

Метаболические аспекты эпилепсии: перспективы исследования метаболома

Д.О. Сигалов¹, М.И. Карпова¹, А.Ф. Долинина^{1, 2}, А.И. Синицкий³

¹Кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454141 Челябинск, ул. Воровского, 64;

²ГАУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42А;

³кафедра биохимии им. Р.И. Лифшица ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454141 Челябинск, ул. Воровского, 64

Контакты: Даниил Олегович Сигалов i@dsigalov.ru

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний. Несмотря на наличие современных противосудорожных препаратов, примерно у 30 % пациентов не удается добиться контроля над пароксизмами, развивается фармакорезистентность, что приводит к снижению качества жизни, появлению социальных и профессиональных ограничений, а также стигматизации пациентов в обществе. Эпилепсия сопряжена с нарушением работы одной из наиболее метаболически активных систем организма – центральной нервной системы, при этом приступы могут быть как причиной, так и следствием метаболических расстройств. Метаболомика является новым, активно развивающимся научным направлением и перспективным инструментом для постгеномного исследования при помощи изучения биологических жидкостей. Изучение метаболома представляет собой анализ совокупности низкомолекулярных веществ (метаболитов) организма или биологического образца, включая различные вещества, такие как аминокислоты, органические кислоты, сахара, стероиды, нуклеотиды и липиды. В обзоре обобщены результаты исследований, касающихся роли метаболических нарушений в эпилептогенезе. Проведен анализ научных публикаций, посвященных оценке метаболомного профиля при эпилепсии, изучению его особенностей в зависимости от фенотипа заболевания, ответа на терапию. Вероятно, дальнейшие исследования метаболома позволят выделить новые биомаркеры, которые могут быть использованы в процессе диагностического поиска, в определении прогноза заболевания и персонализации терапии.

Ключевые слова: эпилепсия, метаболом, метаболизм головного мозга

Для цитирования: Сигалов Д.О., Карпова М.И., Долинина А.Ф., Синицкий А.И. Метаболические аспекты эпилепсии: перспективы исследования метаболома. Русский журнал детской неврологии 2025;20(1):25–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-1-25-31>

Metabolic aspects of epilepsy: prospects for metabolome research

D.O. Sigalov¹, M.I. Karpova¹, A.F. Dolinina^{1, 2}, A.I. Sinititskii³

¹Department of Nervous Diseases, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454141, Russia;

²Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42A Blukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

³Department of Biochemistry named after R.I. Lifshitz, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454141, Russia

Contacts: Daniil Olegovich Sigalov i@dsigalov.ru

Epilepsy is one of the most common neurological diseases. Despite the availability of modern antiepileptic drugs, up to 30 % of patients fail to achieve control over seizures and develop pharmacoresistancy, which leads to decrease in quality of life, social and professional limitations as well as their stigmatization in society. Epilepsy is closely connected with malfunction of one of the most metabolically active systems of our body – the central nervous system and seizures can be the cause of this metabolic failure as well as its consequence. Metabolomics is a new, rapidly developing scientific area and a promising tool for postgenomic research by studying biological fluids. The study of metabolome is the analysis

of the combination of low molecular weight substances (metabolites) of an organism or biological sample, including various substances such as aminoacids, organic acids, sugars, steroids, nucleotides and lipids. This review summarizes the results of studies concerning the role of metabolic disorders in epileptogenesis. The analysis of scientific publications devoted to the assessment of the metabolic profile in epilepsy, the study of its features depending on the phenotype of the disease, and the response to therapy. Probably, further studies of metabolism will allow us to identify new biomarkers that can be used in the process of diagnostic search, in determining the prognosis of the disease and personification of therapy.

Keywords: epilepsy, metabolome, brain metabolism

For citation: Sigalov D.O., Karpova M.I., Dolinina A.F., Sinitskii A.I. Metabolic aspects of epilepsy: prospects for metabolome research. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(1):25–31. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-1-25-31>

Эпилепсия как актуальная клиническая проблема

Эпилепсия является одним из самых частых и инвалидизирующих хронических неврологических заболеваний. Известно, что эпилепсией страдают около 65 млн людей по всей планете [11], а около 1 % населения всего мира нуждается в получении постоянной противосудорожной терапии [20]. Частота встречаемости эпилепсии меняется в зависимости от возраста. К возрастным группам с наиболее частым дебютом эпилепсии относятся дети первых лет жизни и лица старше 60 лет. Международная противоэпилептическая лига (International League Against Epilepsy, ILAE) в своем официальном сообщении предлагает диагностировать эпилепсию на основании какой-либо из следующих клинических характеристик:

- по крайней мере 2 неспровоцированных судорожных приступа, разделенные между собой интервалом не менее 24 ч;
- однократный неспровоцированный (или рефлекторный) эпилептический приступ в случае, если есть уверенность в возникновении повторного пароксизма в течение следующих 10 лет с вероятностью не менее 60 %;
- установление диагноза эпилептического синдрома [11].

В соответствии с данными ILAE можно выделить 6 основных этиологических факторов: структурные, генетические, иммунные, метаболические, инфекционные и неустановленные (эпилепсии неизвестной этиологии). В клинической практике наиболее часто встречаются эпилепсии структурной и генетической этиологии, особенно у пациентов с фармакорезистентным течением заболевания. Необходимо отметить, что выявление причины приступов является важнейшей задачей, поскольку во многом определяет тактику ведения пациента и выбор антиэпилептических препаратов (АЭП). При этом в большинстве ситуаций верификация структурной патологии мозга не вызывает значительных трудностей, поскольку проведение нейровизуализации облигатно для любого пациента

с впервые возникшим пароксизмальным состоянием. В то же время методы генетического тестирования не всегда доступны в силу организационных и экономических причин, интерпретация и использование полученных данных требуют специальных знаний. Все это нередко является причинами позднего выявления генетической этиологии эпилепсии [27].

Основу терапии эпилепсии составляют АЭП, однако примерно у 1/3 пациентов не удается добиться контроля над приступами, несмотря на назначение фармакотерапии [8]. Заболевание ложится тяжелым бременем на общество и системы здравоохранения по всему миру.

Трудности диагностики, лечения и прогнозирования течения эпилепсии в реальной клинической практике делают актуальным поиск новых биомаркеров, которые могли бы облегчать установление этиологии, прогнозирование течения заболевания, его потенциальной фармакорезистентности и коморбидности. Одним из перспективных инструментов поиска биомаркеров в настоящее время являются различные варианты метаболического профилирования.

Метаболические процессы и эпилептогенез

Головной мозг — крайне энергозависимая система, использующая до 20 % всей энергии организма для управления электрической активностью нейронов [33]. В качестве основного энергетического субстрата выступает глюкоза. Она транспортируется через гематоэнцефалический барьер в ткани головного мозга, где происходит ее метаболизм посредством гликолиза. В результате образуется аденозинтрифосфат — ключевое макроэргическое соединение. Нейроны, основной энергопотребитель, опираются на работу нейроглии, в частности астроцитов, для обеспечения энергетических процессов. Астроциты играют крайне важную роль в обеспечении энергетического гомеостаза посредством различных механизмов [3]. Они запасают глюкозу в форме гликогена, который используется в моменты высокой энергетической потребности при отсутствии доступа к глюкозе. Астроциты обеспе-

чивают потребность нейронов, поставляя им энергетические субстраты в форме лактата, пирувата, глутамата, глутамина, особенно в моменты высокой энергопотребности [16]. Взаимоотношения нейронов и астроцитов в настоящее время описываются теорией астроцитарно-нейронально-лактатного шаттла [29]. Астроциты потребляют глюкозу при помощи белков — транспортеров глюкозы, затем она подвергается процессу гликолиза, что ведет к производству пирувата, который в дальнейшем преобразуется в лактат. При помощи транспортеров монокарбоксилата лактат транспортируется в нейроны, где служит источником энергии либо нейромодулятором, особенно в моменты формирования синаптических связей [24]. В настоящее время известно, что астроциты больше задействованы в процессе гликолиза и выделяют метаболиты глюкозы, в частности лактат, в межклеточное пространство. Нейроны же в основном используют аэробный метаболизм, зачастую предпочитая в качестве источника энергии лактат глюкозе. Эти различия в метаболических путях также подтверждаются исследованиями, которые доказали различия в экспрессии генов, регулирующих метаболические процессы, между астроцитами и нейронами [22]. В астроцитах более выражена экспрессия генов, которые регулируют выработку ферментов, способствующих трансформации пирувата в лактат, тогда как нейроны продуцируют белки, ответственные за захват лактата и его транспорт в митохондрии. Исследования также показали важность градиента лактата для обеспечения эффективного транспорта лактата из астроцитов в нейроны [23].

Судороги характеризуются гипервозбудимостью и гиперсинхронизацией нейронов. Это может происходить вследствие разных причин (генетические факторы, органические повреждения головного мозга, влияние факторов внешней среды). Вне зависимости от этиологии появляется высокая энергетическая потребность во время генерации судорожной активности, необходимая для ее торможения, а после пароксизма — для обеспечения процессов репарации клеток. Эти факты указывают на то, что повторяющиеся судорожные состояния облигатно изменяют энергетические процессы в клетках головного мозга. Развиваются повреждения, вызванные глутаматом и свободными радикалами, нейровоспаление, нарушение клеточного гомеостаза. Однако необходимо учитывать, что врожденные дефекты клеточного метаболизма, связанные с мутациями генов, кодирующих белки митохондрий или ферменты, участвующие в основных биохимических процессах, могут сами по себе быть причиной судорожной активности. В любом случае судорожная активность характеризуется патологическим кругом метаболических нарушений и эксайтотоксического повреждения головного мозга, что еще больше влияет

на механизмы, генерирующие патологическую возбудимость и приводящие к нестабильности нейрональных сетей [26]. Таким образом, можно сделать вывод, что метаболические нарушения могут являться как следствием, так и причиной судорог, а их изменения, отражающиеся в изменениях конкретных метаболитов, могут рассматриваться как биомаркер для оценки активности мозга и служить индикатором различных стадий эпилептического процесса.

В момент пароксизма повышается потребление глюкозы для обеспечения возросшей энергетической потребности, что ведет к преимущественному образованию лактата. Уровень гликолиза повышается во время судорог и снижается в интериктальный период — это изменения, которые лежат в основе наблюдаемого иктального гиперметаболизма и интериктального гипометаболизма. Данные сдвиги могут быть отражены в виде лабораторных показателей и считаются одним из отличительных метаболических признаков эпилепсии. С. Guvenc и соавт. (2018) [15] исследовали метаболическую активность разных участков головного мозга методом позитронно-эмиссионной томографии с окраской при помощи 2-фтор-[¹⁸F]-2-дезоксид-глюкозы. Было установлено, что разные участки головного мозга находились как в состоянии гипометаболизма (височная и затылочная доли), так и в состоянии гиперметаболизма (височная доля, таламус, мозжечок). Это может указывать на то, что вне зависимости от типа изменения метаболических процессов они могут при этом влиять на процесс нейротрансмиссии. Смещение процессов в сторону гликолиза в аэробных условиях во время судорог также сопровождается продукцией лактата, что напоминает феномен Варбурга в раковых клетках [6]. Так, в исследовании R.S. Alqurashi и соавт. (2021) [1] на моделях мышей с мезиальной височной эпилепсией с анализом мРНК, белков и метаболитов гиппокампа авторы выявили повышение аэробного гликолиза в эпилептогенном гиппокампе в сочетании с увеличением активности сигнального пути Wnt, 5-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы и пути mTOR. Повышение метаболизма глюкозы в иктальном периоде может быть способом активации пластических процессов головного мозга, таких как глиоз, нейрогенез и аксональный рост. Глюкоза не только является субстратом для создания аденозинтрифосфата, но также играет роль метаболического прекурсора для ряда нейромедиаторов (ацетилхолин, глутамат, гамма-аминомасляная кислота, D-серин, глицин и аспартат) [9]. Изменения в метаболитах, обеспечивающих энергетические процессы, таких как глюкоза, нейромедиаторы и нейромодуляторы, вероятно, приводят к пластическим изменениям в головном мозге. Как было указано ранее, важным следствием увеличения потребления гликогена и глюкозы в икталь-

ном периоде является образование лактата из пирувата под действием лактатдегидрогеназы. Образование лактата во время судорог может усиливать патологическую активность. Это подтверждается данными о том, что ингибиторы лактатдегидрогеназы могут оказывать противосудорожное действие [30]. При ингибировании лактатдегидрогеназы, вероятно, происходит изменение процессов гликолиза, что уменьшает доступность NAD^+ и усиливает окислительный метаболизм пирувата в митохондриях. Есть также данные, указывающие на нарушения работы ферментов митохондрий, которые задействованы в цикле трикарбоновых кислот, под действием судорожной активности [32]. Таким образом, в последние годы помимо классического подхода к судорогам и моделям судорог, при котором основной фокус внимания направлен на работу ионных каналов и рецепторы на поверхности нейронов, в процессе изучения эпилепсии и поиска новых подходов к ее лечению была отмечена значительная роль метаболических процессов [2]. Также стоит отметить потерю актуальности сложившегося в эпилептологии «нейроцентричного» подхода. Нейроглия в целом и астроциты в частности могут иметь не меньшее значение в формировании патологической активности, приводящей к судорожным приступам, поскольку они неразрывно соединены метаболическими связями с нейронами в процессе энергетического обеспечения головного мозга как единой системы.

Метаболическое профилирование при эпилепсии

Метабомика — эффективный инструмент для постгеномного исследования при помощи изучения биологических жидкостей [18]. Термины «метаболизм» и «метабомика» начали широко использоваться только в течение последних 20 лет, несмотря на то что химическое профилирование биологических образцов при помощи хроматографии было доступно начиная с конца 1940-х годов [35]. Технические достижения в 1970-х годах в области автоматических анализаторов, хроматографии и масс-спектрометрии значительно расширили аналитические возможности предшествующих методов, позволив осуществлять быстрое определение большого количества химических веществ в биологическом образце. В настоящее время наблюдается еще один технологический скачок в использовании метода, обусловленный появлением в научном арсенале огромных вычислительных мощностей, которые позволяют анализировать, сравнивать и создавать на основе полученной информации при помощи машинного обучения недоступные ранее прогнозы. При изучении биологических жидкостей используются различные аналитические техники разделения и детекции, такие как газовая хроматография, жид-

костная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией и ядерной магнитно-резонансной спектроскопией.

Метаболизм состоит из совокупности всех малых химических молекул организма или биологического образца и включает различные вещества, такие как аминокислоты, органические кислоты, сахара, стероиды, нуклеотиды и липиды. Метаболиты — это небольшие молекулы, которые химически трансформируются в процессе метаболизма и, таким образом, могут служить показателем клеточного функционирования. В отличие от генов и протеинов, функция которых связана с эпигенетической регуляцией и посттрансляционной модификацией соответственно, метаболиты служат прямым отражением биохимической активности. Поэтому их можно напрямую связать с фенотипом заболевания [28]. В настоящее время метаболомические исследования уже успешно применяются в изучении различных неврологических заболеваний [4, 18, 21].

В связи с относительной «молодостью» метода и значительным расширением его возможностей лишь в последние годы в настоящее время только небольшое количество метаболомических исследований было посвящено изучению проблемы эпилептогенеза и эпилепсии [17].

Учитывая, что эпилепсия является прямым следствием работы одной из наиболее метаболически активных и энергопотребляющих тканей человеческого организма — центральной нервной системы, исследования метаболома представляют собой крайне перспективный инструмент для понимания механизмов эпилептогенеза и выявления маркеров процесса, которые можно было бы имплементировать в практическую деятельность врача.

К настоящему времени это направление исследований начинает активно развиваться, уже можно выделить ряд работ, посвященных данной теме. Стоит отметить, что проводимые исследования посвящены разным аспектам изучения эпилепсии, от изучения метаболомических изменений у пациентов с конкретными формами эпилепсии до фармакорезистентности. Так, Y. Zhu и соавт. (2017) [36] использовали 2-фтор-[^{18}F]-2-дезоксид-D-глюкозу в сочетании с позитронно-эмиссионной, компьютерной и магнитно-резонансной томографией для выявления связи между нарушенным метаболизмом глюкозы и тяжестью судорожных приступов. В выборке из 100 пациентов детского возраста с фармакорезистентной эпилепсией использовалось статистическое параметрическое картирование для оценки индекса абсолютной симметрии. Этот индекс напрямую указывает на время возникновения судорог. У пациентов, включенных в данное исследование, имевших в течение месяца судорожные приступы, были выявлены изменения метаболической активности

головного мозга, в отличие от пациентов, не испытывавших судорог в течение того же периода времени. Также индекс абсолютной симметрии был ниже во второй группе. Эти данные указывают на существование связи между изменениями метаболической активности головного мозга и тяжестью эпилептического процесса. Результаты исследования T. Govil-Dalela и соавт. (2018) [13] также указывают на связь между нарушением метаболизма и фармакорезистентностью эпилепсии. Исследование 41 снимка позитронно-эмиссионной томографии пациентов детского возраста позволило авторам сделать вывод о связи гипометаболизма в головном мозге с повышенным риском фармакорезистентности и задержки развития у детей. Это исследование интересно тем, что, как правило, эпилепсия ассоциируется с усилением метаболизма, тогда как полученные данные позволяют сделать вывод, что изменения метаболизма в сторону его снижения также могут оказывать значимое влияние на эпилептический процесс. В работе A.B. Godoi и соавт. (2022) [12] также получены данные, указывающие на то, что гипометаболизм связан с фармакорезистентностью у пациентов с мезиальным височным склерозом. У 20 пациентов, у которых отмечалась резистентность к терапии (из 28 обследованных пациентов), уровни метаболитов, измеренные при помощи протонного магнитного резонанса, были значительно более высокими по сравнению с пациентами-респондерами. Отмечалось повышение уровней гидроксибутирата, изолейцина, пролина и липопротеинов при понижении уровней глюкозы и полиненасыщенных жирных кислот. Из представленных данных можно сделать вывод о том, что усиление аминокислотного обмена сопряжено с нарушением биоэнергетических реакций. Изолейцин, липопротеины и β -гидроксибутират участвуют в регуляции потребления глюкозы, обеспечивая альтернативные пути продукции макроэргических соединений. Проллин же необходим для производства глутамата, обладающего возбуждающим действием на центральную нервную систему и способного увеличить частоту судорожных приступов. S. Heischmann и соавт. (2016) [19] исследовали метаболитом гиппокампа и плазмы крови на моделях крыс с мезиальной височной эпилепсией на разных этапах эпилептогенеза. Авторами было обнаружено, что развитие заболевания имело связь с изменениями метаболизма витамина D₃, который важен для функционирования митохондрий, окислительно-восстановительных процессов и модуляции иммунитета. Также были выявлены сдвиги в уровнях липидов, аденозина, цитруллина, желчных кислот и стероидов. H.L. Guo и соавт. (2023) [14] провели одноцентровое ретроспективное когортное исследование с использованием образцов плазмы у детей, получавших монотерапию вальпроатами или комбинированную терапию, в которой одним из препаратов

был вальпроат. В исследовании использовали жидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией для анализа показателей у 90 пациентов с целью установить связь между метаболическим и липидным профилем фармакорезистентных пациентов. Были выявлены повышенные уровни липидов и глюкозы, а также снижение уровней полиненасыщенных жирных кислот, цитрата и L-тироксина. Эти результаты, однако, противоречат результатам другого исследования, проведенного F. Murgia и соавт. (2017) [25]. В данном исследовании 70 взрослых пациентов разделили на 3 группы: 1) здоровые ($n = 35$); 2) пациенты с эпилепсией ($n = 18$); 3) пациенты с фармакорезистентной эпилепсией ($n = 17$). При фармакорезистентной эпилепсии было выявлено снижение уровней глюкозы и лактата и повышение уровня кетонных тел (β -гидроксибутирата и ацетоацетата). Стоит отметить, что потребление энергии при этом все равно было выше, поскольку кетонные тела, вовлекаясь в общие пути катаболизма через цикл Кребса, повышают продукцию аденозинтрифосфата, обеспечивающего нейроны энергией. Примечательна работа L. Boguszewicz и соавт. (2019) [5], где центральной гипотезой было наличие при эпилепсии «уникальной химической подписи (сигнатуры)», возникающей вследствие естественных процессов и метаболических процессов в головном мозге. В исследовании принимали участие 48 пациентов, разделенных на 2 группы: пациенты с установленным диагнозом эпилепсии ($n = 28$) и контрольная группа ($n = 20$). В свою очередь, группа пациентов с эпилепсией была разделена на 2 подгруппы: пациенты с пароксизмами ($n = 12$) и пациенты с достигнутым контролем над приступами. У всех пациентов с установленным диагнозом эпилепсии определяли концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови (она была в пределах фармакокинетического диапазона), у всех из них были сохранены функции печени и почек, в том числе отмечались нормальные уровни трансаминаз. Все дети, включенные в исследование, не имели очаговой неврологической симптоматики, задержки развития или хронических заболеваний. Полученные данные показали, что пациенты с эпилепсией имели повышенные уровни N-ацетилглутамата, лактата, креатина, глицина и липидов, тогда как уровни цитрата и холина были снижены по сравнению с контрольной группой. Были выявлены значимые метаболомические различия между детьми с резистентной эпилепсией и контрольными пациентами без эпилепсии в возрасте 2–48 мес. Данное исследование показывает, что метаболомические различия есть не только у здоровых людей и пациентов с эпилепсией, но также между группами пациентов с различным течением заболевания. Большое количество исследований концентрировалось на обмене жир-

ных кислот, однако исследование Т.Н. Saleem и соавт. (2019) [31] указывает на связь между фармакорезистентной эпилепсией и метаболизмом аминокислот. В исследовании оценивали аминокислотный профиль плазмы крови у здоровых и пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Было выявлено повышение уровня таких аминокислот, как глутамат, аргинин, глицин, фенилаланин, лейцин и гамма-аминомасляная кислота. У пациентов с фармакорезистентной эпилепсией также наблюдалось снижение уровней гистидина, изолейцина, лизина, треонина и таурина. По данным авторов, пациенты с повышенным профилем аминокислот с разветвленной боковой цепью более склонны к фармакорезистентному течению эпилепсии.

Несколько исследований показали, что изменение уровня системных провоспалительных нейромедиаторов может служить маркером фармакорезистентной эпилепсии. Так, например, в работе О. Ethemoglu и соавт. (2018) [10] оценивали уровни оксидантов и интерлейкинов у пациентов с эпилепсией ($n = 59$). Наблюдались повышение уровня провоспалительных маркеров, увеличение ферментной активности оксидантов. Это позволяет предположить, что нарушение метаболизма медиаторов воспаления можно связать с нейровоспалением, оксидативным стрессом и ускорением перехода эпилепсии в фармакорезистентное течение. J. Choi и соавт. (2009) [7] также наблюдали повышение уровней провоспалительных хемокинов CCL2, CCL3, CCL4 и CCL11, интерлейкинов 6, 8 и 1 β , что позволило связать нейровоспаление

с фармакорезистентностью. Т.В. Sokolova и соавт. (2022) [34] измеряли уровни фактора некроза опухоли, интерлейкинов 4 и 7 в образцах крови (эти белки активируют путь апоптоза в области гиппокампа, височной доле), а также оценивали апоптоз олигодендроцитов, потеря которых была зафиксирована у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

Обобщение результатов исследований метаболизма при эпилепсии свидетельствует о формировании нового подхода к пониманию процессов, играющих роль в возникновении и развитии заболевания. При этом следует признать, что данная проблема изучена пока недостаточно, особенно применительно к педиатрической группе пациентов.

Заключение

Таким образом, изучение роли метаболических процессов в эпилептогенезе является актуальным научным направлением. Анализ метаболизма открывает новые возможности для оценки биохимических механизмов, связанных с развитием эпилепсии, ее этиологическими факторами и формированием клинического фенотипа, в том числе фармакорезистентности. Вероятно, дальнейшие исследования позволят выделить новые биомаркеры, которые могут быть использованы в процессе диагностического поиска, в определении прогноза заболевания и персонификации терапии, а в перспективе и найдут применение в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alqurashi R.S., Yee A.S., Malone T. et al. A Warburg-like metabolic program coordinates Wnt, AMPK, and mTOR signaling pathways in epileptogenesis. *PLoS One* 2021;16(8):e0252282. DOI: 10.1371/journal.pone.0252282
- Banerji R., Huynh C., Figueroa F. et al. Enhancing glucose metabolism via gluconeogenesis is therapeutic in a zebrafish model of Dravet syndrome. *Brain Commun* 2021;3(1):fcab004. DOI: 10.1093/braincomms/fcab004
- Belanger M., Allaman I., Magistretti P.J. Brain energy metabolism: Focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab* 2011;14(6):724–38. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.08.016
- Bogdanov M., Matson W.R., Wang L. et al. Metabolomic profiling to develop blood biomarkers for Parkinson's disease. *Brain* 2008;131(Pt 2):389–96. DOI: 10.1093/brain/awn304
- Boguszewicz Ł., Jamroz E., Ciszek M. et al. NMR-based metabolomics in pediatric drug resistant epilepsy – preliminary results. *Sci Rep* 2019;9(1):15035. DOI: 10.1038/s41598-019-51337-z
- Boison D., Yegutkin G.G. Adenosine metabolism: Emerging concepts for cancer therapy. *Cancer Cell* 2019;36(6):582–96. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.10.007
- Choi J., Nordli Jr D.R., Alden T.D. et al. Cellular injury and neuroinflammation in children with chronic intractable epilepsy. *J Neuroinflammation* 2009;6:38. DOI: 10.1186/1742-2094-6-38
- Dalic L., Cook M.J. Managing drug-resistant epilepsy: Challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:2605–16. DOI: 10.2147/NDT.S84852
- Dienel G.A. Brain glucose metabolism: Integration of energetics with function. *Physiol Rev* 2019;99:949–1045. DOI: 10.1152/physrev.00062.2017
- Ethemoglu O., Ay H., Koyuncu I. et al. Comparison of cytokines and prooxidants/antioxidants markers among adults with refractory versus well-controlled epilepsy: A cross-sectional study. *Seizure* 2018;60:105–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.06.009
- Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475–82. DOI: 10.1111/epi.12550
- Godoi A.B., do Canto A.M., Donatti A. et al. Circulating metabolites as biomarkers of disease in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Metabolites* 2022;12(5):446. DOI: 10.3390/metabo12050446
- Govil-Dalela T., Kumar A., Behen M.E. et al. Evolution of lobar abnormalities of cerebral glucose metabolism in 41 children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2018;59(7):1307–15. DOI: 10.1111/epi.14404
- Guo H.L., Wang W.J., Dong N. et al. Integrating metabolomics and lipidomics revealed a decrease in plasma fatty acids but

- an increase in triglycerides in children with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia Open* 2023;8(2):466–78. DOI: 10.1002/epi4.12712
15. Güvenç C., Dupont P., den Stock J.V. et al. Correlation of neuropsychological and metabolic changes after epilepsy surgery in patients with left mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *EJNMMI Res* 2018;8(1):31. DOI: 10.1186/s13550-018-0385-5
 16. Hall C.N., Klein-Flugge M.C., Howarth C. et al. Oxidative phosphorylation, not glycolysis, powers presynaptic and postsynaptic mechanisms underlying brain information processing. *J Neurosci* 2012;32:8940–51. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0026-12.2012
 17. Hasegawa T., Sumita M., Horitani Y. et al. Gas chromatography-mass spectrometry-based metabolic profiling of cerebrospinal fluid from epileptic dogs. *J Vet Med Sci* 2014;76(4):517–22. DOI: 10.1292/jvms.13-0520
 18. Hassan-Smith G., Wallace G.R., Douglas M.R. et al. The role of metabolomics in neurological disease. *J Neuroimmunol* 2012;248(1–2):48–52. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2012.01.009
 19. Heischmann S., Quinn K., Cruickshank-Quinn C. et al. Exploratory metabolomics profiling in the kainic acid rat model reveals depletion of 25-hydroxyvitamin D₃ during epileptogenesis. *Sci Rep* 2016;6:31424. DOI: 10.1038/srep31424
 20. Hauser W.A., Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 1):8–12. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01443.x
 21. Kaddurah-Daouk R., Kristal B.S., Weinshilboum R.M. Metabolomics: A global biochemical approach to drug response and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:653–83. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094715
 22. Lovatt D., Sonnewald U., Waagepetersen H.S. et al. The transcriptome and metabolic gene signature of protoplasmic astrocytes in the adult murine cortex. *J Neurosci* 2007;27(45):12255–66. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3404-07.2007
 23. Machler P., Wyss M.T., Elsayed M. et al. *In vivo* evidence for a lactate gradient from astrocytes to neurons. *Cell Metab* 2016;23(1):94–102. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.10.010
 24. Magistretti P.J., Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat Rev Neurosci* 2018;19(4):235–49. DOI: 10.1038/nrn.2018.19
 25. Murgia F., Muroni A., Puligheddu M. et al. Metabolomics as a tool for the characterization of drug-resistant epilepsy. *Front Neurol* 2017;8:459. DOI: 10.3389/fneur.2017.00459
 26. Pan J.W., Williamson A., Cavus I. et al. Neurometabolism in human epilepsy. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 3):31–41. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01508.x
 27. Papadopoulou M.T., Muccioli L., Bisulli F. et al. Accessibility, availability and common practices regarding genetic testing for epilepsy across Europe: A survey of the European Reference Network EpiCARE. *Epilepsia Open* 2024;9(3):996–1006. DOI: 10.1002/epi4.12930
 28. Patti G., Yanes O., Siuzdak G. Innovation: Metabolomics – the apogee of the omic trilogy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012;13(4):263–9. DOI: 10.1038/nrm3314
 29. Pellerin L., Magistretti P.J. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: A mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(22):10625–9. DOI: 10.1073/pnas.91.22.10625
 30. Sada N., Lee S., Katsu T. et al. Epilepsy treatment. Targeting LDH enzymes with a stiripentol analog to treat epilepsy. *Science* 2015;347(6228):1362–7. DOI: 10.1126/science.aaa1299
 31. Saleem T.H., Nassar A.Y., El-Tallawy H.N. et al. Role of plasma amino acids profiles in pathogenesis and prediction of severity in patients with drug resistant epilepsy. *Egypt J Hosp Med* 2019;77(1):4681–7. DOI: 10.21608/ejhm.2019.45934
 32. Smeland O.B., Hadera M.G., McDonald T.S. et al. Brain mitochondrial metabolic dysfunction and glutamate level reduction in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:1090–7. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.54
 33. Sokoloff L., Reivich M., Kennedy C. et al. The [14C] deoxyglucose method for the Measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977;28(5):897–916. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1977.tb10649.x
 34. Sokolova T.V., Zabrodskaya Y.M., Litovchenko A.V. et al. Relationship between neuroglial apoptosis and neuroinflammation in the epileptic focus of the brain and in the blood of patients with drug-resistant epilepsy. *Int J Mol Sci* 2022;23(20):12561. DOI: 10.3390/ijms232012561
 35. Williams R.J. *Biochemical Individuality, The Basis for the Genetotropic Concept*. Austin: University of Texas Press, 1956. 214 p.
 36. Zhu Y., Feng J., Wu S. et al. Glucose metabolic profile by visual assessment combined with statistical parametric mapping analysis in pediatric patients with epilepsy. *J Nucl Med* 2017;58(8):1293–9. DOI: 10.2967/jnumed.116.187492

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.О. Сигалов / D.O. Sigalov: <https://orcid.org/0000-0002-5463-707X>
 М.И. Карпова / M.I. Karpova: <https://orcid.org/0000-0002-7653-3677>
 А.И. Сеницкий / A.I. Sinitskii: <https://orcid.org/0000-0001-5687-3976>
 А.Ф. Долинина / A.F. Dolinina: <https://orcid.org/0009-0000-4587-5087>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 22.01.2022. **Принята к публикации:** 22.02.2025. **Опубликована онлайн:** 20.04.2025.
Article submitted: 22.01.2022. **Accepted for publication:** 22.02.2025. **Published online:** 20.04.2025.