

- study of 49 patients. *Circulation*. 2015;132(18):1693-1700. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321>
3. Novikov P. I., Smitienko I. O., Moiseev S. V. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in patients with Takayasu's arte-

ritis refractory to standard immunosuppressive treatment: cases series and review of the literature. *Clin. Rheumatol*. 2013;32(12):1827-1832. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2380-6>

Поступила 04.06.2021

Сведения об авторах:

Ильков Александр Львович, врач отделения ультразвуковой диагностики; тел.: 89064602398; e-mail: alexandrilkov@rambler.ru

Ильков Дмитрий Александрович, студент; тел.: 89283166051; e-mail: vitamin_check@mail.ru

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616.853-092(048.8)
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17107>
ISSN – 2073-8137

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ. СМЕНА ПАРАДИГМЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРИСТУПОВ И ЛЕЧЕНИИ

Г. А. Афанасьева¹, А. В. Фисун¹, Е. В. Щетинин²

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

THE EPIGENETIC MECHANISMS IN EPILEPSY. PARADIGM SHIFT IN SEIZURE PREVENTION AND TREATMENT

Afanasyeva G. A.¹, Fisun A. V.¹, Shchetinin E. V.²

¹ V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Russian Federation

Рассматриваются основные эпигенетические подходы для понимания патогенеза эпилептических приступов, приводятся ведущие компоненты формирования судорожной активности в нейронах коры головного мозга с учетом изменений в системах метилирования ДНК, модификации гистонов и некодирующих РНК. Обсуждается возможность патогенетически обоснованной оптимизации регуляции эпилептогенеза с помощью вмешательства в эпигенетический контроль функции нейронов.

Ключевые слова: эпилепсия, нейроны, эпигенетика, метилирование ДНК, модификация гистонов

The main epigenetic approaches for understanding the pathogenesis of epileptic seizures are considered, the leading components of the formation of convulsive activity in the neurons of the cerebral cortex are given, taking into account changes in DNA methylation systems, modification of histones and non-coding RNAs. The possibility of pathogenetically justified optimization of the regulation of epileptogenesis by interfering with the epigenetic control of neuronal function is discussed.

Keywords: epilepsy, neurons, epigenetics, DNA methylation, histone modification

Для цитирования: Афанасьева Г. А., Фисун А. В., Щетинин Е. В. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ. СМЕНА ПАРАДИГМЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРИСТУПОВ И ЛЕЧЕНИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):439-444. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17107>

For citation: Afanasyeva G. A., Fisun A. V., Shchetinin E. V. THE EPIGENETIC MECHANISMS IN EPILEPSY. PARADIGM SHIFT IN SEIZURE PREVENTION AND TREATMENT. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):439-444. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17107> (In Russ.)

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ММР-9 – матриксная металлопротеиназа-9

РНК – рибонуклеиновая кислота

Эпилепсия – хроническое неврологическое заболевание головного мозга, которым страдают пациенты различных возрастных групп. По данным ВОЗ, в 2019 году 70 млн человек на-

блюдались с диагнозом «эпилепсия», что составляло около 1 % населения всего мира [1]. Ежегодно в разных странах данное заболевание впервые устанавливается у 2,5 млн человек [2, 3].

В России в 2016 году было выявлено 374 206 пациентов с эпилепсией, что соответствовало 0,2 % населения страны. Общая распространенность патологии составила 255,4 на 100 тыс. населения и характеризовалась неоднородностью распределения в различных субъектах Российской Федерации [4, 5].

В настоящее время в литературе нет единого представления об этиологии и патогенезе эпилепсии, обсуждаются различные концепции формирования эпилептической гипервозбудимости нейронов [6, 7]. Вместе с тем есть единое представление, что эпилепсия – распространенное и разрушительное неврологическое расстройство, вызванное фундаментальными изменениями в функциях клеток, характеризующееся повторяющимися и неспровоцированными спонтанными припадками с бимодальным распределением, самым высоким риском в младенческих и старших возрастных группах, половой гетерогенностью, с множеством факторов риска и сильной генетической предрасположенностью, сопутствующими заболеваниями, включая неврологические, когнитивные, психиатрические и ухудшающие качество жизни [3, 6, 8].

Прогресс в геномных технологиях раскрывает сложную генетическую и эпигенетическую архитектуру распространенных типов эпилепсии, что ведет к смене парадигмы [9, 10], в том числе о роли крупномасштабных изменений в экспрессии генов и регуляции экспрессии генов в aberrантной клеточной функции [11, 12]. В пользу этого свидетельствует отсутствие связи генотип-фенотип при многих фокальных эпилепсиях при дисплазии коры, глио-нейрональных опухолях (например, ганглиogliома) или эпилепсии височной доли со склерозом гиппокампа [13].

Недавние исследования выявили быстрые и стойкие изменения в эпигенетическом контроле экспрессии генов в качестве критического регулятора эпилептического транскриптома. Эпигенетически опосредованный выход генов регулирует многие аспекты клеточной физиологии, включая структуру нейронов, синтез нейромедиаторов, обилие белков в ионных каналах и другие критические нейронные процессы [12]. Таким образом, понимание вклада эпигенетически опосредованной регуляции генов может пролить свет на новые регуляторные механизмы, которые могут лечь в основу новых терапевтических подходов к лечению эпилепсии. Именно, динамика эпигенетических механизмов дает вероятные объяснения общим особенностям при эпилепсии и других сложных заболеваниях [13, 14].

Движущей силой в поиске новой парадигмы, среди прочего, стала резистентность к противозепилептическим препаратам. Припадки не поддаются медицинскому контролю примерно у 40 % людей с эпилепсией. Известные механизмы такой устойчивости включают измененную экспрессию лекарственных мишеней (т. е. модификацию рецепторов или ионных каналов), увеличение клиренса лекарственных средств или внутренние факторы тяжести [15]. Кроме того, тяжесть приступов является надежным предиктором развития фармакорезистентности при эпилепсии, опосредуя модификацию генома без изменения последовательности ДНК, но с нарушениями эпигенетического контроля. Предполагается, что судороги вызывают чрезмерную деполяризацию нейрональных мембран, что может повлиять на клеточное ядро с вмешательством в эпигенетические механизмы, которые приводят к стойкому геномному метилированию, изменениям плотности гистонов

и посттрансляционным модификациям [16]. Расшифровка эпигенетических механизмов может быть успешной стратегией повышения чувствительности мозга к противозепилептическим препаратам, поиску новых методов лечения, включая модификацию факторов риска развития припадков.

Эпигенетическая дисрегуляция стала заметной особенностью многих форм эпилепсии и сопутствующих заболеваний, включая тревогу, депрессию, когнитивные нарушения и повышенную смертность [17]. Эпигенетические процессы в мозге обеспечивают преобразование краткосрочных клеточных сигналов и изменений в активности нейронов, в длительные эффекты на экспрессию генов через метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК [18]. Эпигенетика в широком смысле относится к процессам, которые влияют на средне- и долгосрочную экспрессию генов путем изменения читаемости и доступности генетического кода [19]. Более того, секвенирование генома у пациентов с эпилепсией выявило новые патогенные варианты генов, которые кодируют именно эпигенетические регуляторные ферменты [10].

Метилирование ДНК. Метилирование ДНК является наиболее широко изученной эпигеномной модификацией. Метилирование включает ковалентное добавление метильной группы из S-аденилметионина в пятое положение на цитозине с образованием 5-метилцитозина. Эта модификация опосредована семейством ферментов, называемых ДНК-метилтрансферазами. Метилирование ДНК может способствовать и подавлять экспрессию генов в зависимости от места метилирования и задействованных факторов, обеспечивая важное значение для нормальной функции мозга, включая развитие и пластичность [20].

Аномальные профили метилирования при моделировании эпилепсии позволили выдвинуть потенциальную патомеханическую роль метилирования ДНК при хронической эпилепсии, способствующую нарушению регуляции генов [21]. Aberrантное метилирование ДНК при эпилепсии, вероятно, вызвано нарушением уровней ДНК-метилтрансфераз, в первую очередь в нейрональных клетках, позволяющим предположить, что метилирование может быть ранним событием, вызванным эпилептическим статусом, которое сохраняется на поздних стадиях в гиппокампе, способствуя изменениям экспрессии генов при эпилепсии височной доли [22]. В частности, при височной эпилепсии в гиппокампе измененные профили метилирования ДНК выявлены в структуре 146 генов, причем 81,5 % промоторов этих генов демонстрировали гиперметилирование. Таким образом, отдельные изменения метилирования ДНК в масштабах всего генома при эпилепсии височной доли человека обеспечивают молекулярную архитектуру мозга, поддерживающую систему эпилептогенеза [23].

С другой стороны, ингибирование метилирования ДНК в экспериментальных условиях может ослаблять эпилептогенез. В частности, аденозин, обеспечивая обратное гиперметилирование ДНК, опосредовал изменения в гиппокампе и предотвращал прогрессирование эпилепсии в течение трех месяцев [24]. Аденозин является хорошо охарактеризованным эндогенным противосудорожным средством и ограничителем судорог головного мозга. Благодаря сочетанию аденозиновых рецепторзависимых и независимых механизмов аденозин влияет на генерацию припадков (эктогенез), а также на

развитие эпилепсии и ее прогрессирование (эпилептогенез) [16, 25].

Неадаптивные изменения в метаболизме аденозина, в частности повышенная экспрессия астроглиального фермента аденозинкиназы, играет двойную роль как в снижении ингибирующего тонуса аденозина в головном мозге, что, следовательно, снижает порог генерации судорог, так и в увеличении потока метильных групп по пути трансметилирования, тем самым увеличивая глобальное метилирование ДНК [26, 27]. Благодаря этим механизмам аденозин обладает уникальными возможностями для связи метаболизма с эпигенетическими результатами. Показано терапевтическое действие аденозина не только в качестве подавления приступов, но профилактики эпилепсии и ее прогрессирования в целом [25, 28].

В 2008 году аденозин был предложен в качестве ключевого компонента противосудорожного механизма кетогенной диеты [29]. Лечение кетодиетой повышает содержание внеклеточного аденозина и тканевого аденозина в головном мозге. Более того, различные точки зрения на метаболическую теорию эффекта кетодиеты также могут быть объяснены эпигенетическим подходом [30], поскольку сама кетогенная диетотерапия влияет на метилирование ДНК [31, 32].

Эпигенетические исследования объясняют многовековой интерес к использованию каннабиса для лечения эпилепсии. FDA одобрен для лечения эпилепсии каннабидиол, непсихоактивный компонент каннабиса. Описано значительное улучшение качества жизни у большого числа пациентов с различными типами рефрактерной эпилепсии каннабидиолом, в механизме действия которого присутствует модуляция рецепторов аденозина [33, 34].

Показано вовлечение в патогенез эпилепсии у людей и грызунов матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), чей недостаток обедняет, в то время как избыток – облегчает эпилептогенез [35]. Эпигенетические механизмы, управляющие связанной с эпилептогенезом регуляцией экспрессии MMP-9, практически неизвестны. Вместе с тем изучение гиппокампов, извлеченных у взрослых и детей с эпилепсией височной доли, а также у крыс с модельными состояниями, получавших пентилентетразол, позволило идентифицировать ген MMP-9 как первый ген, кодирующий белок, экспрессия которого регулируется метилированием ДНК при эпилепсии. Это позволило представить подробную эпигенетическую модель вызванной эпилептогенезом регуляции экспрессии MMP-9 в гиппокампе, свидетельствующую о том, что нарушение регуляции метилирования ДНК, обнаруженное при эпилепсии, является причиной, а не следствием этого состояния [36].

Установлено, что независимое от репликации активное деметилирование ДНК запускает вальпроевая кислота, десятилетиями используемая при лечении эпилепсии и в качестве стабилизатора настроения [37]. Препарат индуцирует деметилирование ДНК и экспрессию эктопически метилированной плазмиды CMV-GFP дозозависимым образом. Напротив, вальпроид, аналог вальпроевой кислоты, не обладающий противосудорожной активностью, не индуцирует деметилирование или экспрессию CMV-GFP [38]. В совокупности литературные данные подтверждают новый механизм действия вальпроата, поскольку препарат повышает внутриклеточную активность деметилазы и повышает вероятность того, что метилирование ДНК является обратимым неза-

висимо от репликации ДНК с помощью обычно назначаемых лекарств [39, 40].

Модификации гистонов. N-концевые хвосты гистоновых белков содержат множество сайтов для посттрансляционных модификаций путем ацетилирования, метилирования, фосфорилирования и убиквитинирования [41]. Модификации гистонов могут увеличить конформацию хроматина, что может активировать либо подавлять транскрипцию [42, 43].

Ацетилирование остатков лизина обычно обеспечивает благоприятные условия для транскрипции и регулируется двумя противоположными ферментами – гистонацетилтрансферазой и гистондеацетилазами. Известно, что ацетилирование гистонов в головном мозге играет ключевую гомеостатическую роль в нейрогенезе, пластичности и синаптогенезе [44].

Исследования при приобретенной эпилепсии височной доли выявили быстрые и стойкие изменения ацетилирования лизина в промоторных элементах различных генов, а также изменения активности гистондеацетилаз как у грызунов, так и у человека, что указывает на прямую связь между эпилептогенными нарушениями и эпигенетической дисрегуляцией [45, 46]. Повышенная экспрессия гистондеацетилаз, выявленная как в экспериментальных условиях, так и у человека с эпилепсией, ассоциируется с нарушением регуляции генов, участвующих в контроле синаптической активности мозга [47–49].

Метилирование гистонов может происходить на остатках лизина и аргинина и может приводить к увеличению или уменьшению выхода транскрипции в зависимости от метилированного остатка, количества добавленных метильных групп и наличия других модификаций [41]. Метилирование гистонов участвует в развитии и специфичной для региона мозга экспрессии генов рецепторов глутамата и способствует развитию и прогрессированию эпилепсии и эпилептических синдромов [50].

Следует отметить, что к препаратам, способствующим ацетилированию лизина, относится вальпроат, способный ингибировать гистондеацетилазу [51, 52], реализуя тем самым многогранное эпигенетическое воздействие при эпилепсии и нарушениях настроения. Важно, что ингибиторы гистондеацетилазы, включая вальпроаты и салициловую кислоту, через дерегуляцию генов, окислительный стресс, деметилирование ДНК и/или дисбаланс ретиноевой кислоты реализуют в дозозависимом режиме противоопухолевое и тератогенное действие [53–55], а также возможность управления гомеопэтическими стволовыми клетками [56].

Одним из сильных деацетиляторов гистонов является этанол [57], что может объяснить, среди прочего, его способность провоцировать судороги у пациентов с эпилепсией, несмотря на присутствие угнетающего компонента в эффекте [58].

Некодирующие РНК. У млекопитающих обнаружено несколько классов коротких регуляторных некодирующих синтез белка РНК, включая эндогенные короткие интерферирующие РНК и микроРНК, обеспечивающих экспрессии генов во многих различных клеточных путях и системах. Кроме того, геном человека кодирует несколько тысяч длинных некодирующих РНК, некоторые из них играют решающую роль в различных биологических процессах, таких как эпигенетический контроль хроматина, специфичная для промотора регуляция генов, стабильность мРНК, инактивация X-хромосомы и импринтинг [59, 60].

Роль некодирующих РНК при эпилепсии еще предстоит полностью выяснить. Вместе с тем на моделях эпилепсии с каиновой кислотой и пилокарпином длинные некодирующие РНК дифференцированно экспрессируются, что предполагает их потенциальную роль в регуляции дифференцировки нейронов и воспаления [61], возбуждения нейронов посредством взаимодействия калиевых каналов [62]. На экспериментальных моделях эпилепсии и у человека описаны нарушения регуляции экспрессии и микроРНК, что делает их возможными терапевтическими мишенями при лечении эпилепсии [63, 64]. Исследования крови пациентов с эпилепсией показали различия в количестве циркулирующих микроРНК, что указывает на диагностический потенциал данных биомаркеров [65].

Заключение. Потенциальные эпигенетические механизмы могут радикально менять профиль экс-

прессии нейрональных генов, координируя их суммирующие эффекты. Такое эпигенетическое вмешательство представляется более рациональной стратегией профилактики эпилепсии, поскольку оно нацелено на первичный механизм, который запускает многочисленные последующие клеточные и молекулярные механизмы, опосредующие эпилептогенез. С улучшением понимания постепенного развития эпилепсии, эпигенетических детерминант и фармакогеномики появляется надежда на лучшие, модифицирующие болезнь или даже лечебные, фармакологические и нефармакологические стратегии лечения разрабатываемыми специфическими эпигенетическими модуляторами, что требует рациональной, патогенетически обоснованной оптимизации регуляции эпилептогенеза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. WHO. Epilepsy: a public health imperative: summary. World Health Organization. 2019. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325440>
2. Poonam N. B., Filippi D., Hauser W. A. The descriptive epidemiology of epilepsy – a review. *Epilepsy Res.* 2009;85(1):31-45. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003>
3. Thijs R. D., Surges R., O'Brien T. J., Sander J. W. Epilepsy in adults. *Lancet.* 2019;393(10172):689-701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
4. Казаковцев Б. А., Сидорюк О. В. Структурно-динамическая характеристика заболеваемости эпилепсией в России. *Психическое здоровье.* 2020;2:10-15. [Kazakovtsev B. A., Sidoryuk O.V. Structural and dynamic characteristics of epilepsy incidence in Russia. *Psihicheskoe zdorovie. – Mental Health.* 2020;2:10-15. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25557/2074-014X.2020.02.10-15>
5. Авакян Г. Н. Вопросы современной эпилептологии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2015;7(4):16-21. [Avakjan G. N. Sovremennaja jepileptologija. Problemy i reshenija. *Jepilepsija i parokszimal'nye sostojanija – Epilepsy and paroxysmal states.* 2015;7(4):16-21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2015.7.4.016-021>
6. Chang B. S., Lowenstein D. H. Epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:1257-1266. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022308>
7. Marc A., Dichter M. D. Emerging Concepts in the Pathogenesis of Epilepsy and Epileptogenesis. *Arch. Neurol.* 2009;66(4):443-447. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.10>
8. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nat. Commun.* 2018;9(1):5269. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07524-z>
9. Qureshi I. A., Mehler M. F. Sex, epilepsy, and epigenetics. *Neurobiol. Dis.* 2014;72PB:210-216. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.06.019>
10. Chen T., Giri M., Xia Z., Subedi Y. N., Li Y. Genetic and epigenetic mechanisms of epilepsy: a review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017;13:1841-1859. <https://doi.org/10.2147/NDT.S142032>
11. Symonds J. D. CHD2 epilepsy: epigenetics and the quest for precision medicine. *Dev. Med. Child Neurol.* 2020;62(5):549-550. <https://doi.org/10.1111/dmnc.14380>
12. Conboy K., Henshall D. C., Brennan G. P. Epigenetic principles underlying epileptogenesis and epilepsy syndromes. *Neurobiol. Dis.* 2021;148:105179. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105179>
13. Kobow K., Blümcke I. Epigenetics in epilepsy. *Neurosci. Lett.* 2018;667:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.01.012>
14. Hauser R. M., Henshall D. C., Lubin F. D. The Epigenetics of Epilepsy and Its Progression. *Neuroscientist.* 2018;24(2):186-200. <https://doi.org/10.1177/1073858417705840>
15. Kobow K., El-Osta A., Blümcke I. The methylation hypothesis of pharmacoresistance in epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54(Suppl.2):41-47. <https://doi.org/10.1111/epi.12183>
16. Chen F., He X., Luan G., Li T. Role of DNA Methylation and Adenosine in Ketogenic Diet for Pharmacoresistant Epilepsy: Focus on Epileptogenesis and Associated Comorbidities. *Front. Neurol.* 2019;10:119. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00119>
17. Younus I., Reddy D. S. Epigenetic interventions for epileptogenesis: A new frontier for curing epilepsy. *Pharmacol. Ther.* 2017;177:108-122. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.03.002>
18. Henshall D. C., Kobow K. Epigenetics and Epilepsy. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015;5(12):a022731. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022731>
19. Kobow K., Reid C. A., van Vliet E. A., Becker A. J., Carvill G. L. [et al.]. Epigenetics explained: a topic «primer» for the epilepsy community by the ILAE Genetics/Epigenetics Task Force. *Epileptic Disord.* 2020;22(2):127-141. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1143>
20. Jobe E. M., Zhao X. DNA Methylation and Adult Neurogenesis. *Brain Plast.* 2017;3(1):5-26. <https://doi.org/10.3233/BPL-160034>
21. Kobow K., Blümcke I. The methylation hypothesis: do epigenetic chromatin modifications play a role in epileptogenesis? *Epilepsia.* 2011;52(Suppl.4):15-19. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03145.x>
22. Ryley Parrish R., Albertson A. J., Buckingham S. C., Hablitz J. J., Mascia K. L. [et al.]. Status epilepticus triggers early and late alterations in brain-derived neurotrophic factor and NMDA glutamate receptor Grin2b DNA methylation levels in the hippocampus. *Neuroscience.* 2013;248:602-619. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.06.029>
23. Miller-Delaney S. F., Bryan K., Das S., McKiernan R. C., Bray I. M. [et al.]. Differential DNA methylation profiles of coding and non-coding genes define hippocampal sclerosis in human temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2015;138(Pt 3):616-631. <https://doi.org/10.1093/brain/awu373>
24. Williams-Karnesky R. L., Sandau U. S., Lusardi T. A., Lytle N. K., Farrell J. M. [et al.]. Epigenetic changes induced by adenosine augmentation therapy prevent epileptogenesis. *J. Clin. Invest.* 2013;123(8):3552-3563. <https://doi.org/10.1172/JCI65636>
25. Boison D., Rho J. M. Epigenetics and epilepsy prevention: The therapeutic potential of adenosine and metabolic therapies. *Neuropharmacology.* 2020;167:107741. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107741>
26. Moffatt B. A., Stevens Y. Y., Allen M. S., Snider J. D., Pereira L. A. [et al.]. Adenosine Kinase Deficiency Is Associated with Developmental Abnormalities and Reduced Transmethylation. *Plant. Physiol.* 2002;128(3):812-821. <https://doi.org/10.1104/pp.010880>
27. Wang Y., Xu Y., Yan S., Cao K., Zeng X. [et al.]. Adenosine kinase is critical for neointima formation after vascular injury by inducing aberrant DNA hypermethylation. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(2):561-575. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa040>

28. Weltha L., Reemmer J., Boison D. The role of adenosine in epilepsy. *Brain Res. Bull.* 2019;151:46-54. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.11.008>
29. Ruskin D. N., Kawamura M., Masino S. A. Adenosine and Ketogenic Treatments. *J. Caffeine Adenosine Res.* 2020;10(3):104-109. <https://doi.org/10.1089/caff.2020.0011>
30. Longo R., Peri C., Cricri D., Coppi L., Caruso D. [et al.]. Ketogenic Diet: A New Light Shining on Old but Gold Biochemistry. *Nutrients.* 2019;11(10):2497. <https://doi.org/10.3390/nu11102497>
31. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr. Opin. Neurol.* 2017;30(2):187-192. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000432>
32. Fedorovich S. V., Voronina P. P., Waseem T. V. Ketogenic diet versus ketoacidosis: what determines the influence of ketone bodies on neurons? *Neural. Regen. Res.* 2018;13(12):2060-2063. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.241442>
33. Gaston T. E., Szaflarski J. P. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2018;18(11):73. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0882-y>
34. Franco V., Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs.* 2019;79(13):1435-1454. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01171-4>
35. Murase S., Lantz C., Kim E., Gupta N, Higgins R. [et al.]. Matrix Metalloproteinase-9 regulates neuronal circuit development and excitability. *Mol. Neurobiol.* 2016;53(5):3477-3493. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9295-y>
36. Zybura-Broda K., Amborska R., Ambrozek-Latecka M., Wilemska J., Bogusz A. [et al.]. Epigenetics of Epileptogenesis-Evoked Upregulation of Matrix Metalloproteinase-9 in Hippocampus. *PLoS One.* 2016;11(8):e0159745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159745>
37. Aizawa S., Yamamuro Y. Valproate administration to mice increases hippocampal p21 expression by altering genomic DNA methylation. *Neuroreport.* 2015;26(15):915-920. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000448>
38. Xi Z., Deng W., Wang L., Xiao F., Li J. [et al.]. Association of Alpha-Soluble NSF Attachment Protein with Epileptic Seizure. *J. Mol. Neurosci.* 2015;57(3):417-425. <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0596-4>
39. Detich N., Bovenzi V., Szyf M. Valproate induces replication-independent active DNA demethylation. *J. Biol. Chem.* 2003;278(30):27586-27592. <https://doi.org/10.1074/jbc.M303740200>
40. Milutinovic S., D'Alessio A. C., Detich N., Szyf M. Valproate induces widespread epigenetic reprogramming which involves demethylation of specific genes. *Carcinogenesis.* 2007;28(3):560-571. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl167>
41. Richmond T. J., Davey C. A. The structure of DNA in the nucleosome core. *Nature.* 2003;423(6936):145-150. <https://doi.org/10.1038/nature01595>
42. Biterge B., Schneider R. Histone variants: key players of chromatin. *Cell Tissue Res.* 2014;356(3):457-466. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1862-4>
43. Law C., Cheung P. Histone variants and transcription regulation. *Subcell. Biochem.* 2013;61:319-341. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4525-4_14
44. Jagirdar R., Drexel M., Bukovac A., Tasan R. O., Sperk G. Expression of class II histone deacetylases in two mouse models of temporal lobe epilepsy. *J. Neurochem.* 2016;136(4):717-730. <https://doi.org/10.1111/jnc.13440>
45. Gano L. B., Liang L.-P., Ryan K., Michel C. R., Gomez J. [et al.]. Altered Mitochondrial Acetylation Profiles in a Kainic Acid Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Free Radic. Biol. Med.* 2018;123:116-124. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.063>
46. Citraro R., Leo A., De Caro C., Nesci V., Gallo Cantafio M. E. [et al.]. Effects of Histone Deacetylase Inhibitors on the Development of Epilepsy and Psychiatric Comorbidity in WAG/Rij Rats. *Mol. Neurobiol.* 2020;57(1):408-421. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01712-8>
47. Reddy S. D., Clossen B. L., Reddy D. S. Epigenetic Histone Deacetylation Inhibition Prevents the Development and Persistence of Temporal Lobe Epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2018;364(1):97-109. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.244939>
48. Citraro R., Leo A., Santoro M., D'agostino G., Constanti A., Russo E. Role of Histone Deacetylases (HDACs) in Epilepsy and Epileptogenesis. *Curr. Pharm. Des.* 2017;23(37):5546-5562. <https://doi.org/10.2174/1381612823666171024130001>
49. Basu T., O'Riordan K. J., Schoenike B. A., Khan N. N., Wallace E. P. [et al.]. Histone deacetylase inhibitors restore normal hippocampal synaptic plasticity and seizure threshold in a mouse model of Tuberous Sclerosis Complex. *Sci. Rep.* 2019;9(1):5266. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41744-7>
50. Milazzo G., Mercatelli D., Di Muzio G., Triboli L., De Rosa P. [et al.]. Histone Deacetylases (HDACs): Evolution, Specificity, Role in Transcriptional Complexes, and Pharmacological Actionability. *Genes (Basel).* 2020;11(5):556. <https://doi.org/10.3390/genes11050556>
51. Yan K., Rousseau J., Machol K., Cross L. A., Agre K. E. [et al.]. Deficient histone H3 propionylation by BRPF1-KAT6 complexes in neurodevelopmental disorders and cancer. *Sci. Adv.* 2020;6(4):eaax0021. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax0021>
52. Ornoy A., Becker M., Weinstein-Fudim L., Ergaz Z. S-Adenosine Methionine (SAME) and Valproic Acid (VPA) as Epigenetic Modulators: Special Emphasis on their Interactions Affecting Nervous Tissue during Pregnancy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(10):3721. <https://doi.org/10.3390/ijms21103721>
53. Giavini E., Menegola E. Teratogenic activity of HDAC inhibitors. *Curr. Pharm. Des.* 2014;20(34):5438-5442. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140205144900>
54. Tsilimigras D. I., Ntanasis-Stathopoulos I., Moris D., Spartalis E., Pawlik T. M. Histone deacetylase inhibitors in hepatocellular carcinoma: A therapeutic perspective. *Surg. Oncol.* 2018;27(4):611-618. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.07.015>
55. Hrebackova J., Hrabeta J., Eckschlagner T. Valproic acid in the complex therapy of malignant tumors. *Curr. Drug Targets.* 2010;11(3):361-379. <https://doi.org/10.2174/138945010790711923>
56. Zimran E., Papa L., Djedaini M., Patel A., Iancu-Rubin C., Hoffman R. Expansion and preservation of the functional activity of adult hematopoietic stem cells cultured ex vivo with a histone deacetylase inhibitor. *Stem Cells Transl. Med.* 2020;9(4):531-542. <https://doi.org/10.1002/sctm.19-0199>
57. Bohnsack J. P., Patel V. K., Morrow A. L. Ethanol Exposure Regulates Gabra1 Expression via Histone Deacetylation at the Promoter in Cultured Cortical Neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2017;363(1):1-11. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.242446>
58. Leach J. P., Mohanraj R., Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention. *Epilepsia.* 2012;53(Suppl 4):48-57. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03613.x>
59. Jarroux J., Morillon A., Pinskaya M. History, Discovery, and Classification of lncRNAs. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;1008:1-46. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5203-3_1
60. Hombach S., Kretz M. Non-coding RNAs: Classification, Biology and Functioning. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016;937:3-17. https://doi.org/10.1007/978-3-319-42059-2_1
61. Ma Y. The Challenge of microRNA as a Biomarker of Epilepsy. *Curr. Neuropharmacol.* 2018;16(1):37-42. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170703102410>
62. Paschou M., Maier L., Papazafiri P., Selescu T., Dedos S. G. [et al.]. Neuronal microRNAs modulate TREK two-pore domain K⁺ channel expression and current density. *RNA Biol.* 2020;17(5):651-662. <https://doi.org/10.1080/15476286.2020.1722450>
63. Henshall D. C. Epigenetics and noncoding RNA: Recent developments and future therapeutic opportunities. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2020;24:30-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.06.002>
64. Venø M. T., Reschke C. R., Morris G., Connolly N. M. C., Su J. [et al.]. A systems approach delivers a functional microRNA catalog and expanded targets for

seizure suppression in temporal lobe epilepsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020;117(27):15977-15988.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1919313117>

65. Henshall D. C., Hamer H. M., Pasterkamp R. J., Goldstein D. B., Kjems J. [et al.]. MicroRNAs in

epilepsy: pathophysiology and clinical utility. *Lancet Neurol*. 2016;15(13):1368-1376.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30246-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30246-0)

Поступила 19.07.2021

Сведения об авторах:

Афанасьева Галина Александровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии; тел.: (8452)669768; e-mail: gafanaseva@yandex.ru

Фисун Анна Вячеславовна, ассистент кафедры; тел.: (8452)669768; e-mail: gafanaseva@yandex.ru

Щетинин Евгений Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии; тел.: (8652)352524; e-mail: ev.cliph@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6193-8746>

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.858-008.6

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17108>

ISSN – 2073-8137

ПАТОЛОГИЯ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Е. С. Пименова¹, М. И. Русскина¹, С. С. Петриков², Г. Р. Рамазанов², Л. Б. Завалий²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

PATHOLOGY OF THE ENTERIC NERVOUS SYSTEM IN PARKINSON'S DISEASE

Pimenova E. S.¹, Russkina M. I.¹, Petrikov S. S.², Ramazanov G. R.², Zavaliy L. B.²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

² N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

Энтеральная нервная система – автономная система желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Общность структуры и медиаторов энтеральной и центральной нервных систем позволяет предположить единые механизмы развития заболеваний. Представлены данные о состоянии энтеральной нервной системы у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Как известно, немоторные симптомы БП, такие как обонятельные нарушения и расстройства ЖКТ (чаще запор), могут появиться за несколько лет или десятилетий до развития моторных симптомов. Нарушение перистальтики кишечника у пациентов с БП можно объяснить поражением нервных ганглиозных сплетений и глии интрамуральной нервной системы. Важная роль в патогенезе БП принадлежит пресинаптическому аномальному белку альфа-синуклеину, участвующему в аксональном транспорте. Согласно теории Хайко Браака, включения альфа-синуклеина (компоненты телец Леви) возникают на периферии, в том числе в энтеральной нервной системе ЖКТ, а затем через блуждающий нерв распространяются в структуры среднего мозга. Исследования в данном направлении могут помочь в ранней диагностике БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, энтеральная нервная система, альфа-синуклеин, немоторные симптомы болезни Паркинсона

The enteral nervous system is an autonomous system of the gastrointestinal tract (GIT). The common structure and mediators of the enteral and central nervous systems suggest common mechanisms of disease development. The article presents data on the state of the enteral nervous system in patients with Parkinson's disease (PD). As is known, non-motor symptoms of PD, such as olfactory and gastrointestinal disorders (more often constipation), may appear several years or decades before the development of motor symptoms. Violation of intestinal peristalsis in patients with PD can be explained by damage to the nerve ganglion plexuses and glia of the intramural nervous system. An important role in the pathogenesis