

КЕТОГЕННАЯ ДИЕТА ОКАЗЫВАЕТ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПОСРЕДСТВОМ ИНГИБИРОВАНИЯ ПУТИ NRF2-GPX4 ФЕРРОПТОЗА

Йнфей Зан¹, Синлей Янг², Гуангминг Су³,
Лиинг Жанг¹, Шу Шиангпинг¹

¹Педиатрическое отделение, Первая больница Харбинского медицинского университета, Харбин, Хэйлунцзян, 150001, Китайская Народная Республика;

²Отделение Центра экспериментальных животных, Первая больница Харбинского медицинского университета, Харбин, Хэйлунцзян, 150001, Китайская Народная Республика;

³Отделение лабораторной диагностики, Первая больница Харбинского медицинского университета, Харбин, Хэйлунцзян, 150001, Китайская Народная Республика

Ключевые слова: эпилепсия; дети; кетогенная диета; гиппокамп; ферроптоз

Актуальность. Эпилепсия — это патология головного мозга, характеризующаяся стойкими эпилептическими приступами и соответствующими нейробиологическими, когнитивными, социальными и психологическими последствиями. Заболевание характеризуется постоянными рецидивирующими приступами. Эпилепсия часто имеет осложнения, причем всегда длительные и хронические, пациенты часто подвергаются дискриминации в обществе. В результате эпилепсия наносит серьёзный ущерб здоровью и образу жизни пациентов. В настоящее время заболеваемость эпилепсией у детей продолжает расти, также как среди населения в целом. Кетогенная диета (КД) доказала свою эффективность в лечении рефрактерной эпилепсии и частота её применения при этой форме эпилепсии увеличивается. Однако механизмы влияния КД при лечении эпилепсии остаются ещё неясными. Дальнейшее понимание патогенеза эпилепсии и противоэпилептического механизма КД обеспечит новые идеи и стратегии профилактики и лечения эпилепсии.

Цель: определить влияние кетогенной диеты на ферроптоз гиппокампа и активацию фактора транскрипции (NRF2) на каинатной модели эпилептогенеза (КМЭ).

Материалы и методы. Влияние β -гидроксимасляной кислоты (β -ГМК) на ферроптоз и активность NRF2 оценивали *in vitro* на моделях ферроптоза HT22, индуцированных глутаминовой кислотой и эрастином. ML-385 и RSL3 были использованы для проверки ключевой роли пути NRF2-GPX4 в ингибировании ферроптоза кетогенной диетой.

Результаты. КД ослабляла каинатиндуцированную эпилепсию, повышала активность NRF2 и ингибировала ферроптоз (снижение активных форм кислорода и малонового диальдегида, повышение уровня глутатиона, активности супероксиддисмутазы, SLC7A11 и глутатионпероксидазы 4). *In vitro* β -ГМК также ингибировала ферроптоз клеток HT22, которые происходят из линий нейрональных клеток гиппокампа, и активировала NRF2. Лечение с NRF2 ингибитором ML385 или GPX4 ингибитором RSL3 устраняло способность β -гидроксипутирата ингибировать ферроптоз.

Заключение. Ферроптоз в гиппокампе является важным механизмом развития эпилепсии, а путь NRF2-GPX4 (глутатионпероксидаза 4) ингибируется при спонтанных рецидивирующих припадках. КД оказывает нейропротекторное и противоэпилептогенное действие путём ингибирования ферроптоза нейронов через путь NRF2-GPX4.