитология. 2006. Т. 48, № 6. С. 508–514.
8. Охотин В.Е., Калиниченко С.Г., Дудина Ю.В. NO-ергическая трансмиссия и NO как объемный нейромедиатор // Успехи физиол. наук. 2002. Т. 33, № 2. С. 41–55.
9. Светухина В.М. Височная кора // Арх. анатомии, гистологии, эмбриологии. 1962. Т. 42, № 2. С. 31.
10. Camandola S., Cutler G., Gary D.S. et al. Suppression of calcium release from inositol 1,4,5-triphosphate-sensitive stores mediates the anti-apoptotic function of nuclear factor-kB // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 23. P. 22287–22296.
11. Chen S., Kobayashi M., Honda Y. et al. Preferential neuron loss in the rat piriform cortex following pilocarpine-induced status epilepticus // Epilepsy Res. 2007. Vol. 74. P. 1–18.
12. Cheung E.C., McBride H.M., Slack R.S. Mitochondrial dynamics in the regulation of neuronal cell death // Apoptosis. 2007. Vol. 12. P. 979–992.
13. Culmsee C., Plesnila N. Targeting Bid to prevent programmed cell death in neurons // Biochem. Soc. Trans. 2006. Vol. 34, No. 6. P. 1334–1340.
14. Daniel N.N., Korsmeyer S.J. Cell death: critical control points // Cell. 2004. Vol. 116. P. 205–219.
15. Domeniconi M., Hempstead B.L., Chao M.V. Pro-NGF secreted by astrocytes promotes motor neuron cell death // Mol. Cell Neurosci. 2007. Vol. 34, No. 2. P. 271–279.
16. Estóvez A.G., Spear N., Manuel S.M. et al. Nitric oxide and superoxide contribute to motor neuron apoptosis induced by trophic factor deprivation // J. Neurosci. 1998. Vol. 18. P. 923–931.
17. Greene L.A., Liu D.X., Troy C.M., Biswas S.C. Cell cycle molecules define a pathway required for neuron death in development and disease // Biochim. Biophys. Acta. 2007. Vol. 1772, No. 4. P. 392–401.
18. Henshall D.C. Apoptosis signaling pathways in seizure-induced neuronal death and epilepsy // Biochem. Soc. Trans. 2007. Vol. 35. P. 421–423.
19. Henshall D.C., Chen J., Simon R.P. Involvement of caspase-3-like protease in the mechanism of cell death following focally evoked limbic seizures // Neurochem. 2000. Vol. 74. P. 1215–1223.
20. Henshall D.C., Simon R. Epilepsy and apoptosis pathways // J. of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2005. Vol. 25. P. 1557–1572.
21. Kikland R.A., Franklin J.L. Bax affects production of reactive oxygen by the mitochondria of non-apoptotic neurons // Exp. Neurol. 2007. Vol. 204. P. 458–461.
22. Kondratyev A., Gale K. Latency to onset of status epilepticus determines molecular mechanisms of seizure-induced cell death // Brain Res. Mol. Brain Res. 2004. Vol. 121. P. 86–94.
23. Lasso Pirot A., Fritz K.I., Ashraf Q.M. et al. Effects of severe hypocalcemia on expression of bax and bcl-2 proteins, DNA fragmentation, and membrane peroxidation products in cerebral cortical mitochondria of newborn piglets // Neuropathology. 2007. Vol. 91, No. 1. P. 20–27.
24. Liou A.K.F., Clark R.S., Henshall D.C. et al. To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: a review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways // Prog. Neurobiol. 2003. Vol. 69. P. 103–142.
25. Narkilahti S., Nissinen J., Pitkanen A. Administration of caspase 3 inhibitor during and after status epilepticus in rat: effect on neuronal damage and epileptogenesis // Neuropharmacology. 2003. Vol. 44. P. 1068–1088.
26. Schindler C.K., Pearson E.G., Bonner H.P. et al. Caspase-3 cleavage and nuclear localization of caspase-activated DNase in human temporal lobe epilepsy // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2006. Vol. 26. P. 583–589.
27. Shinoda S., Araki T., Lan J.Q. et al. Development of a model of seizure-induced hippocampal injury with features of programmed cell death in the BALB/c mouse // Neurosci. Res. — 2004. Vol. 76. P. 121–128.
28. Smith M.I., Deshmukh M. Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis requires bax for commitment and Apaf-1 for execution in primary neurons // Cell Death Differ. 2007. Vol. 14, No. 5. P. 1011–1019.
29. Spencer S. Epilepsy: clinical observations and novel mechanisms // Lancet Neurol. 2007. Vol. 6. P. 14–16.
30. Tejada S., Sureda A., Roca C. et al. Antioxidant response and oxidative damage in brain cortex after high dose of pilocarpine // Brain Res. 2007. Vol. 71. P. 372–375.

Поступила в редакцию 25.03.2008.

MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF APOPTOSIS IN CASE OF TEMPORAL LOBE EPILEPSY IN ADULTS AND ANIMALS

P.A. Motavkin, Yu.V. Dudina

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary — Epilepsy is a neurological disease characterized by recurrent and non-triggered seizures. Experimental simulation of epilepsy and modern neuroimaging methods are indicative of the fact that the attacks result in the death of neurons. Examining the dead cells in the focuses of epileptiform activities allows to visualize induction of molecular mechanisms of apoptosis. This overview considers the role of apoptosis during the post-epileptiform attacks, summarizes data about mitochondrial and receptor ways of apoptosis after the epileptic seizures and indicates the activation of modulators of neuronal cell death that are caspase and proteins of Bcl-2 family, and their role in epileptogenesis.

Key words: apoptosis, temporal lobe epilepsy, brain neurons.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 1, p. 8–12.