

# Ocena potencjału oksydacyjno-redukcyjnego komórki jako istotnego czynnika zaangażowanego w przeciwpadaczkowe działanie diety ketogennej

dr n. med. Bartosz Osuch

## Streszczenie

Skuteczność diety ketogennej (KD) w kontrolowaniu napadów padaczkowych wykazały liczne badania eksperymentalne i kliniczne, jednak mechanizm jej działania nadal wymaga wyjaśnienia. W mojej pracy doktorskiej badałem wpływ KD oraz kontrolnie restrykcyjnej kalorycznej (CR) na próg wyładowań następczych oraz towarzyszące temu zmiany biochemiczne (w osoczu i hipokampie). Wspólną cechą obu tych schematów żywieniowych jest ograniczone wykorzystanie węglowodanów, co w założeniu może modulować procesy biochemiczne odpowiedzialne za ograniczenie aktywności napadowej. Zasadniczym celem pracy była ocena potencjału oksydacyjno-redukcyjnego komórek nerwowych jako czynnika, który odpowiada za przeciwpadaczkowe właściwości KD. Założono, że KD prowadzi do wzrostu aktywności szlaku przemian: tryptofan (TRP) – kynurenina (KYN) –  $\text{NAD}^+$ , wywołując zmiany potencjału OXY (zmiany stosunku  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ ) w neuronach (na poziomie mitochondrialnym i cytoplazmatycznym), co może mieć przełożenie na podwyższenie progu AD w hipokampach badanych zwierząt. Zgodnie z oczekiwaniami zwierzęta otrzymujące KD wykazały wyższy próg AD, któremu towarzyszył podwyższony poziom ciał ketonowych w osoczu w porównaniu z grupą kontrolną oraz grupą CR. U zwierząt z grupy KD wykazano obniżony poziom tryptofanu (TRP) oraz podwyższony poziom kwasu kynureninowego (KYNA) w osoczu i w hipokampie. Zmianom aktywności szlaku kynureninowego (KP) towarzyszył szereg zmian w ośrodkowych i obwodowych poziomach aminokwasów i monoamin. Wykazano obniżony poziom aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) i aromatycznych (AAA) w osoczu i hipokampie szczurów z grupy KD, przy jednoczesnym wzroście osoczkowego stosunku BCAA/AAA. Wykazano także wzrost obrotu DA i 5-HT, mierzonego jako wzrost stężenia 5-HIAA w osoczu tych zwierząt. Stwierdzono ponadto zmiany w równowadze potencjału OXY, mierzone wzrostem  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  w mózgu oraz wzrost aktywności enzymów związanych z działaniem przekaźnika jabłczanowo-asparaginowego (MAS) - wzrost aktywności PEP, PEPCCK, ME w grupie KD. W grupie CR nie wykazano zmian funkcjonalnych oraz regularnych zmian biochemicznych, które mogłyby wskazywać na przeciwdrgawkowe działanie tego schematu żywieniowego w omawianym modelu doświadczenia. Uzyskane wyniki sugerują, że przeciwdrgawkowe działanie KD może być (przynajmniej częściowo) związane z obserwowanymi zmianami biochemicznymi.

**Słowa kluczowe:** padaczka lekooporna, dieta ketogenna, potencjał oksydacyjno-redukcyjny komórki

**Assessment of the role of cell oxidation-reduction potential as a factor responsible for the antiepileptic activity of ketogenic diet**

dr n. med. Bartosz Osuch

**Abstract**

Numerous experimental and clinical studies have demonstrated the efficacy of the ketogenic diet (KD) in controlling epileptic seizures, but its mechanism of action still needs to be elucidated. In my dissertation, I investigated the effects of KD and caloric restriction (CR) control on the threshold of follow-up discharges and the accompanying biochemical changes (in plasma and hippocampus). A common feature of both dietary regimens is the limited use of carbohydrates, which is hypothesized to modulate the biochemical processes responsible for reducing seizure activity. The primary aim of this study was to evaluate the oxidative-reductive potential of neuronal cells as a factor responsible for the antiepileptic properties of KD. It was assumed that KD leads to an increase in the activity of the tryptophan (TRP) - kynurenine (KYN) - NAD<sup>+</sup> pathway, causing changes in the OXY potential (changes in the NAD<sup>+</sup>/NADH ratio) in neurons (at the mitochondrial and cytoplasmic level), which may translate into an increase in the AD threshold in the hippocampi of the studied animals. As expected, animals receiving KD showed a higher AD threshold accompanied by elevated plasma ketone bodies compared to the control and CR groups. Animals in the KD group showed decreased tryptophan (TRP) levels and increased kynurenic acid (KYNA) levels in plasma and the hippocampus. Changes in kynurenine pathway (KP) activity was accompanied by several evolutions in central and peripheral amino acid and monoamine levels. I found decreased levels of branched-chain amino acids (BCAAs) and aromatic amino acids (AAAs) in the plasma and hippocampus of KD rats, with a concomitant increase in the plasma BCAA/AAA ratio. An increase in DA and 5-HT turnover was also measured as increased plasma 5-HIAA levels in these animals. In addition, changes in OXY potential balance, as measured by the rise in brain NAD<sup>+</sup>/NADH and increased enzymes related to malate-aspartate transporter (MAS) activity, increased PEP, PEPCK, ME in the KD group. No functional and regular biochemical changes were observed in the CR group, indicating the anticonvulsant effect of this nutritional regimen in the present

experimental model. These results suggest that the anticonvulsant effect of KD may be (at least partly) related to the observed biochemical changes.

**Key words:** drug-resistant epilepsy, ketogenic diet, cell oxidation-reduction potential