

УДК 616.853-053-07-08+613.24+615.874+616-037  
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.29.19.002

## КЕТОГЕННАЯ ДИЕТА — НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ

© Наталья Михайловна Богданова, Кира Александровна Кравцова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

### Контактная информация:

Наталья Михайловна Богданова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.  
E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4516-4194 SPIN: 2942-0165

**Для цитирования:** Богданова Н.М., Кравцова К.А. Кетогенная диета — немедикаментозный способ лечения эпилепсии // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 15–24. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.29.19.002>

Поступила: 07.09.2023

Одобрена: 18.10.2023

Принята к печати: 11.12.2023

**Резюме.** В статье представлены данные о возможностях применения кетогенной диеты у пациентов с эпилепсией. Актуальность темы обусловлена тем, что медикаментозное лечение данного недуга приводит к купированию приступов менее чем в 70% случаев, в связи с чем существует необходимость использования альтернативных методов терапии. Проанализированы экспериментальные и клинические данные о результатах применения кетогенной диеты, а также рассмотрены механизмы, лежащие в основе ее клинических эффектов.

**Ключевые слова:** эпилепсия; кетогенная диета; кетоновые тела; нейромедиаторы; пароксизмы; микробиота.

## KETOGENIC DIET IS A NON-DRUG METHOD OF TREATING EPILEPSY

© Natalia M. Bogdanova, Kira A. Kravtsova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

### Contact information:

Natalia M. Bogdanova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a course of general child care. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4516-4194 SPIN: 2942-0165

**For citation:** Bogdanova NM, Kravtsova KA. Ketogenic diet is a non-drug method of treating epilepsy. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):15-24. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.29.19.002>

Received: 07.09.2023

Revised: 18.10.2023

Accepted: 11.12.2023

**Abstract.** The article presents data on the possibilities of using a ketogenic diet in patients with epilepsy. The relevance of the topic is due to the fact that drug treatment of this disease leads to seizure relief in less than 70% of cases, and therefore there is a need to use alternative therapies. Experimental and clinical data on the results of treatment with the ketogenic diet were analyzed, and the mechanisms underlying its clinical effects were considered.

**Key words:** epilepsy; ketogenic diet; ketone bodies; neurotransmitters; paroxysms; microbiota.

## ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия — хроническое, полиэтиологичное заболевание головного мозга, характеризующееся повторными непровоцируемыми (или рефлекторными) приступами нарушений двигательных, вегетативных, сенсорных и психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов. Это определение дано главным регламентирующим действием врача-эпилептолога органом — Международной лигой по борьбе с эпилепсией (International

League Against Epilepsy — ILAE), созданным более 100 лет назад. Представленная формулировка заболевания сохраняет свою актуальность и в настоящее время, хотя и с незначительными дополнениями [1, 2]. Дебют заболевания наблюдается преимущественно в детском возрасте (около 75% всех случаев) [3]. Механизмы развития пароксизмов довольно сложны, а этиологические факторы многогранны. Хотя до сих пор у 40–60% пациентов причина эпилепсии остается неизвестной [1, 4, 5].

Основными клиническими проявлениями эпилепсии у детей служат эпилептические припадки, протекающие в виде тонико-клонических судорог, абсансов, миоклоний с потерей сознания или на фоне сохраненного сознания. Нередко эпилептические пароксизмы протекают атипично, стерто. Инструментальная и лабораторная диагностика данного недуга включает проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ), рентгенографии черепа, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга, биохимического анализа крови и спинномозговой жидкости.

Классическое лечение эпилепсии у детей предполагает соблюдение охранительного режима, прием антиконвульсантов, психотерапию, при необходимости — нейрохирургическое вмешательство. Несмотря на проводимую терапию, более чем у 30% пациентов с эпилепсией судороги не поддаются купированию, а имеют прогрессирующий характер, то есть отмечается так называемая рефрактерная эпилепсия [6]. Даже добавление альтернативных методов лечения, таких как нейростимуляция и хирургическое вмешательство, не всегда обеспечивают положительный эффект.

Доказано, что неконтролируемая эпилепсия оказывает негативное влияние на качество жизни как самих пациентов, так и их родных и близких, а это диктует необходимость в разработке новых более перспективных направлений лечения.

### КЕТОГЕННАЯ ДИЕТА КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ

Взаимосвязь между центральной нервной системой (ЦНС) и кетогенной диетой (КД) известна более века. Первая КД разработана доктором Russell Morse Wilder в 1921 году в Клинике Мэйо [7, 8].

КД может успешно применяться для компенсации течения группы тяжелых неврологических заболеваний [9, 10] и рекомендована детям в качестве альтернативного способа лечения любой формы эпилепсии при неэффективности традиционно применяемых противосудорожных препаратов (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств — 1) [11].

По определению, традиционная КД — низкоуглеводная диета с высоким содержанием жиров и умеренным содержанием белков, направленная на замену глюкозы кетонами (КТ) [7–10, 12]. Так называемая *модель VLCKD* — КД с очень низким содержанием углеводов.

Для постоянной умственной работы мозгу нужна глюкоза как самый быстрый и надежный путь получения энергии. Находясь в кровотоке, глюкоза преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)

с помощью белков-переносчиков и обеспечивает нейроны топливом.

При истощении запасов глюкозы в митохондриях клеток печени в результате  $\beta$ -окисления из жирных кислот образуются КТ (ацетоуксусная,  $\beta$ -гидроксибутират ( $\beta$ -НВ), ацетон), которые, благодаря специальным монокарбоксилатным транспортерам, попадают из печени в кровь, затем проходят через ГЭБ и обеспечивают энергией клетки головного мозга. Хотя известно, что мозг не может существовать исключительно за счет КТ [12–14].

Таким образом, при дефиците глюкозы КТ (в основном  $\beta$ -гидроксибутират) становятся энергетическим субстратом для производства аденозинтрифосфата (АТФ) — универсальных энергетических молекул — в клетках всего организма, включая мозг. Такой метаболический сдвиг вызывает множество нейробиохимических, нейропластических и гормональных преобразований, в результате снижается возбудимость нейронов, а соответственно, и частота судорог.

Положительный терапевтический эффект КД для купирования судорог подтверждают многие клинические исследования.

Во-первых, при синдроме дефицита белка-переносчика глюкозы 1 (GLUT-1 — основной переносчик, который забирает глюкозу с люминальной мембраны капилляров ГЭБ) — VLCKD является основным и единственным методом лечения.

Синдром дефицита GLUT-1 — генетическая метаболическая энцефалопатия с различными фокальными и мультифокальными типами приступов (классический эпилептический вариант, встречается у 90% пациентов). Мутации в гене *SLC2A1*, кодирующем синтез GLUT-1, нарушают транспорт глюкозы в мозг. Перевод пациента с данной патологией на КД обеспечивает нейроны «топливом» благодаря тому, что КТ проходят через ГЭБ используя другие транспортные белки (MCT-1).

Работами зарубежных и отечественных ученых доказано, что раннее начало и пожизненное соблюдение VLCKD гарантирует детям с синдромом дефицита GLUT-1 нормальный уровень психомоторного, речевого, двигательного, когнитивного развития и отсутствие эпилептических пароксизмов [15, 16].

Во-вторых, результаты двух метаанализов подтвердили позитивный терапевтический эффект КД при эпилепсии.

Первый, включающий 7 исследований с участием 427 детей и подростков, больных эпилепсией, продемонстрировал достоверное снижение частоты приступов в среднем до 85% через 3 месяца соблюдения VLCKD [17].

Второй метаанализ, представивший результаты 12 исследований (270 пациентов) использования различных вариантов КД при лекарственно-устойчивой эпилепсии, показал ее совокупную действен-

ность у 42% пациентов [18]. Аналогичные данные получены при анализе единичных работ за период с 1946 по 2019 гг.: 13 исследований с привлечением 932 участников, из которых 711 — дети от 4 месяцев до 18 лет [19–22]. Авторы обратили внимание, что VLCKD наиболее эффективна у пациентов с генерализованной формой эпилепсии [23].

В-третьих, опыт московских неврологов, диетологов-нутрициологов применения VLCKD как в сочетании с противосудорожной терапией, так и с другими немедикаментозными методами при лечении рефрактерной эпилепсии у детей от 1 года до 18 лет, свидетельствует о сокращении количества приступов более чем на 50% у 50–85% детей. Отмечено, что комплексный подход, предполагающий дифференцированный выбор того или иного способа лечения, позволяет добиться значительных положительных результатов [24–26].

Однако последние экспериментальные работы обличают устоявшуюся с 1921 года КД в большом количестве побочных эффектов. Так, ученые Калифорнийского университета в исследовании *in vivo* получили данные о негативном влиянии такой VLCKD на когнитивные способности мышей в условиях гипоксии [27].

В настоящее время для лечения рефрактерной эпилепсии как у детей, так и у взрослых предложено использовать модифицированную кетодиету Аткинса, при которой организм получает около 45% энергии с помощью замещенных среднецепочечных остатков жирных кислот триглицеридов (СЦТ), а не за счет метаболизма длинноцепочечных жирных кислот (ДЦЖК), как при классическом варианте КД. Для соблюдения суточного баланса энергии в рационе несколько увеличивают углеводный компонент, преимущественно за счет сахаров с низким гликемическим индексом, поскольку показано, что стабильные уровни глюкозы связаны с контролем приступов [28].

Кроме диеты Аткинса возможно назначение модифицированной средиземноморской кетогенной диеты (ММКД) с различным соотношением жиров, белков и углеводов. ММКД включает оливковое масло как основной источник полифенолов и мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК), обладающих антиоксидантным профилем [29, 30].

Такие «относительно» щадящие диеты доступны для соблюдения и более физиологичны как для мозговой деятельности, так и для кишечника, несмотря на то что дискуссии об их эффективности в терапевтическом плане продолжаются [31].

Большое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), проведенное V. Sondhi и соавт. (2020) с участием детей ( $n=158$ ), сравнило продуктивность классической КД, КД Аткинса и ММКД в предотвращении судорог у пациентов. Исследователи установили: в то время как все диетические

вмешательства показали улучшение по сравнению с контрольной группой, традиционная КД оказалась наиболее результативна в уменьшении эпизодов и тяжести судорог [32].

В наши дни большинство кетогенных диет представляют собой индивидуализированные модифицированные КД, сбалансированные между кетогенным эффектом и вкусовыми качествами.

По мере изучения практичности модифицированных КД ученые стремятся определить молекулярные механизмы антиконвульсантного действия и идентифицировать, зависит ли оперативность лечения от длины углеродного скелета [31].

### МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ

Основное патогенетическое действие КД, направленное на подавление возбудимости в клетках мозга, окончательно не изучено, но рассматривается ряд гипотез о непосредственном влиянии кетон, которые [31, 33]:

- снижают продукцию АТФ от окисления глюкозы и открытие АТФ-чувствительных калиевых каналов, а также усиливают ГАМК-опосредованное торможение;
- изменяют проницаемость мембран митохондрий, уменьшающих выраженность митохондриальной дисфункции, окислительного стресса и клеточной гибели;
- ингибируют аденозинкиназы с последующим увеличением уровня аденозина и активацией аденозиновых рецепторов A1.

Кроме этого, в серии научных работ обнаружено, что кетоны воздействуют на обмен аминокислот в нейронах, а соответственно, и на метаболизм нейромедиаторов. Отмечено, что при соблюдении модифицированной КД Аткинса в тканях головного мозга снижается концентрация глутамата и повышается уровень  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [31, 34].

Эксперименты *in vitro* с культурами нейрональных клеток, оценивающие эффекты всех аминокислот, продемонстрировали, что КТ резко снижают концентрацию трех аминокислот: лейцина, аргинина и глутамина, в результате чего происходит ингибирование mTOR, зависимого от DEPDC5 сигнального пути, и уменьшение противосудорожной активности нейрональных клеток [21].

Внутриклеточный сигнальный пептид mTOR — один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека, участвует во многих неврологических расстройствах. Чрезмерная индукция данной молекулы усиливает восприимчивость нейронов к судорогам. Передача сигналов белком DEPDC5 действует как тормоз на пути mTOR. У многих людей с эпилепсией обнаружены мутации в гене *DEPDC5*, которые связаны

с фокальной эпилепсией, инфантильными спазмами и даже с синдромом внезапной детской смерти [35].

В исследованиях на животных установлено, что высокие концентрации ацетона и  $\beta$ -НВ побуждают рецепторы ГАМК и глицина, а насыщенность клеток мозга  $\beta$ -гидроксibuтиратом имеет обратную зависимость с тяжестью припадка [36–38]. Накопление ацетоацетата ингибирует потенциалзависимые кальциевые каналы в пирамидальных клетках гиппокампа, тем самым сдерживая возбудимость нейронов. Вдобавок, кетоны могут конкурировать с хлором на везикулярном транспортере глутамата, угнетая глутаматергическую передачу, а соответственно, и судорожную активность [38].

Таким образом, увеличенное содержание кетонов и, прежде всего,  $\beta$ -НВ — основной антиконвульсанный механизм КД у людей с эпилепсией, особенно, когда она не поддается медикаментозному лечению [39].

Существует мнение, что на энергетический профиль клеток мозга оказывают влияние не только кетоны, но и сами жирные кислоты. Попадая в клетки мозга, они подвергаются  $\beta$ -окислению непосредственно в астроцитах, тем самым наращивая выработку КТ прямо в глиальных клетках.

Отмечено, что чем меньше длина цепи жирных кислот, тем легче она проникает в матрикс митохондрий, где связывается макроэргической связью с коферментом А и обеспечивает синтез КТ и АТФ [31, 34].

На моделях животных динамично исследуют противосудорожный эффект декановой (каприновая —  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$ ) и октановой (каприловая —  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$ ) жирных кислот (ЖК). Основной пищевой источник этих ЖК — кокосовое масло.

Антиконвульсанный эффект декановой ЖК предопределен ее способностью в микромолярных концентрациях селективно блокировать АМРА-рецепторы (ионотропный рецептор глутамата, который передает быстрые возбуждающие сигналы в синапсах нервной системы) [38] и индуцировать  $\gamma$ -рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами (PPAR $\gamma$ ), что приводит к усилению митохондриальной функции, увеличивает активность митохондриального комплекса I и стимулирует биогенез митохондрий в нейронах [18, 34].

Противосудорожная активность октановой ЖК связана с неспецифическим действием на аденозиновые рецепторы. При этом ее дериваты (5-метилоктановая кислота) демонстрируют АМРА-зависимый контроль над приступами как *in vitro*, так и *in vivo* [31].

Ряд экспериментальных и клинических работ обнаружили, что полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) также способны обеспечить противосудорожную защиту, особенно докозагексаеновая кислота (DHA, 22:6n-3), производная от

$\alpha$ -линоленовой ПНЖК (класс омега-3) [40]. ПНЖК могут стимулировать рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs — группа рецепторов клеточного ядра, функционирующих в качестве фактора транскрипции), которые регулируют противовоспалительные, антиоксидантные и митохондриальные гены, что приводит к увеличению запасов энергии, стабилизации синаптической функции и ограничению повышенной возбудимости [41].

DHA регулирует активность нейронов через взаимодействие с ионными каналами и высвобождение нейротрансмиттеров [42]. Обследование детей (случай–контроль) выявило более низкое соотношение омега-3/омега-6 в сыворотке крови больных эпилепсией, по сравнению со здоровыми [43]. Изучение *in vitro* и *in vivo* показало, что диета, богатая DHA, полезна для контроля над эпилепсией, но клинические данные оказались несколько противоречивы [40]. Метаанализ семи клинических исследований, проведенных в 2021 году, подтвердил, что добавка в рацион омега-3 значительно сокращает частоту приступов и более эффективна у взрослых, чем у детей [44].

В последнее десятилетие активно обсуждается роль кишечной микробиоты в противозепилептическом действии кетогенной диеты [45, 46]. Представленная гипотеза имеет несколько научно-клинических объяснений.

Во-первых, ни у кого не вызывает сомнений, что пища — основной фактор, определяющий кишечный микробиом. Соответственно, преобразование рациона в виде соблюдения классической КД с очень низким содержанием углеводов (VLCKD), преимущественно сложных, вносит значительные изменения в  $\alpha$ - и  $\beta$ -разнообразие кишечных микробов, как на уровне бактериальных типов, так и на уровне видов и родов микроорганизмов и, следовательно, участвует в лечении эпилепсии [33, 46].

В исследовании, выполненном под руководством G. Xie (2017), показано, что дети, страдающие эпилепсией, имеют дисбаланс кишечной микробиоты до начала VLCKD. Соблюдение диеты индуцирует рост бактерий вида *Bacterioidetes* и значительно сокращает количество патогенных протеобактерий (*Escherichia*, *Salmonella* и *Vibrio*), которые при базовом анализе находятся в высоком титре. Авторы отметили связь *Bacteroides* spp. с перевариванием и метаболизмом питательных веществ с высоким содержанием жиров и регуляцией секреции IL-6 и IL-17 дендритными клетками, что связано с последствиями судорог у пациентов с эпилепсией. Исследователи предположили, что VLCKD может уменьшить эти симптомы, развивая изменения в разнообразии микробиоты [47].

Во-вторых, общее преобразование микроорганизмов в толстой кишке способствует улучшению взаимосвязи между видами *Firmicutes* и *Bacteroides* за счет относительного повышения бактерий вида *Bacteroides*, которые оказывают более благоприятное воздействие на организм хозяина и ЦНС в том числе. Важно отметить выявленный двухэтапный эффект VLCKD: вначале диеты происходит резкое снижение бактериального богатства и разнообразия, но через 12 недель концентрация бактерий постепенно возвращается к базовому уровню, значительно превосходя его к 23–24-й неделе строгого выполнения предписанного рациона [48].

И в-третьих, кишечные микроорганизмы выделяют ряд химических веществ: цитокины, нейроактивные молекулы (нейротрансмиттеры, нейропептиды), хемокины, эндокринные мессенджеры и микробные метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), аминокислоты с разветвленной цепью и пептидогликаны, которые непосредственно способствуют коммуникации между кишечником и мозгом, оказывая влияние на различные нейроэндокринные, нейроиммунные и метаболические процессы. Например, отмечено, что ГАМК — главный тормозящий нейротрансмиттер ЦНС млекопитающих, в том числе и человека, продуцируется штаммами *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, а точнее *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium dentium*, *Bifidobacterium Bhamidosobacterium*. При повреждении гиппокампа или эпилептическом статусе ГАМК, синтезируемая микробиотой, может привести к дисбалансу между системами ГАМК и глутамата, вызывая судороги. В кишечнике также вырабатывается 90% серотонина благодаря таким микроорганизмам, как *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. и *Escherichia* spp. [49]. Связывание серотонина с 5-HT-рецепторами на микроглии белого или серого вещества мозга активирует высвобождение экзосом, несущих цитокины, обеспечивая механизм индуцированной кишечником модуляции нейровоспаления [50]. Другим микробным метаболитом, влияющим на активность микроглии, считается триптофан — предшественник серотонина [51]. Бактериальные метаболиты, полученные из пищевого триптофана, могут контролировать воспаление ЦНС посредством механизма, опосредованного ариловыми углеводородными рецепторами (Ahr), воздействующими на активацию микроглии и программу транскрипции астроцитов [51].

Различные нейротрансмиттеры, продуцируемые микробиотой, могут проходить через слизистую оболочку кишечника, но редко через ГЭБ, за исключением ГАМК. Однако они способны оказывать потенциальное влияние на передачу сигнала по оси микробиота–кишечник–мозг (MGB или BGM), регулируя афферентную активность кишечного блуждающего нерва и воспалительные реак-

ции. Причем имеет место двунаправленная передача биохимических сигналов [52–55]. Однако точный механизм, стоящий за этими явлениями, все еще нуждается в изучении.

Экспериментальные исследования, изучавшие взаимосвязь VLCKD с противоэпилептическими эффектами у мышей, отметили существенные изменения в структуре кишечных таксономических единиц за 4 дня диеты. Два вида бактерий, *Akkermansia* и *Parabacteriodes*, весомо нарастали у мышей, получавших кетогенную диету. Последующая колонизация этими микроорганизмами гнотобиотов обеспечивала им антиконвульсантную защиту, которую связали со снижением субпопуляции кетогенных (лейцин) и глутамилированных (глутамин) (GG) аминокислот как в кишечнике, так и в кровотоке, а также ингибированием продукции микросомального фермента —  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГТП) микробиомом кишечника [56]. Предполагается, что аминокислоты GG обладают транспортными свойствами через ГЭБ, отличными от неглутамилированных форм. Эта особенность глутамилированных аминокислот увеличивает отношения ГАМК к глутамату в мозге мышей. Высказано предположение, что связанное с VLCKD ограничение микробиоты и аминокислот GG играет ключевую роль в противоэпилептическом эффекте.

Отмечено, что КД вызывает диверсификацию микробиоты кишечника, а именно уменьшение количества провоспалительных микробов, таких как *Desulfovibrio* и *Turicibacter*, а также увеличение количества полезных бактерий *Akkermansia muciniphila* и *Lactobacillus*, способна генерировать КЦЖК, которые могут модулировать нейромедиаторы, такие как глутамат, глутамин, ГАМК и нейротрофические факторы [57].

Некоторые КЦЖК (пропионат и бутират) обладают противосудорожным действием, поскольку обеспечивают созревание микроглии головного мозга, уменьшают проницаемость ГЭБ. Бутират улучшает митохондриальную дисфункцию и защищает ткань мозга от окислительного стресса и апоптоза посредством пути Keap/Nrf2/HO-1, тем самым повышая судорожный порог и снижая интенсивность судорог [58]. Кроме этого, пропионат и бутират влияют на клеточную сигнальную систему посредством модификации внутриклеточных уровней калия [59], которые, в свою очередь, регулируют уровни экспрессии триптофан-5-гидроксилазы 1, участвующей в синтезе серотонина, и тирозингидроксилазы. Последний фермент необходим в биосинтезе дофамина, адреналина и норадреналина [60]. Установлено, что КЦЖК способны косвенно воздействовать на ось MGB, индуцируя высвобождение некоторых кишечных гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и лептин, через энтеро-

эндокринные клетки. Эти кишечные гормоны могут взаимодействовать с блуждающим нервом и даже рецепторами головного мозга [61–64].

Несмотря на растущее число фактических данных, все еще остается ряд вопросов о механизмах, с помощью которых КД может защитить пациентов с эпилепсией от припадков. Например, как модуляция бактериальных видов влияет на изменения мембранного потенциала нейронов гиппокампа? Является ли модуляция уровней ГАМК/глутамата основным путем? Как изменения в видах бактерий могут модулировать уровни ГАМК/глутамата [33]?

В связи с этим специализированные и ограниченные диеты, принятые для лечения некоторых заболеваний, необходимо изучить на предмет их влияния на микробиоту человека (например, контроль FODMAP при синдроме раздраженного кишечника и кетогенная диета при рефрактерной эпилепсии). Эти закономерности, уменьшая или исключая определенный тип пищи, могут положительно или отрицательно повлиять на состав микробиоты и связанный с этим эффект на физиологию хозяина. Это относится к кетогенной диете с очень низким содержанием углеводов (VLCKD), подходу к питанию, который набирает популярность не только для лечения неврологических расстройств, но и для быстрой потери массы тела.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время около 25–30% пациентов с диагнозом «эпилепсия» не поддаются лечению противоэpileптическими препаратами (ПЭП). Неконтролируемые судороги могут привести к когнитивным нарушениям, таким как нарушение памяти и обучения, а также к постоянной дисфункции мозга разной степени выраженности вплоть до его гибели. Побочные эффекты ПЭП могут ограничивать их использование у некоторых пациентов. Такие люди нуждаются в улучшенных альтернативных методах лечения, одним из которых считается кетогенная диета.

Для людей с рефрактерной эпилепсией, не имеющих возможности перенести нейрохирургическое вмешательство, кетогенная диета остается главным и единственным способом терапии. Однако существует необходимость в проведении дальнейших исследований для подтверждения данного положения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследований и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ерофеев Н.П., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. СПб.; 2012.
2. Воронкова К.В. Эпилепсии в практике педиатра. Практика педиатра. 2015; 1: 54–63.
3. Гузева О.В., Гузева В.И., Гузева В.В. и др. Результаты оценки качества лечения и жизни детей с эпилепсией. Педиатр. 2017; 2.
4. Beghi E., Giussani G., Abd-Allah F.A. et al. Global, Regional, and National Burden of Epilepsy, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 357–75.
5. Dahlin M., Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine.* 2019; 44: 741–6.
6. Kobow K., Blümcke I. Epigenetics in Epilepsy. *Neurosci Lett.* 2018; 667: 40–6.
7. Wheless J.W. History of the ketogenic diet *Epilepsia.* 2008; 49(8): 3–5.
8. Meira I. D'Andrea, Romão T.T., Pires do Prado H.J. et al. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 5.
9. Lobo F., Haase J., Brandhorst S. The Effects of Dietary Interventions on Brain Aging and Neurological Diseases. *Nutrients.* 2022; 14(23): 5086.
10. Dyńska D., Kowalcze K., Paziewska A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients.* 2022; 14(23): 5003.
11. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. МЗ РФ. 2022.
12. Kossoff E.H., Zupec-Kania B.A., Auvin S. et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open.* 2018; 3(2): 175–92.
13. Барановский А.Ю. Диетология: руководство. СПб.: Питер; 2012.

14. Педиатрия. Национальное руководство. Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 1.
15. Ramm-Pettersen A., Selmer K.K., Nakken K.O. Glucose transporter protein type 1 (GLUT-1) deficiency syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011; 131(8): 828–31.
16. Лукьянова Е.Г., Айвазян С.О., Осипова К.В. и др. Опыт применения кетогенной диеты у пациентов с синдромом дефицита транспортера глюкозы 1 типа (клиническое наблюдение). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015; 115(5-2): 53–60.
17. van der Louw E., van den Hurk D., Neal E. et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016; 20(6): 798–809.
18. Ye F., Li X.J., Jiang W.L. et al. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. *J Clin Neurol*. 2015; 11(1): 26–31.
19. Martin K., Jackson C.F., Levy R.G., Cooper P.N. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016.
20. Neal E.G., Chaffe H., Schwartz R.H. et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(6): 500–6.
21. Lambrechts DAJE., de Kinderen RJA., Vles JSH. et al. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017; 135(2): 231–9.
22. Zare M., Okhovat A.A., Esmailzadeh A. et al. Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Iran. J. Neurol*. 2017; 16: 72–7.
23. Liu H., Yang Y., Wang Y. et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open*. 2018; 3(1): 9–17.
24. Лукьянова Е.Г., Айвазян С.О., Осипова К.В. и др. Когнитивные и моторные функции у детей с фармакорезистентными формами эпилепсии, находящихся на кетогенной диете. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 8(1): 37–42.
25. Айвазян С.О., Ширяев Ю.С. Современные методы лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, доступные в РФ. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 8(1): 22–8.
26. Айвазян С.О., Лукьянова Е.Г., Ширяев Ю.С. Современные возможности лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6(1): 34–42.
27. Olson C.A., Iñiguez A.J., Yang G.E. et al. Alterations in the gut microbiota contribute to cognitive impairment induced by the ketogenic diet and hypoxia. *Cell Host Microbe*. 2021; 29(9): 1378–92.
28. Verrotti A., Iapadre G., Di Francesco L. et al. Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. *Nutrients*. 2020; 12(9): 2645.
29. Mahapatra S., Nagpal R., Marya C.M. et al. Gut Mycobiome and Its Interaction With Diet, Gut Bacteria and Alzheimer's Disease Markers in Subjects With Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *EBioMedicine*. 2020; 59: 102950.
30. Guzel O., Uysal U., Arslan N. Efficacy and Tolerability of Olive Oil-Based Ketogenic Diet in Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Single Center Experience From Turkey. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019; 23: 143–51.
31. Тюльганова Д.А., Насаев Ш.Ш., Чугреев И.А. и др. Механизмы действия кетогенной диеты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018; 118(10-2): 72–5.
32. Sondhi V., Agarwala A., Pandey R.M. et al. Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2020; 174: 944–51.
33. Ding M., Lang Y., Shu H. et al. Microbiota-Gut-Brain Axis and Epilepsy: A Review on Mechanisms and Potential Therapeutics. *Front Immunol*. 2021; 12: 742449.
34. Rogawski M.A., Löscher W., Rho J.M. Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6(5).
35. Иванникова Е.В., Алташина М.В., Трошина Е.А. Кетогенная диета: история возникновения, механизм действия, показания. *Проблемы эндокринологии*. 2022; 68(1): 49–72.
36. Yuskaitis C.J., Modasia J.B., Schrötter S. et al. DEPDC5-dependent mTORC1 signaling mechanisms are critical for the anti-seizure effects of acute fasting. *Cell Rep*. 2022; 40: 111278.
37. Greene A.E., Todorova M.T., McGowan R., Seyfried T.N. Caloric restriction inhibits seizure susceptibility in epileptic EL mice by reducing blood glucose. *Epilepsia*. 2001; 42: 1371–8.
38. Mantis J.G., Centeno N.A., Todorova M.T. et al. Management of multifactorial idiopathic epilepsy in EL mice with caloric restriction and the ketogenic diet: Role of glucose and ketone bodies. *Nutr. Metab*. 2004; 1: 11.
39. Landgrave-Gómez J., Mercado-Gómez O.F., Vázquez-García M. et al. Anticonvulsant Effect of Time-Restricted Feeding in a Pilocarpine-Induced Seizure Model: Metabolic and Epigenetic Implications. *Front. Cell Neurosci*. 2016; 10: 7.
40. Taha A.Y., Burnham W.M., Auvin S. Polyunsaturated Fatty Acids and Epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51: 1348–58.
41. Bough K.J., Rho J.M. Anticonvulsant Mechanisms of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*. 2007; 48: 43–58.

42. Zimmer L., Delpal S., Guilloteau D. et al. Chronic N-3 Polyunsaturated Fatty Acid Deficiency Alters Dopamine Vesicle Density in the Rat Frontal Cortex. *Neurosci Lett.* 2000; 284: 25–8.
43. Bahagat K.A., Elhady M., Aziz A.A. et al. Omega-6/Omega-3 Ratio and Cognition in Children With Epilepsy. *Pediatr (Engl Ed).* 2019; 91: 88–95.
44. Sohoul M.H., Razmpoosh E., Zarrati M., Jaberzadeh S. The Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Seizure Frequency in Individuals With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Neurosci.* 2021; 30: 1–10.
45. Rho J.M., Shao L.R., Stafstrom C.E. 2-Deoxyglucose and Beta-Hydroxybutyrate: Metabolic Agents for Seizure Control. *Front. Cell Neurosci.* 2019; 13: 172.
46. Olson C.A., Vuong H.E., Yano J.M. et al. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell.* 2018; 173(7): 1728–41.
47. Xie G., Zhou Q., Qiu C.Z. et al. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23: 6164–71.
48. Amlerova J., Šroubek J., Angelucci F., Hort J. Evidences for a Role of Gut Microbiota in Pathogenesis and Management of Epilepsy. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(11): 5576.
49. Rutsch A., Kantsjö J.B., Ronchi F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol.* 2020; 11: 604179.
50. Gershon M.D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013; 20: 14–21.
51. Glebov K., Löchner M., Jabs R. et al. Serotonin stimulates secretion of exosomes from microglia cells. *Glia.* 2015; 63: 626–34.
52. Rothhammer V., Borucki D.M., Tjon E.C. et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature.* 2018; 557: 724–8.
53. Sudo N., Chida Y., Aiba Y. et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice *J Physiol.* 2004; 558(Pt 1): 263–75.
54. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan CSM. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019; 99(4): 1877–2013.
55. Chen Y., Xu J., Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders *Nutrients.* 2021; 13(6): 2099.
56. Cowan CSM., Hoban A.E., Ventura-Silva A.P. et al. Gutsy Moves: The Amygdala as a Critical Node in Microbiota to Brain Signaling. *Bioessays.* 2018; 40(1).
57. Galland L. The Gut Microbiome and the Brain. *J Med Food.* 2014; 17: 1261–72.
58. Frost G., Sleeth M.L., Sahuri-arisoğlu M. et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014; 5: 1–11.
59. Li D., Bai X., Jiang Y., Cheng Y. Butyrate Alleviates PTZ-Induced Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress and Neuron Apoptosis in Mice via Keap1/Nrf2/HO-1 Pathway. *Brain Res Bull.* 2021; 168: 25–35.
60. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microb Ecol Health Dis.* 2016; 2235: 1–12.
61. Nankova B.B., Agarwal R., MacFabe D.F., La Gamma E.F. Enteric Bacterial Metabolites Propionic and Butyric Acid Modulate Gene Expression, Including CREB-Dependent Catecholaminergic Neurotransmission, in PC12 Cells — Possible Relevance to Autism Spectrum Disorders. *PLoS One.* 2014; 9: e103740.
62. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y.S. et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012; 61: 364–71.
63. Everard A., Lazarevic V., Gaia N. et al. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME J.* 2014; 8: 2116–30.
64. Caspani G., Swann J. Small talk: Microbial metabolites involved in the signaling from microbiota to brain. *Curr Opin. Pharmacol.* 2019; 48: 99–106.

## REFERENCES

1. Erofeev N.P., Radchenko V.G., Seliverstov P.V. Klinicheskaya fiziologiya tolstoy kishki. Mekhanizmy deystviya korotkotsepochechnykh zhirnykh kislot v norme i pri patologii. [Clinical physiology of the colon. Mechanisms of action of short-chain fatty acids in normal and pathological conditions]. Sankt-Peterburg; 2012. (In Russian).
2. Voronkova K.V. Epilepsii v praktike pediatri. [Epilepsy in the practice of a pediatrician]. Praktika pediatri. 2015; 1: 54–63. (In Russian).
3. Guzeva O.V., Guzeva V.I., Guzeva V.V. i dr. Rezul'taty otsenki kachestva lecheniya i zhizni detey s epilepsiei. [Results of evaluation of the quality of treatment and life of children with epilepsy]. *Pediatr.* 2017; 2. (In Russian).
4. Beghi E., Giussani G., Abd-Allah F.A. et al. Global, Regional, and National Burden of Epilepsy, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 357–75.
5. Dahlin M., Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine.* 2019; 44: 741–6.
6. Kobow K., Blümcke I. Epigenetics in Epilepsy. *Neurosci Lett.* 2018; 667: 40–6.
7. Wheless J.W. History of the ketogenic diet *Epilepsia.* 2008; 49(8): 3–5.
8. Meira I. D'Andrea, Romão T.T., Pires do Prado H.J. et al. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 5.

9. Lobo F., Haase J., Brandhorst S. The Effects of Dietary Interventions on Brain Aging and Neurological Diseases. *Nutrients*. 2022; 14(23): 5086.
10. Dyrka D., Kowalcze K., Paziewska A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients*. 2022; 14(23): 5003.
11. Klinicheskie rekomendatsii. Epilepsiya i epilepticheskiy status u vzroslykh i detey. [Epilepsy and epileptic status in adults and children]. MZ RF. 2022. (In Russian).
12. Kossoff E.H., Zupec-Kania B.A., Auvin S. et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018; 3(2): 175–92.
13. Baranovskiy A.Yu. Dietologiya. [Dietetics]. Rukovodstvo. Sankt-Peterburg: Piter Publ.; 2012. (In Russian).
14. Pediatriya. [Pediatrics]. Nats. ruk-vo. Pod red. A.A. Baranova. Moskva: GEOTAR-Media Publ. 2009; 1. (in Russian)
15. Ramm-Pettersen A., Selmer K.K., Nakken K.O. Glucose transporter protein type 1 (GLUT-1) deficiency syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011; 131(8): 828–31.
16. Luk'yanova E.G., Ayvazyan S.O., Osipova K.V. i dr. Opyt primeneniya ketogennoy diety u patsientov s sindromom defitsita transportera glyukozy 1 tipa (klinicheskoe nablyudenie). [Experience with the ketogenic diet in patients with type 1 glucose transporter deficiency syndrome (clinical observation)]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015; 115(5-2): 53–60. (In Russian).
17. van der Louw E., van den Hurk D., Neal E. et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016; 20(6): 798–809.
18. Ye F., Li X.J., Jiang W.L. et al. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. *J Clin Neurol*. 2015; 11(1): 26–31.
19. Martin K., Jackson C.F., Levy R.G., Cooper P.N. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016.
20. Neal E.G., Chaffe H., Schwartz R.H. et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(6): 500–6.
21. Lambrechts DAJE., de Kinderen RJA., Vles JSH. et al. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017; 135(2): 231–9.
22. Zare M., Okhovat A.A., Esmailzadeh A. et al. Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Iran. J. Neurol*. 2017; 16: 72–7.
23. Liu H., Yang Y., Wang Y. et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open*. 2018; 3(1): 9–17.
24. Luk'yanova E.G., Fyvezan S.O., Osipova K.V. et al. Kognitivnye i motornye funktsii u detey s farmakorezistentnymi formami epilepsii, nakhodyashchikhsya na ketogennoy diete. [Cognitive and motor functions in children with drug-resistant forms of epilepsy on a ketogenic diet]. *Zh. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2016; 8(1): 37–42. (In Russian).
25. Ayvazyan S.O., Shiryayev Yu.S. Sovremennyye metody lecheniya patsientov s farmakorezistentnoy epilepsiey, dostupnye v RF. [Modern methods of treatment of patients with drug-resistant epilepsy available in the Russian Federation]. *Zh. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2016; 8(1): 22–8. (In Russian).
26. Ayvazyan S.O., Luk'yanova E.G., Shiryayev Yu.S. Sovremennyye vozmozhnosti lecheniya farmakorezistentnoy epilepsii u detey. [Modern options for the treatment of drug-resistant epilepsy in children]. *Zh. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2014; 6(1): 34–42. (In Russian).
27. Olson C.A., Iñiguez A.J., Yang G.E. et al. Alterations in the gut microbiota contribute to cognitive impairment induced by the ketogenic diet and hypoxia. *Cell Host Microbe*. 2021; 29(9): 1378–92.
28. Verrotti A., Iapadre G., Di Francesco L. et al. Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. *Nutrients*. 2020; 12(9): 2645.
29. Mahapatra S., Nagpal R., Marya C.M. et al. Gut Mycobiome and Its Interaction With Diet, Gut Bacteria and Alzheimer's Disease Markers in Subjects With Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *EBioMedicine*. 2020; 59: 102950.
30. Guzel O., Uysal U., Arslan N. Efficacy and Tolerability of Olive Oil-Based Ketogenic Diet in Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Single Center Experience From Turkey. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019; 23: 143–51.
31. Tyul'ganova D.A., Nasaev Sh.Sh., Chugreev I.A. i dr. Mekhanizmy deystviya ketogennoy diety. [Mechanisms of action of the ketogenic diet]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2018; 118(10-2): 72–5. (In Russian).
32. Sondhi V., Agarwala A., Pandey R.M. et al. Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2020; 174: 944–51.
33. Ding M., Lang Y., Shu H. et al. Microbiota-Gut-Brain Axis and Epilepsy: A Review on Mechanisms and Potential Therapeutics. *Front Immunol*. 2021; 12: 742449.
34. Rogawski M.A., Löscher W., Rho J.M. Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6(5).
35. Ivannikova E.V., Altashina M.V., Troshina E.A. Ketogen-naya dieta: istoriya vozniknoveniya, mekhanizm dey-

- stviya, pokazaniya. [Ketogenic diet: history of occurrence, mechanism of action, indications]. *Problemy Endokrinologii*. 2022; 68(1): 49–72. (In Russian).
36. Yuskaitis C.J., Modasia J.B., Schrötter S. et al. DEPDC5-dependent mTORC1 signaling mechanisms are critical for the anti-seizure effects of acute fasting. *Cell Rep*. 2022; 40: 111278.
37. Greene A.E., Todorova M.T., McGowan R., Seyfried T.N. Caloric restriction inhibits seizure susceptibility in epileptic EL mice by reducing blood glucose. *Epilepsia*. 2001; 42: 1371–8.
38. Mantis J.G., Centeno N.A., Todorova M.T. et al. Management of multifactorial idiopathic epilepsy in EL mice with caloric restriction and the ketogenic diet: Role of glucose and ketone bodies. *Nutr. Metab*. 2004; 1: 11.
39. Landgrave-Gómez J., Mercado-Gómez O.F., Vázquez-García M. et al. Anticonvulsant Effect of Time-Restricted Feeding in a Pilocarpine-Induced Seizure Model: Metabolic and Epigenetic Implications. *Front. Cell Neurosci*. 2016; 10: 7.
40. Taha A.Y., Burnham W.M., Auvin S. Polyunsaturated Fatty Acids and Epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51: 1348–58.
41. Bough K.J., Rho J.M. Anticonvulsant Mechanisms of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*. 2007; 48: 43–58.
42. Zimmer L., Delpal S., Guilloteau D. et al. Chronic N-3 Polyunsaturated Fatty Acid Deficiency Alters Dopamine Vesicle Density in the Rat Frontal Cortex. *Neurosci Lett*. 2000; 284: 25–8.
43. Bahagat K.A., Elhady M., Aziz A.A. et al. Omega-6/ Omega-3 Ratio and Cognition in Children With Epilepsy. *Pediatr (Engl Ed)*. 2019; 91: 88–95.
44. Sohoul M.H., Razmpoosh E., Zarrati M., Jaberzadeh S. The Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Seizure Frequency in Individuals With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Neurosci*. 2021; 30: 1–10.
45. Rho J.M., Shao L.R., Stafstrom C.E. 2-Deoxyglucose and Beta-Hydroxybutyrate: Metabolic Agents for Seizure Control. *Front. Cell Neurosci*. 2019; 13: 172.
46. Olson C.A., Vuong H.E., Yano J.M. et al. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*. 2018; 173(7): 1728–41.
47. Xie G., Zhou Q., Qiu C.Z. et al. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J. Gastroenterol*. 2017; 23: 6164–71.
48. Amlerova J., Šroubek J., Angelucci F., Hort J. Evidences for a Role of Gut Microbiota in Pathogenesis and Management of Epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(11): 5576.
49. Rutsch A., Kantsjö J.B., Ronchi F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol*. 2020; 11: 604179.
50. Gershon M.D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013; 20: 14–21.
51. Glebov K., Löchner M., Jabs R. et al. Serotonin stimulates secretion of exosomes from microglia cells. *Glia*. 2015; 63: 626–34.
52. Rothhammer V., Borucki D.M., Tjon E.C. et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature*. 2018; 557: 724–8.
53. Sudo N., Chida Y., Aiba Y. et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice *J Physiol*. 2004; 558(Pt 1): 263–75.
54. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan CSM. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019; 99(4): 1877–2013.
55. Chen Y., Xu J., Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders *Nutrients*. 2021; 13(6): 2099.
56. Cowan CSM., Hoban AE., Ventura-Silva AP. et al. Gutsy Moves: The Amygdala as a Critical Node in Microbiota to Brain Signaling. *Bioessays*. 2018; 40(1).
57. Galland L. The Gut Microbiome and the Brain. *J Med Food*. 2014; 17: 1261–72.
58. Frost G., Sleeth M.L., Sahuri-arisoyle M. et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 2014; 5: 1–11.
59. Li D., Bai X., Jiang Y., Cheng Y. Butyrate Alleviates PTZ-Induced Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress and Neuron Apoptosis in Mice via Keap1/Nrf2/HO-1 Pathway. *Brain Res Bull*. 2021; 168: 25–35.
60. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. *Microb Ecol Health Dis*. 2016; 2235: 1–12.
61. Nankova B.B., Agarwal R., MacFabe D.F., La Gamma E.F. Enteric Bacterial Metabolites Propionic and Butyric Acid Modulate Gene Expression, Including CREB-Dependent Catecholaminergic Neurotransmission, in PC12 Cells — Possible Relevance to Autism Spectrum Disorders. *PloS One*. 2014; 9: e103740.
62. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y.S. et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012; 61: 364–71.
63. Everard A., Lazarevic V., Gaia N. et al. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME J*. 2014; 8: 2116–30.
64. Caspani G., Swann J. Small talk: Microbial metabolites involved in the signaling from microbiota to brain. *Curr Opin. Pharmacol*. 2019; 48: 99–106.