



Нейропротекция и метаболизм: роль адипокинов в патогенезе и терапии эпилепсии

А.Р. Галимов¹✉, Ч.Т. Ле², А.М. Абдурагимов³, В.Ю. Усов², А.А. Михеева³, А.Ю. Нестерёнок³, А.Е. Польшаев³, Ю.И. Беляева⁴, А.Р. Чамбель-Пашаева⁵, А.Д. Конева⁵, С.Ю. Луценко⁵, М.Г. Мкртчян⁶, А.А. Масляникова⁷, Н.А. Офлиди⁷

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

² ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет», Псков, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;

⁶ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

✉ galimovajrat457@gmail.com

Аннотация

Эпилепсия остается одним из наиболее распространенных и социально значимых хронических неврологических заболеваний, требующих поиска новых терапевтических подходов. В последние годы все больше внимание уделяется роли адипокинов – биологически активных веществ, синтезируемых жировой тканью, – в патогенезе эпилепсии. Такие адипокины, как лептин, апелин, адипонектин, висфатин и васпин, проявляют нейропротективные, противовоспалительные и метаболические регулирующие свойства. Экспериментальные модели показали их способность снижать уровни провоспалительных цитокинов, подавлять окислительный стресс, стабилизировать нейронную активность и оказывать влияние на проницаемость гематоэнцефалического барьера. Кроме того, кетогенная диета, как немедикаментозный метод терапии фармакорезистентной эпилепсии, также изменяет уровни определенных адипокинов, что подтверждает их участие в регуляции судорожной активности. Несмотря на накопленные данные, требуется проведение дополнительных клинических и доклинических исследований для более полного понимания механизмов действия адипокинов и их терапевтического потенциала. Включение этих молекул в схемы лечения может способствовать разработке новых персонализированных стратегий для контроля эпилепсии и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: адипокины, эпилепсия, лептин, адипонектин, апелин, васпин, висфатин, химерин, судороги, эпилептический приступ.

Для цитирования: Галимов А.Р., Ле Ч.Т., Абдурагимов А.М., Усов В.Ю., Михеева А.А., Нестерёнок А.Ю., Польшаев А.Е., Беляева Ю.И., Чамбель-Пашаева А.Р., Конева А.Д., Луценко С.Ю., Мкртчян М.Г., Масляникова А.А., Офлиди Н.А. Нейропротекция и метаболизм: роль адипокинов в патогенезе и терапии эпилепсии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 94–100. DOI: 10.47407/kr2025.6.06.00p4529

Neuroprotection and metabolism: the role of adipokines in the pathogenesis and therapy of epilepsy

Ayrat R. Galimov¹✉, Chi Tai Le², Abduragim M. Abduragimov³, Vladislav Yu. Usov², Anastasia A. Mikheeva³, Alexey Yu. Nesterenok³, Alexander E. Polysaev³, Yulia I. Belyaeva⁴, Ayshe R. Chambel-Pashaeva⁵, Anastasia D. Koneva⁵, Svetlana Yu. Lutsenko⁵, Meri G. Mkrтчян⁶, Anastasia A. Maslyanikova⁷, Nikolai A. Ofliidi⁷

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

² Pskov State University, Pskov, Russia;

³ Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵ Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

⁶ Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

⁷ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

✉ galimovajrat457@gmail.com

Abstract

Epilepsy remains one of the most widespread and socially significant chronic neurological diseases requiring the search for new therapeutic approaches. In recent years, more and more attention has been paid to the role of adipokines, biologically active substances synthesized by adipose tissue, in the pathogenesis of epilepsy. Adipokines such as leptin, apelin, adiponectin, visfatin, and vaspin exhibit neuroprotective, anti-inflammatory, and metabolically regulating properties. Experimental models have shown their ability to reduce levels of pro-inflammatory cytokines, suppress oxidative stress, stabilize neuronal activity, and influence the permeability of the blood-brain barrier. In addition, the ketogenic diet, as a non-drug treatment for pharmacoresistant epilepsy, also changes the levels of certain adipokines, which confirms their involvement in the regulation of seizure activity. Despite the accumulated data, additional clinical and preclinical studies are required to better understand the mechanisms of action of adipokines and their therapeutic potential. The inclusion of these molecules in treatment regimens may contribute to the development of new personalized strategies to control epilepsy and improve patients' quality of life.

Keywords: adipokines, epilepsy, leptin, adiponectin, apelin, vasin, visfatin, chimerin, seizures, epileptic seizure.

For citation: Galimov A.R., Le Ch.T., Abduragimov A.M., Usov V.Yu., Mikheeva A.A., Nesterenok A.Yu., Polysaev A.E., Belyaeva Yu.I., Chamber-Pashaeva A.R., Koneva A.D., Lutsenko S.Yu., Mkrtychyan M.G., Maslyanikova A.A., Ofliidi N.A. Neuroprotection and metabolism: the role of adipokines in the pathogenesis and therapy of epilepsy. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 94–100 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.06.00p4529

Введение

Эпилепсия – хроническое заболевание, затрагивающее около 65 млн человек по всему миру и представляющее серьезную проблему для здравоохранения [1]. У пациентов с эпилепсией риск преждевременной смерти в три раза выше, чем у здоровых людей. Международная Противозаболевающая Лига (ILAE) классифицирует эпилепсию по типу припадков, эпилептиформным расстройствам и синдромам [2]. Заболеваемость составляет 61,4 случая на 100 тыс. человек, при этом в странах с низким доходом она значительно выше [3].

Патогенез эпилепсии связан с дисбалансом между возбуждающими (например, глутаматом) и тормозящими (например, гамма-аминомасляной кислотой) медиаторами, что повышает нейрональную возбудимость. Развитию заболевания могут способствовать гипоксия, окислительный стресс и генетические нарушения, влияющие на эпигенетическое состояние ДНК и проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [4].

В последние годы внимание исследователей привлекают адипокины – сигнальные белки жировой ткани, такие как лептин и резистин, которые регулируют метаболизм и участвуют в нейровоспалении и нейропластичности, влияя на патофизиологию эпилепсии [5].

Цель – обобщить современные литературные данные, посвященные роли адипокинов в патогенезе эпилепсии, а также оценить возможность их использования в качестве мишеней для таргетной терапии эпилепсии.

Материал и методы

Проведен поиск публикаций в электронной базе данных PubMed/MEDLINE и поисковой системе Google Scholar. Стратегия поиска включала следующие ключевые слова и их сочетания на русском и английском языках: «адипокины», «эпилепсия», «лептин», «адипонектин», «апелин», «васпин», «резистин», «висфатин», «химерин», «судороги», «эпилептический приступ», «припадки», «жировая ткань»; adipokines, epilepsy, leptin, adiponectin, apelin, vaspin, visfatin, chimerin, seizures, epileptic seizures, seizures, Resistin, adipose tissue. Поиск выполнялся среди исследований, опубликованных до октября 2024 г.

В результате поиска по ключевым словам в общей сложности обнаружено 16 759 научных статей. После фильтрации, включающей ограничение только научными статьями на английском и русском языках, установление временного диапазона с 2000 по 2024 г. и удаление дубликатов, для дальнейшего анализа отобрано 12 781 статей. На следующем этапе проанализированы названия и аннотации отобранных статей, в результате чего было исключено 11 297 статей. Полные тексты оставшихся 1484 статей были тщательно проверены для обеспечения качества и актуальности научной литературы, включенной в процесс отбора. На более

позднем этапе каждое исследование подверглось детальной оценке.

Полнотекстовые версии статей оценивались на предмет соответствия следующим критериям включения:

- работа опубликована на английском или русском языках;
 - работа опубликована в рецензируемом научном издании;
 - работа представляет собой обзор литературы, экспериментальное или клиническое исследование, содержащее указанные ключевые слова;
 - работа затрагивает аспекты влияния адипокинов на эпилепсию;
 - в работе описывается жировая ткань и адипокины.
- После процедуры отбора в обзор включены 50 статей.

Результаты и обсуждение

Жировая ткань рассматривается как активный метаболический и эндокринный орган, участвующий в регуляции энергетического баланса и множестве физиологических функций [6]. Она представлена двумя основными типами: белой (WAT), накапливающей энергию, и бурой (BAT), обеспечивающей термогенез. Также выделяют бежевую жировую ткань (BeAT), обладающую промежуточными функциями [7].

WAT подразделяется на подкожную и висцеральную жировую ткань, при этом последняя ассоциируется с повышенным риском метаболических и сердечно-сосудистых нарушений. Жировая ткань синтезирует адипокины – сигнальные молекулы, действующие паракринно и аутокринно, регулирующие воспалительные процессы, метаболизм глюкокортикоидов и половых стероидов [8].

Свыше 600 адипокинов воздействуют на различные органы, включая центральную нервную систему (ЦНС), через рецепторы, локализованные в гипоталамусе, печени и скелетных мышцах, влияя на питание, обмен веществ и нейровоспаление [9].

Лептин – цитокиноподобный адипокин, синтезируемый в белой жировой ткани, играет ключевую роль в регуляции аппетита и энергетического обмена [10]. Рецепторы лептина широко представлены в гиппокампе и участвуют в регуляции нейровоспаления, пластичности и нейротрофической активности. Из всех изоформ его рецепторов только изоформа-b обладает способностью эффективно передавать сигналы в клетки [11].

Адипонектин, секретируемый зрелыми адипоцитами, оказывает противовоспалительное и антиатерогенное действие. Его рецепторы (AdipoR1, AdipoR2 и T-кадгерин) экспрессируются в различных отделах головного мозга, включая гиппокамп и гипоталамус, и влияют на нейрогенез и синаптическую передачу [12].

Апелин – пептид, активирующий рецептор APJ, связанный с G-белком. Он экспрессируется в ЦНС, сердце, почках и других органах. Апелин-13, одна из его активных форм, обладает нейропротекторными свойствами,

участвует в регуляции иммунного ответа и может влиять на проницаемость ГЭБ [13].

Васпин (серпин А12) впервые обнаружен в висцеральной жировой ткани. Он обладает противовоспалительной и антиапоптотической активностью, регулирует метаболизм через аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (АМРК) и может подавлять экспрессию провоспалительных цитокинов, одновременно повышая уровень адипонектина [14].

Висфатин, секретируемый висцеральным жиром, проявляет инсулиномиметическую активность, участвует в метаболизме никотинамида и регуляции воспаления. Он активируется под действием интерлейкина (ИЛ)-1 β , фактора некроза опухоли (ФНО)- α и ИЛ-6, усиливая воспалительные реакции [15], и играет роль в энергетическом обмене, развитии лимфоцитов и сосудистой функции [16].

Химерин, участвующий в иммуномодуляции, активирует рецепторы GPR1, CCRL2 и CMKLR1 в ЦНС [17]. Он индуцируется провоспалительными сигналами и способствует миграции иммунных клеток в очаги воспаления, что делает его потенциальным медиатором нейровоспалительных состояний [18].

Взаимодействие адипокинов с ГЭБ. ГЭБ представляет собой важную структурную единицу, разделяющую систему кровообращения и ЦНС. Взаимодействия адипокинов с ГЭБ можно классифицировать на три типа [19]:

- в физиологических условиях некоторые адипокины, такие как лептин и ФНО- α , могут пересекать ГЭБ различными механизмами и воздействовать на ЦНС;
- адипокины могут активировать рецепторы эндотелиальных клеток, что приводит к модуляции проницаемости ГЭБ.
- при воспалительных условиях ГЭБ становится проницаемым и может допускать увеличение прохождения адипокинов в ЦНС, что приводит к усилению окислительного стресса и нейродегенерации.

Кроме того, адипокины имеют взаимосвязь с нейровоспалением, которое является важным патогенетическим звеном различных неврологических заболеваний. Изменения в уровне адипокинов в ликворе ассоциируются с инсультами и другими патологиями ЦНС, подчеркивая их потенциал в качестве биомаркеров и прогностических инструментов. Изучение адипокинов также имеет значение в контексте психических расстройств, таких как депрессия и тревога, а также в процессе иммуномодуляции, что может повлиять на формирование рассеянного склероза [20].

Роль адипокинов в патогенезе эпилепсии

Кальций-активируемые калиевые каналы играют важную роль в патогенезе эпилепсии посредством контроля открытия потенциал-управляемых Ca²⁺ каналов (ВК-каналы) с использованием механизма отрицательной обратной связи. Исследования показывают, что действие лептина зависит от активации как КАТФ-каналов, так и ВК-каналов. В то время как ингибиторы КАТФ-каналов оказывают минимальное влияние на снижающее действие лептина на уровень кальция, ингибиторы ВК-каналов блокируют этот эффект. Таким образом, лептин активирует ВК-каналы, что, в свою очередь, снижает эпилептиформную активность [21].

Рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (англ. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR) вовлечены как в гиперсинхронию, так и в быструю синаптическую активацию в патофизиологии эпилепсии. Лептин ингибирует синаптические усиленные реакции через активацию пути JAK/PI3K, что указывает на его потенциальную противосудорожную роль. Через путь JAK/PI3K лептин активирует антиапоптотический фактор Bcl-2, что способствует уменьшению апоптоза нейронов [22].

Экспериментальное исследование на крысах, проведенное В. Oztas и соавт., выявило важные взаимосвязи между воспалением, врожденной иммунной системой и окислительным стрессом в контексте развития эпилепсии. Результаты показали, что инъекция лептина не только обладает противосудорожными свойствами, но и снижает уровень медиаторов воспаления, что подчеркивает его значительное противовоспалительное действие при эпилепсии [23].

Что касается окислительного стресса, терапия лептином привела к снижению уровня малонового диальдегида в сыворотке крови и повышению уровня глутатиона, что указывает на его потенциальный положительный эффект в борьбе с окислительным повреждением, связанным с эпилепсией [23].

Лептин инициирует путь MAPK/ERK (англ. mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase) и усиливает экспрессию SOCS3 (англ. suppressor of cytokine signaling 3) с помощью фактора транскрипции CREB (англ. cAMP response element-binding protein), что способствует синаптогенезу в нейронах гиппокампа. Эти механизмы подчеркивают многофункциональную роль лептина в нейропатологии и его потенциал как терапевтического агента для лечения эпилепсии и других неврологических расстройств.

J.J. Lynch и соавт. провели эксперимент, в котором использовались самцы мышей C57BL/6Jrj, и оценивалась реакция на агонисты глутаматных рецепторов (AMPA, NMDA, глутамат и каинат) после предварительного введения лептина в дозах 10, 1 и 0,1 мг/кг. Результаты показали, что лептин демонстрирует дозозависимое противосудорожное действие (при дозах 0,1, 1 и 10 мг/кг) в сочетании с активаторами NMDA- и каинат-глутаматных рецепторов. Лептин не оказывал явных судорожных эффектов ни с глутаматом, ни с AMPA, но проявлял дозозависимую проконвульсантную активность (снижение латентности до первого появления различных признаков, связанных с судорогами, и увеличение процента животных, проявляющих такие признаки) как с NMDA, так и с каинатом. Проконвульсантные эффекты лептина, наблюдаемые в ходе исследования, указывают на то, что следует проявлять осторожность при назначении лептина лицам, которые могут быть склонны к судорогам [24]. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для более глубокого понимания механизмов действия лептина и его потенциальной роли в терапии эпилепсии.

Исследования показали, что противосудорожный эффект кетогенной диеты (КД) связан с изменениями в метаболизме, которые активируют несколько калиевых каналов. Увеличение уровня лептина в сыворотке крови, вызванное КД, может привести к повышению его уровня в головном мозге [25]. Эти данные предполагают, что лептин, регулирующий энергетический гомеостаз нейронов или глии, а также другие процессы, связанные со сложными клеточными и метаболическими воздействиями КД, может способствовать ее противозлептическим свойствам.

Кетоновые тела и метаболические изменения, связанные со снижением окисления глюкозы, оказывают разнонаправленное противосудорожное и нейропротекторное действие, снижая внутриклеточные уровни активных форм кислорода (АФК) и клеточный метаболический стресс, что приводит к улучшению снабжения нейронов. Противосудорожное действие КД также зависит от активации АТФ-чувствительных калиевых каналов, что происходит за счет повышения активности Na^+/K^+ -насоса, накопления аденозина, снижения уровня тирозинкиназы B, эпигенетических изменений и контроля гормональных процессов и иммунного ответа [26].

Другие нейроромоны, такие как нейропептид Y, кортизол и галанин, также могут способствовать противосудорожному эффекту КД и снижению массы тела, однако диета не изменяет уровень их мРНК в мозге. Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения в нейроромонах, вызванные КД, связаны с энергетическим гомеостазом и могут помочь понять механизмы, лежащие в основе противосудорожных эффектов КД [26].

M. Durakoglugil и соавт. продемонстрировали, что повышенный уровень лептина в крови снижает возбудимость нейронов, что указывает на долговременную депрессию (англ. long term depression, LTD) возбуждающей синаптической передачи. Этот эффект не зависел от MAP-киназы и был опосредован активностью PI3-киназы (англ. phosphoinositide 3-kinase) и протеинфосфатазы [27]. Если устойчиво повышенный уровень лептина действительно оказывает противосудорожное действие, то хронический дефицит лептина может привести к судорогам, что подчеркивает важность лептина в регуляции нейронной возбудимости.

E. Erbayat-Altay и соавт. исследовали чувствительность мышей с дефицитом лептина (ob/ob) и мышей дикого типа (англ. wild type, WT) к эпилепсии, вызванной антагонистом гамма-аминомасляной кислоты пентилентетразолом (англ. pentylenetetrazole, PTZ). Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что хронический дефицит лептина способствует повышению возбудимости мозга. Мыши ob/ob оказались более склонными к генерализованным клоническим и клонико-тоническим судорогам, что указывает на то, что хронический дефицит лептина может способствовать повышенной возбудимости всего мозга [28]. Это может быть связано со снижением активности BK-каналов и подавлением AMPAR под воздействием лептина.

L. Xu и соавт. исследовали противосудорожные свойства лептина на животной модели фокальных некор-

тикальных судорог, вызванных 4-аминопиридином (англ. 4-aminopyridine, 4AP). Их результаты показали, что интраназальное введение лептина снижало генерализованные судороги, вызванные PTZ, при этом уровень лептина в головном мозге увеличивался. Исследование также выявило, что лептин подавляет передачу сигналов JAK и PI3K, блокируя произвольную синаптическую передачу в гиппокампе через рецепторы лептина [29].

L.J. Shanley и соавт. представили сопоставимые результаты, сообщая, что концентрация 50 нМ лептина снижает уровень возбуждающих постсинаптических потенциалов в области CA1, опосредованных AMPAR, на 20%. Однако авторы не рассматривали эффекты более низких концентраций лептина. Согласно этим данным, можно предположить, что лептин имеет узкий спектр действия в качестве противосудорожного средства, который включает блокирование синаптической передачи, опосредованной AMPAR [30].

Кроме того, другие механизмы действия лептина, такие как индукция LTD [28], активация BK-каналов и КАТФ-каналов, могут способствовать его противосудорожной способности при применении больших доз [29].

O. Neuzil и соавт. сообщили о различиях в уровнях лептина, галанина, нейропептида Y и грелина у детей с эпилепсией, получавших вальпроаты [31]. K. Audin и соавт. установили, что вальпроат приводит к увеличению массы тела и существенному повышению уровней лептина, грелина, нейропептида Y, галанина и индекса массы тела (ИМТ) после 18 мес терапии вальпроевой кислотой (ВПК), в отличие от контрольной группы [32].

Хотя противосудорожные свойства лептина хорошо известны, в нескольких исследованиях также сообщалось о его просудорожной активности. L.J. Shanley и соавт. [30] рассматривали нервно-возбуждающий эффект лептина на срезах мозга крыс и культурах клеток гиппокампа, наблюдая, что лептин повышал внутриклеточный уровень кальция и синаптическую передачу через NMDA-рецепторы при концентрациях 10 и 50 нМ соответственно. Однако при этом он оказывал незначительное ингибирующее действие на возбуждающие постсинаптические потенциалы, опосредованные AMPA-рецепторами.

M. Ayyildiz и соавт. исследовали дозозависимое действие лептина на эпилепсию, вызванную пенициллином, у крыс. Авторы установили, что высокая доза (1 мкг) инъекционно вводимого лептина повышала частоту судорожных припадков, вызванных пенициллином, тогда как доза лептина 10 мкг не оказывала существенного влияния на количество и продолжительность приступов [33].

Фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) является основным регулятором ангиогенеза, проницаемости эндотелия и выживаемости эндотелиальных клеток. В модели височной эпилепсии (англ. temporal lobe epilepsy, TLE) на крысах были зафиксированы сверхэкспрессия VEGF и повреждение ГЭБ после эпилептического статуса, что вело к прогрессирующему увеличению васкуляриза-

ции. К. Mahadev и соавт. сообщили, что адипонектин снижает индуцированную VEGF продукцию АФК в эндотелиальных клетках [34]. Также предварительная обработка адипонектином уменьшила вызванный каиновой кислотой всплеск эндотелиальной синтазы оксида азота (англ. endothelial nitric oxide synthase, eNOS) в гиппокампе CA3, что позволяет предположить, что снижение eNOS может усиливать протективные эффекты адипонектина на функцию ГЭБ.

Другое исследование продемонстрировало противовоспалительное действие адипонектина, показав, что он ингибирует активацию каскада ядерного фактора каппа В (англ. nuclear factor kappa B, NF-κB). Адипонектин подавляет негативное воздействие воспалительных цитокинов на эндотелиальные клетки и снижает окислительный стресс, вызванный окисленными липопротеинами низкой плотности. Он также активирует AMPK, который защищает гиппокамп от эксайтотоксичности. Результаты показали, что адипонектин и AICAR (активатор AMPK) защищают нейроны гиппокампа от эксайтотоксического апоптоза посредством активации AMPK [35].

В доклиническом исследовании, проведенном E. Lee и соавт., изучена связь между метаболическим синдромом и судорогами с использованием WT мышей C57BL/6J и мышей с дефицитом адипонектина (ADP-KO). Животным вводили каиновую кислоту и исследовали влияние наличия или отсутствия метаболического синдрома на судорожную активность [36]. Мыши ADP-KO продемонстрировали повышенную чувствительность к судорожной активности, вызванной каиновой кислотой, по сравнению с WT мышами, что позволяет предположить, что метаболический синдром, вызванный дефицитом адипонектина, приводит к более длительной и интенсивной судорожной активности. Судороги могут приводить к глиозу, нейродегенерации и реорганизации нейронов [36], что указывает на то, что ухудшение интенсивности судорог может быть связано с более выраженным повреждением головного мозга.

J.R. Chen и соавт. провели проспективное перекрестное исследование, чтобы сравнить концентрацию адипонектина, лептина, висфатина и ИЛ-6 в сыворотке крови у детей с фебрильными судорогами, детей с лихорадкой без судорог и здоровых детей. У детей с фебрильными судорогами были значительно более высокие уровни адипонектина по сравнению с детьми с лихорадкой без судорог и здоровыми детьми [37]. Однако в другом исследовании, проведенном A.S. Güven и соавт., уровень адипонектина у детей с фебрильными судорогами статистически не отличался от уровня у детей с лихорадкой без судорог [38].

Для оценки уровней адипоцитокинов была проведена проспективная перекрестная экспериментальная работа, которая позволила предположить их роль в патогенезе фебрильных судорог. К.А. Lehtimäki и соавт. сообщили, что повышение уровня провоспалительных медиаторов в мозге снижает порог возникновения отдельных приступов, что подтверждает теорию о том, что нейровоспаление может способствовать развитию судорожного припадка в развивающемся мозге [39]. У детей из группы с фебрильными судоро-

гами и с лихорадкой без судорог наблюдались значительно более высокие концентрации адипонектина и ИЛ-6 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, в то время как у детей с фебрильными судорогами были значительно более низкие уровни лептина в сыворотке крови по сравнению с контролем и группой без судорог. Полученные данные подтверждают, что определенные адипокины, такие как лептин и ИЛ-6, могут быть вовлечены в развитие фебрильных судорог у детей [39].

R. Greco и соавт. исследовали уровни адипонектина, лептина и грелина у пациентов с эпилепсией до и после 2-летней терапии ВПК, чтобы лучше понять патофизиологию ожирения, вызванного ВПК [40]. Авторы также изучили взаимосвязь между ежедневной дозировкой ВПК, уровнями в сыворотке крови и концентрацией белка. У пациентов с ожирением, получавших лечение ВПК, через 2 года наблюдался значительно более высокий уровень лептина и инсулина в сыворотке крови, в то время как уровни грелина и адипонектина были значительно снижены по сравнению с пациентами, которые не набирали вес. Это может быть связано с тем, что жировые клетки секретируют адипонектин, который, вероятно, снижается из-за увеличения WAT при ожирении посредством механизма ингибирования обратной связи [40].

E.C. Toscano и соавт. провели предварительное перекрестное исследование для оценки уровней адипоцитокинов, таких как лептин, адипонектин и резистин. У пациентов с TLE наблюдалось снижение концентрации адипонектина и резистина в плазме крови, что позволяет предположить, что адипокины могут играть определенную роль в патогенезе TLE и слабовыраженном воспалении [41].

Основными патофизиологическими механизмами, играющими роль в патогенезе неврологических расстройств, таких как эпилепсия, являются нейровоспаление и окислительный стресс. Исследования показывают, что апелин обладает противовоспалительным действием. В частности, было установлено, что апелин-13 ингибирует активацию инфламмосомы NLRP3 (англ. NLR family pyrin domain containing 3) и высвобождение провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО-α. Апелин-13 также снижает выраженность повреждения головного мозга, активируя сигнальные пути AMPK/GSK-3β (англ. AMP-activated protein kinase activation and glycogen synthase kinase-3β), что приводит к увеличению экспрессии антиоксидантных ферментов, регулируемых Nrf2 (англ. NF-E2-related factor 2). Кроме того, апелин-13 уменьшает нейровоспаление, стимулируя сигнальный путь BDNF-TrkB (англ. brain-derived neurotrophic factor-tropomyosin receptor kinase B), а также подавляет активацию NF-κB и экспрессию p-STAT3 (англ. phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3) [42].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что апелин может оказывать протективное действие на нейроны во время судорог, контролируя экспрессию белков, ассоциированных с апоптозом, блокируя путь mGluR1 (англ. metabotropic glutamate receptor 1) и повышая уровни фосфорилированного АКГ (p-AKT) [42]. В исследованиях

in vitro нейропротекторный эффект апелина-13 сравнивали с нейротоксическим действием PTZ в первичных культурах кортикальной глии и нервных клеток крыс. Апельин в концентрации 10 мкм оказывал нейропротекторное действие при PTZ-индуцированной клеточной токсичности [43]. Этот нейропротекторный эффект апелина-13 был обусловлен его кальцийблокирующими, антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами [43].

PTZ-индуцированная гибель нейрональных клеток приводит к выработке АФК, истощению митохондриальной деполяризации и увеличению уровня внутриклеточного Ca^{2+} [43]. Одновременное применение апелина-13 предотвращает образование АФК, стабилизирует митохондриальный потенциал и значительно снижает внутриклеточное накопление Ca^{2+} , вызванное PTZ. Кроме того, PTZ вызывает стимуляцию каспазы-3, что приводит к гибели нервных клеток и нейродегенерации в нейронах поля СА1 гиппокампа крыс [43]. PTZ также увеличивает количество каспазы-3-позитивных клеток, в то время как апелин может предотвращать стимуляцию каспазы-3 и апоптоз [43].

Проведенные исследования выявили связь между активацией микроглии, воспалением и судорожным порогом, что совместно повышает тяжесть приступов при эпилепсии. Путь COX/PGE играет значительную роль в этих процессах [44]. Т.Р. Kalantaripour и соавт. отметили, что апелин-13 проявляет протективные эффекты благодаря своим кальцийблокирующим, антиоксидантным, антиапоптотическим и противовоспалительным свойствам в отношении токсичности, вызванной PTZ [43, 45]. Авторы также обнаружили, что апелин-13 увеличивал судорожный порог, что указывает на его противоэпилептическую активность. Для оценки взаимосвязи между рецепторами APJ и μ -опиоидными рецепторами при противосудорожной активности апелина-13, авторы вводили F13A и налоксон одновременно с апелином-13. Результаты показали, что F13A значительно снижал профилактический эффект апелина-13 в отношении задержки PTZ-индуцированных приступов, в то время как налоксон не оказал значительного влияния на противоэпилептический эффект препарата. Кроме того, PTZ увеличивал экспрессию рецептора APJ, которая снижалась при применении апелина-13 [43, 45].

Предварительная обработка апелином-13 приводит к значительному снижению количества активированных астроцитов, что уменьшалось при использовании F13A. Астроциты, составляющие значительную часть глии в ЦНС, также участвуют в патогенезе неврологических заболеваний. PTZ активирует астроциты в коре головного мозга крыс, и это влияние ингибируется апелином-13, подчеркивая его противоэпилептическое и протективное действие [45].

Дополнительно исследования, проведенные X. Zhang и соавт. [46], показали экспрессию апелина в области гиппокампа и окружающих областях у пациентов с TLE. Аналогично у крыс, которым вводили литий-пилокарпин, была обнаружена экспрессия апелина в гиппокампе и окружающей коре головного мозга. Уровень апелина в мозге человека и крысы значительно возрас-

тал после судорог. Таким образом, экзогенное введение апелина может оказаться эффективным для регенерации нейронов после эпилептического приступа или при нейродегенеративных заболеваниях, поскольку эндогенного апелина может быть недостаточно для поддержания процесса выживания нейронов. В обеих моделях (человеческой и крысиной) большинство апелин-позитивных клеток локализовалось в основном вместе с нейронами, а не с глиальными клетками [46].

Уровень васпина повышен у пациентов с эпилепсией, включая тех, кто получает терапию вальпроевой кислотой, хотя статистическая значимость этого повышения в отдельных исследованиях отсутствует [47, 48]. Васпин проявляет противовоспалительные и антиапоптотические свойства, что позволяет рассматривать его как потенциального нейропротектора и биомаркера метаболических изменений, сопровождающих эпилепсию. Однако его роль в патогенезе заболевания требует дальнейшего изучения.

Висфатин также ассоциирован с эпилепсией – его уровень значимо выше у пациентов по сравнению с контрольной группой [47]. Он способствует воспалению через активацию микроглии и экспрессию NF- κ B, стимулируя секрецию провоспалительных цитокинов [49]. Это подчеркивает его возможное участие в развитии нейровоспаления и судорожной активности.

Химерин связывается с рецепторами клеточной мембраны, что приводит к накоплению cAMP и повышению уровня внутриклеточного кальция, потенциально усиливая нейрональную возбудимость [50]. Несмотря на частичную противовоспалительную активность, исследования показали связь между высоким уровнем химерина и плохим контролем приступов у детей с идиопатической эпилепсией, что требует дальнейшего изучения механизмов его действия.

Заключение

Адипокины, такие как лептин, адипонектин, апелин и висфатин, демонстрируют значительный потенциал как нейропротекторы при эпилепсии. Их способность снижать уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α), модулировать метаболические процессы и защищать нейроны от повреждений открывает новые перспективы для терапии.

Адипокины могут служить не только терапевтическими мишенями, но и биомаркерами для диагностики и прогноза течения эпилепсии. Взаимосвязь между метаболическими нарушениями и нейровоспалением делает изучение адипокинов особенно актуальным.

Для внедрения этих данных в клиническую практику необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение механизмов их действия и разработку персонализированных подходов к лечению неврологических расстройств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Галимов Айрат Рамирович – канд. мед. наук, доц., врач-невролог, врач-судебно-медицинский эксперт, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: galimovajrat457@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4403-0204; Author ID: 294101; SPIN-код: 8742-4109

Ле Чи Таи – студент, ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет». E-mail: lechitai@mail.ru; ORCID: 0009-0004-2404-5489

Абдурагимов Абдурагим Магомедрасулович – студент, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». E-mail: Abduragimov1607@gmail.com; ORCID: 0009-0008-9851-5446

Усов Владислав Юрьевич – студент, ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет». E-mail: Vlado.1995@mail.ru; ORCID: 0009-0007-8223-0334

Михеева Анастасия Андреевна – студент, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». E-mail: asymix@mail.ru; ORCID: 0009-0002-1346-443X

Нестерёнок Алексей Юрьевич – студент, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». E-mail: neslyokha47@gmail.com; ORCID: 0009-0002-8126-5934

Полысаев Александр Евгеньевич – студент, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». E-mail: alexander.polysaev@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-7136-2232

Беляева Юлия Игоревна – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: julia-2898@mail.ru; ORCID: 0009-0001-3008-4482

Чамбель-Пашаева Айше Рустемовна – студент, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: pashayeva.ayshe@gmail.com; ORCID: 0009-0004-5162-6369

Конева Анастасия Денисовна – студент, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: koneva-h2502@mail.ru; ORCID: 0009-0009-1514-1053

Луценко Светлана Юрьевна – студент, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: lutsenkosvetlana44@icloud.com; ORCID: 0009-0004-6212-9835

Мкртчян Мери Грачьяевна – студент, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: meeri2001@mail.ru; ORCID: 0009-0003-9037-139X

Масляникова Анастасия Александровна – студент, ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ». E-mail: anastasia89094201080@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2411-5983

Офлиди Николай Андреевич – студент, ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ». E-mail: nicofl604@gmail.com; ORCID: 0009-0006-8478-3787

Поступила в редакцию: 17.03.2025

Поступила после рецензирования: 01.04.2025

Принята к публикации: 03.04.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ayrat R. Galimov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: galimovajrat457@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4403-0204; Author ID: 294101; SPIN-код: 8742-4109

Chi Tai Le – Student, Pskov State University. E-mail: lechitai@mail.ru; ORCID: 0009-0004-2404-5489

Abduragim M. Abduragimov – Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: Abduragimov1607@gmail.com; ORCID: 0009-0008-9851-5446

Vladislav Yu. Usov – Student, Pskov State University. E-mail: Vlado.1995@mail.ru; ORCID: 0009-0007-8223-0334

Anastasia A. Mikheeva – Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: asymix@mail.ru; ORCID: 0009-0002-1346-443X

Alexey Yu. Nesterenok – Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: neslyokha47@gmail.com; ORCID: 0009-0002-8126-5934

Alexander E. Polysaev – Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: alexander.polysaev@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-7136-2232

Yulia I. Belyaeva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: julia-2898@mail.ru; ORCID: 0009-0001-3008-4482

Ayshe R. Chambel-Pashaeva – Student, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: pashayeva.ayshe@gmail.com; ORCID: 0009-0004-5162-6369

Anastasia D. Koneva – Student, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: koneva-h2502@mail.ru; ORCID: 0009-0009-1514-1053

Svetlana Yu. Lutsenko – Student, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: lutsenkosvetlana44@icloud.com; ORCID: 0009-0004-6212-9835

Meri G. Mkrтчyan – Student, Russian University of Medicine. E-mail: meeri2001@mail.ru; ORCID: 0009-0003-9037-139X

Anastasia A. Maslyanikova – Student, Rostov State Medical University. E-mail: anastasia89094201080@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2411-5983

Nikolai A. Ofliidi – Student, Rostov State Medical University. E-mail: nicofl604@gmail.com; ORCID: 0009-0006-8478-3787

Received: 17.03.2025

Revised: 01.04.2025

Accepted: 03.04.2025