



Перспективы фармакотранскриптомики в понимании эффектов противоэпилептических препаратов и поиске новых классов противоэпилептических препаратов

Шнайдер Н. А.^{1,2}, Бадер В. В.^{1,3}, Насырова Р. Ф.^{1,4}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Российская Федерация

³ СПбГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Российская Федерация

Аннотация

Фармакотранскриптомика — это один из важных «пазлов» мультиомического подхода к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств (ЛС), наряду с фармакометаболомикой и фармакогеномикой. Фармакотранскриптомика помогает понять, как изменяется экспрессия генов (транскриптом) пациента в ответ на воздействие ЛС (дозу, длительность приёма, и т. д.), особенно при их длительном приёме. Этим объясняется интерес исследователей к фармакотранскриптомике противоэпилептических препаратов (ПЭП), поскольку до 60-70 % людей, страдающих эпилепсией, получают ПЭП пожизненно. С одной стороны, этот «пазл» фармакомultiомики может помочь понять механизмы действия ПЭП, предсказать реакцию на них и определить потенциальные лекарственные мишени или биомаркеры (например, микроРНК). С другой стороны, несомненны перспективы фармакотранскриптомики в поиске потенциально новых классов ПЭП.

Ключевые слова: персонализированная неврология; мультиомика; транскриптомика; фармакотранскриптомика; противоэпилептические препараты; эффективность; безопасность; биомаркеры; микроРНК

Для цитирования:

Шнайдер Н. А., Бадер В. В., Насырова Р. Ф. Перспективы фармакотранскриптомики в понимании эффектов противоэпилептических препаратов и поиске новых классов противоэпилептических препаратов. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(4):10–17. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-10-17>. EDN: FYBPPD.

Поступила: 08.08.2025. **В доработанном виде:** 18.09.2025. **Принята к печати:** 10.10.2025. **Опубликована:** 25.12.2025.

Prospects of pharmacotranscriptomics in understanding the effects of antiepileptic drugs and searching for new classes of antiepileptic drugs

Natalia A. Shnyder^{1,2}, Violetta V. Bader^{1,3}, Regina F. Nasyrova^{1,4}

¹ Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russian Federation

² Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

³ City Psychiatric Hospital No. 6 (hospital with dispensary), Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Tula State University, Tula, Russian Federation

Abstract

Pharmacotranscriptomics is one of the important components of the multiomics approach to evaluating the efficacy and safety of drugs, along with pharmacometabolomics and pharmacogenomics. Pharmacotranscriptomics helps to understand how a patient's gene expression (transcriptome) changes in response to drug exposure (dose, duration of administration, etc.), especially during long-term use. This explains the researchers' interest in the pharmacotranscriptomics of antiepileptic drugs (AEDs), since lifelong AED therapy is required for up to 60-70% of people with epilepsy. This component of pharmacomultiomics can help in understanding the mechanisms of action of antiepileptic drugs, predicting treatment response, and identifying potential drug targets or biomarkers (for example, microRNAs). On the other hand, the prospects of pharmacotranscriptomics in the search for potentially new classes of AEDs are undeniable.

Keywords: personalized neurology; multiomics; transcriptomics; pharmacotranscriptomics; antiepileptic drugs; efficacy; safety; biomarkers; microRNAs

For citations:

Shnayder NA, Bader VV, Nasyrova RF. Prospects of pharmacotranscriptomics in understanding the effects of antiepileptic drugs and searching for new classes of antiepileptic drugs. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(4):10–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-4-10-17>. EDN: FYBPPD.

Received: 08.08.2025. **Revision received:** 18.09.2025. **Accepted:** 10.10.2025. **Published:** 25.12.2025.

Введение / Introduction

Эпилепсия является генетически и клинически неоднородным распространённым социально значимым заболеванием, поражающим все возрастные группы населения. Эпилепсией страдают около 1–2 % населения в мире [1]. Оно характеризуется повторяющимися неспровоцированными приступами, вызванными дисбалансом между возбуждением и торможением в нейронных цепях. Это заболевание требует длительного приёма противоэпилептических препаратов (ПЭП), в ряде случаев пожизненного [1]. Длительный приём ПЭП, высокие дозы ПЭП, политерапия ПЭП ассоциированы с высоким риском развития нежелательных реакций (НР), включая тератогенность [2], нейротоксичность [3], кардиотоксичность [4], метаболический синдром [5, 6] и др., а также с развитием терапевтической резистентности с неэффективным контролем эпилептических приступов у значительной части пациентов. Фармакометабомика (терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) ПЭП, газожидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ГЖХ-МС) активных метаболитов ПЭП) и фармакогеномика (фармакогенетическое тестирования нефункциональных полиморфизмов генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма и транспорта ПЭП) активно развиваются и относятся к приоритетным направлениям персонализированной неврологии [7]. Несмотря на растущий интерес исследователей к взаимосвязи между эпигенетическими биомаркерами и эффективностью или безопасностью фармакотерапии эпилепсии, влияющими на риск развития ПЭП-индуцированных НР, подходы, основанные на фармакотранскриптомике [8], пока находятся в зачаточном состоянии и в реальной клинической практике эпилептолога не применяются. Успех мультиомического подхода (фармакометабомики, фармакогеномики и фармакотранскриптомики) к фармакотерапии эпилепсии во многом будет зависеть от критериев, используемых для отбора методов исследования ПЭП и их активных метаболитов в биологических жидкостях (плазма, сыворотка, слюна, моча, волосы), фармакогенетических панелей для идентификации полиморфизмов (вариантов) генов-кандидатов, кодирующих пути метаболизма и транспорта ПЭП, а также эпигенетических биомаркеров (в первую очередь, микроРНК, влияющих на изменение экспрессии генов (транскриптом) пациента в ответ на воздействие ПЭП (дозу, длительность приёма, и т. д.), особенно при их длительном приёме. Выявление перспективных эпи-

генетических биомаркеров повысит шансы на успех в исследованиях ассоциаций на основе микроРНК, а также в перспективе позволит разработать новый класс лекарственных средств (ЛС) для пациентов с терапевтически резистентной эпилепсией.

Фармакотранскриптомика и эпигенетические биомаркеры противоэпилептических препаратов / Pharmacotranscriptomics and epigenetic biomarkers of antiepileptic drugs

Фармакотранскриптомика — это новая область исследований, которая только начала развиваться и обещает помочь в поиске мишеней, определении эпигенетических биомаркеров и оценке эффективности ПЭП [9], выходящей за рамки фармакогеномики и фармакометабомики [10]. К основным направлениям исследований в области фармакотранскриптомики ПЭП можно отнести следующие:

1) определение механизмов действия ПЭП:

– секвенирование РНК (RNA-seq2) для анализа всего транскриптома (всех молекул РНК) в клетках или тканях, подвергшихся воздействию ПЭП, что позволяет определить, какие гены активируются ПЭП, а какие — нет);

– исследование генов-концентраторов (hub-genes) и путей их прохождения для идентификации генов, которые играют центральную роль в ПЭП-индуцированных изменениях экспрессии генов, и путей, в которых они участвуют;

2) открытие новых ПЭП:

– перепрофилирование ЛС, когда в результате анализа транскриптомных данных идентифицируются ЛС, изменяющие транскриптомную характеристику эпилепсии, включая достижение свободы от эпилептических приступов; перепрофилирование ЛС на основе фармакотранскриптомики помогает найти новые классы ЛС с потенциальным противоэпилептическим эффектом;

3) персонализированная неврология/эпилептология:

– прогнозирование реакции на ПЭП (эффективности и безопасности), когда анализ результатов исследования транскриптома пациентов с эпилепсией может помочь в разработке прогностических моделей, позволяющих определить, какие ПЭП с наибольшей вероятностью будут эффективны для конкретного человека, а какие могут привести к развитию клинически значимых НР (тератогенезу, нейротоксичности, кардиотоксичности, метаболическому синдрому);

4) транскриптомные исследования могут выявить молекулярные пути, участвующие в патогенезе, прогрессировании эпилепсии и развитии терапевтической резистентности к ПЭП, что потенциально может привести к выявлению новых лекарственных мишеней [11].

Механизм действия ПЭП связан с их воздействием на различные молекулярные мишени, которые избирательно снижают возбудимость нейронов и обеспечивают адекватный контроль над эпилептическими приступами. ПЭП первой и новых генераций имеют различные механизмы действия, которые условно можно разделить на две группы в зависимости от регулирующих функций в отношении потенциал-зависимых ионных каналов и синаптической возбудимости [12]. Однако исследования последних лет убедительно демонстрируют, что ПЭП и их активные метаболиты могут оказывать регулирующее воздействие на экспрессию генов как эпигенетические модификаторы [13].

Эпигенетические модификации и регуляторы представляют собой потенциальные молекулярные элементы, которые контролируют соответствующие физиологические и патологические процессы, тем самым влияя на естественное течение эпилепсии и ответ на ПЭП у конкретного человека. Эти эпигенетические модуляторы можно использовать в качестве биомаркеров эффективности и безопасности ПЭП, потому что они обладают рядом преимуществ и предоставляют информацию о функциях генов, тем самым объясняя различия между эндофенотипами отдельных пациентов, страдающих эпилепсией. Технологии фармакотранскриптомики, используемые для анализа эпигенетических биомаркеров, разрабатываются и совершенствуются, становясь более простыми и доступными в использовании [9, 11, 13].

В 2017 г. *García-Giménez et al.* [8] предложили модифицированное определение эпигенетического биомаркера как любой эпигенетической метки или изменённого эпигенетического механизма, который: 1) стабилен и воспроизводим при обработке образцов и может быть измерен в биологических жидкостях или первичных типах тканевых препаратов (свежих, замороженных и фиксированных формалином, и залитых парафином); 2) предсказывает риск развития заболевания в будущем (риск); 3) определяет заболевание (диагностика); 4) выявляет информацию о естественном течении болезни; 5) прогнозирует исход болезни (прогноз); 6) реагирует на терапию (предикция); 6) отслеживает реакцию на терапию или лекарства (мониторинг терапии); 7) позволяет одновременно проводить диагностику и целенаправленную терапию (терагноз).

Преимущества фармакотранскриптомики над фармакометаболюмикой и фармакогеномикой в эпилептологии объясняется тем, что эпигенетические биомаркеры: 1) могут предоставить важную информацию о функции генов в отдельных типах клеток,

заполняя клинические пробелы и показывая, в какой степени контролируются конкретные генетические программы; 2) могут включать информацию об окружающей среде, об образе жизни пациента, страдающего эпилепсией, тем самым объясняя, например, как питание и метаболические факторы влияют на здоровье пациента и течение заболевания; 3) могут предоставлять информацию о естественной истории эпилепсии, являясь настоящими биоархивами; 4) широкий спектр эпигенетических биомаркеров (в частности, микроРНК и посттрансляционные модификации гистонов) чрезвычайно стабильны в жидкостях (например, плазме, сыворотке, моче, слюне, и др.) и большинство из них также чрезвычайно стабильны в основных типах тканевых препаратов (например, свежих и замороженных тканях, пятнах засохшей крови (карты Гатри), залитых парафином образцах тканей и др.); 5) микроРНК являются очень стабильными молекулами даже в образцах низкого качества; 6) могут предоставлять ценную информацию о диагностике заболеваний, прогнозировании и мониторинге лечения; 7) могут обеспечивать одновременную диагностику и таргетную терапию, тем самым способствуя терагнозу [8].

К значимым эпигенетическим биомаркерам относятся метилирование ДНК, модификации гистоновых белков и функции некодирующих РНК.

Бесклеточная циркулирующая ДНК (бцДНК) предложена как эпигенетический биомаркер при различных патологических состояниях [8, 9] и потенциально может быть использована в эпилептологии. Количество бцДНК у здоровых людей, как правило, очень низкое (менее 5 нг/мл в плазме) и может увеличиваться в 8–10 раз у людей с некоторыми формами эпилепсии. Ограничения клинического использования бцДНК заключаются в том, что существует проблема с их выделением из биологических жидкостей и количественной оценкой из-за небольшого количества и фрагментированной природы бцДНК в доступных биообразцах. Кроме того, этап экстракции и очистки имеет решающее значение для разработки воспроизводимых, стандартизированных методов выделения бцДНК, включая контроль качества для измерения эффективности экстракции, смещения размера фрагментов и выхода [14].

Гистоновые белки. Использование гистоновых белков в качестве эпигенетических биомаркеров заболеваний основано на анализе посттрансляционных модификаций гистонов и их вариаций в контексте заболевания и исследования гистонов во внеклеточной среде (в крови). В последнем случае анализ посттрансляционных модификаций гистоновых белков является ценным инструментом для диагностики и/или прогнозирования развития заболевания [8, 9]. Большинство наборов предназначены для быстрого выделения основных гистоновых белков с помощью простых манипуляций, обеспечивающих приемлемый

выход, хотя и не исключая одновременное выделение других ядерных белков. Основным применением является функциональный анализ, выполняемый с помощью вестерн-блоттинга. Однако, использование гистоновых белков в исследованиях эпигенетической регуляции далеко от применения в качестве эпигенетических биомаркеров клинического значения, например при оценке эффективности и безопасности ПЭП. Ограничением также являются проблемы, лежащие в основе методов выделения гистоновых белков с загрязнением другими ядерными белками и компонентами. Большинство наборов и методов очистки требуют высокой плотности клеток, которые могут быть получены путём гомогенизации тканей или выделения клеток крови. Пока мало доступных методов очистки гистоновых белков от биологических жидкостей [11, 13].

Известно, что модификации гистоновых белков влияют на транскрипцию и другие функции ДНК как матрицы [13]. Этот процесс регулируется специфическими ферментативными механизмами, в которых метаболиты выступают в качестве косубстратов или активаторов/ингибиторов. Одним из наиболее распространённых способов модификации гистоновых белков является ацетилирование, нейтрализующее положительно заряженные остатки лизина, которых много в гистоновых белках, тем самым «открывая» хроматин и делая ДНК более доступной для других белковых факторов [15]. Статус ацетилирования гистонов регулируется балансом между активностью гистоновых ацетилтрансфераз и гистоновых деацетилаз (HDAC). Ингибирование HDAC вызывает накопление ацетилированных форм гистоновых белков, таким образом регулируя экспрессию генов, клеточную пролиферацию и клеточную гибель. Некоторые ПЭП могут действовать как ингибиторы HDAC и играть решающую роль во множестве механизмов экспрессии генов. Например, вальпроевая кислота (ВК) является первым известным ПЭП, неселективно ингибирующим HDAC [16, 17]. Позднее показано, что карбамазепин (КМЗ), топирамат (ТПМ), лакосамид (ЛКМ) также являются ингибиторами HDAC [18, 19]. Леветирацетам (ЛЕВ) не может напрямую влиять на активность HDAC, но 2-пирролидинон-*n*-масляная кислота (основной метаболит ЛЕВ) способствует деацетилированию гистоновых белков в клетках HeLa [34].

Циркулирующие микроРНК. МикроРНК также можно обнаружить в биологических жидкостях и, поскольку, некоторые из них демонстрируют изменённый уровень у пациентов с различными клиническими формами эпилепсией [20], в последние годы увеличилось число исследований, демонстрирующих перспективу их использования в качестве эпигенетических биомаркеров терапевтической резистентности к ПЭП и развития НР (например, ПЭП-индуцированного метаболического синдрома [6]). В зависимости от используемого протокола лабораторной диагностики

можно выделить: свободные циркулирующие микроРНК; микроРНК, связанные с белками; микроРНК, ассоциированные с микровезикулами; все микроРНК, присутствующие в образце крови. Однако, ограничением использования циркулирующих микроРНК как эпигенетических биомаркеров является более низкая эффективность и выход их из плазмы крови и сыворотки, по сравнению с выделением микроРНК из клеток и тканей [21].

Аномальная экспрессия микроРНК может привести к аномальной экспрессии белков, и эти непреднамеренные реакции могут быть вызваны ПЭП. Например, пренатальное воздействие ВК приводит к гиперэкспрессии miR-132 в головном мозге мышинного эмбриона, а затем снижает уровень её молекулярных мишеней — метил-СpG-связывающего белка 2 (MECP2) и белка, активирующего Rho-ГТФазу (p250GAP), что может привести к аутистическому поведению и патологическим изменениям в коре головного мозга мыши [22]. Фенобарбитал (ФБ) может вызывать изменения в уровнях экспрессии гена, кодирующего дельта-подобный гомолог 1, и гена, кодирующего фермент дейодиназы 3 типа (Dlk1-Dio3), которые способны экспрессировать кластеры микроРНК, в результате чего развивается гипертрофия и перекодирование гепатоцитов, повышая риск развития ФБ-индуцированного рака печени у грызунов [23]. КМЗ-индуцированная дерматотоксичность (в частности, синдром Стивенса-Джонсона) связана с нарушением регуляции микроРНК в экспериментальном анализе иммунных клеток [24].

Обсуждение / Discussion

Исследования последних лет показали, что ПЭП могут изменять метилирование ДНК; влиять на модификацию гистоновых белков, воздействуя на такие ферменты, как ДНК-метилтрансферазы, гистондеацетилазы и метилсвязывающие белки; изменять уровень экспрессии микроРНК [25]. В связи с этим, бцДНК, модифицированные гистоновые белки и циркулирующие микроРНК могут рассматриваться как перспективные эпигенетические биомаркеры эффективности и безопасности ПЭП, которые влияют на экспрессию генов-мишеней действия ПЭП. Это объясняет прогностическую, профилактическую, диагностическую и терапевтическую роль фармакотранскриптомики на основе вышеуказанных биомаркеров при эпилепсии, терапевтической резистентности к ПЭП и ПЭП-индуцированных НР [26, 27], наряду с фармакогеномикой [7, 28, 29] и фармакометаболомикой [10, 17].

Так, показано, что ВК-индуцированная гепатотоксичность с развитием неалкогольной жировой болезни печени ассоциирована с метилированием ДНК и изменением регуляции генов *PPAR γ* , *PPAR α* , *AHR* и *CD36* [30], а ВК-индуцированное нарушение обмена фолиевой кислоты — с метилированием ДНК

и изменением регуляции гена *MTHFR* [2, 31]. На животных моделях (грызунах) показано, что ВК-индуцированная гиперэкспрессия *miR-132* и *miR-134-5p* ассоциирована с развитием расстройств аутистического спектра [22, 32]. ФБ-индуцированное нарушение ацетилирования и метилирования гистондеацетилазы H3 влияет на метаболизм этого ЛС [33], а гиперэкспрессия *miR-200b* и *miR-221* ассоциирована с ФБ-индуцированным канцерогенезом [34]. КМЗ-индуцированное нарушение ацетилирование гистоновых белков изменяет регуляцию гена *CYP3A4*, в результате чего замедляется метаболизм этого ЛС [35], а КМЗ-индуцированная гиперэкспрессия *miR-155*, *miR-18a* и *miR-21* ассоциирована с дерматотоксичностью [24]. ПЭП-индуцированная нейротоксичность, особенно в отношении головного мозга плода у беременных женщин, страдающих эпилепсией, объясняется множеством механизмов патогенеза, включая нарушение метаболизма фолатов и изменение экспрессии плацентарных белков-переносчиков [2, 36]. В перспективе, фармакотранскриптомика может помочь разработать новые стратегии прогнозирования, профилактики и коррекции этих НР [37, 38].

Фармакотранскриптомика помогает изменить наше понимание механизмов действия ПЭП. Так, ВК увеличивает метилирование локуса -39С в промоторе гена *SCN3A* и может повышать уровень жировой массы и белка, ассоциированного с ожирением (FTO), который в свою очередь ингибирует экспрессию генов *MBD2* и *Nav1.3*, что даёт новое объяснение механизму противосудорожного эффекта этого ЛС [39]. Противосудорожный эффект этосуксимида ассоциирован с гиперэкспрессией мРНК гена *DNMT* в коре головного мозга в эксперименте на примере животной модели эпилепсии (крысы) [40].

Кроме того, результаты исследований в области фармакотранскриптомики приводят к лекарственному репрофилированию ПЭП. Например, молекулярные эффекты ВК включают метилирование ДНК, ацетилирование гистоновых белков и гистондеацетилазы H3 и H4 типов [41, 42], изменение экспрессии микроРНК (*hsa-miR-124*, *hsa-miR-125a*, *hsa-miR-125b*, *hsa-miR-133b*, *hsa-miR-145-5p*, *hsa-miR-205*) [43, 44, 45]. В результате ВК-индуцированного метилирования ДНК изменяется регуляция различных генов и их путей (например, *BRD1*, *CD133*, *NANOG*, *NGN1*, *OCT4*, *SCN3A*, *SOX2*, и др.), что обеспечивает репрофилирование ВК из противосудорожного и нормотимического в противоопухолевое и иммуномодулирующее ЛС [46].

Молекулярные эффекты КМЗ и ЛЕВ включают метилирование ДНК, ацетилирование гистоновых белков и гистондеацетилазы H3 типа [13, 33, 37, 47]. Показано, что в результате КМЗ-индуцированного метилирования ДНК изменяется регуляция гена *BRD1* [13]. Приём ВК и КМЗ может вызвать активацию транскрипции гена *BRD1*, ассоциированного с предрасположенностью к шизофрении, за счёт дем-

тирования промотора этого гена, что делает *BRD1* новой мишенью для этих ЛС их использования при лечении расстройств шизофренического спектра [48].

Молекулярные эффекты лакосамида включают ацетилирование гистоновых белков и изменение экспрессии микроРНК [49]. Лакосамид и бриварацетам снижают экспрессию *hsa-miR-107* и повышают экспрессию *hsa-miR-195-5p*, что объясняет их противоопухолевый эффект [50]. Окскарбазепин-индуцированное метилирование ДНК приводит к изменению регуляции гена *GABRB2*, за счёт чего достигается психотропный эффект [51]. Ламотриджин влияет на ацетилирование гистоновых белков [33], а этосуксимид — на метилирование ДНК, изменяя регуляцию генов *DNMT1* и *DNMT3* [38]. В эксперименте с использованием животных моделей показано, что каннабидиол влияет на метилирование ДНК, изменяя регуляцию гена *CB1* и митохондриального ферритина, что обеспечивает его психотропный и нейропротекторный эффекты [52, 53].

В последние годы фармацевтическая отрасль сталкивается со снижением эффективности исследований и новых разработок в области эпилептологии, что приводит к тому, что на рынок выходит всё меньше ПЭП, несмотря на увеличение инвестиций. Это обусловлено тем, что некоторые ПЭП-кандидаты не проходят поздние стадии разработки из-за проблем с безопасностью и/или ранее не выявленных НР. Проект OSTAR продемонстрировал, что фармакотранскриптомика путём профилирования экспрессии генов позволяет выявлять НР соединений и является ценным инструментом для принятия решений на ранних стадиях разработки новых ПЭП [54]. Секвенирование одноклеточной РНК (scRNA-Seq) в сочетании с параллельными системами на основе CRISPR, также известными как Perturb-seq, CRISP-Seq и CROP-seq, может помочь в разработке новых ПЭП [55]. Этот подход позволяет проводить скрининг генов, участвующих в терапевтической резистентности к ПЭП или специфической клеточной мишени, сочетая разрешение метода massively parallel scRNA-Seq с масштабом редактирования генома при объединённом скрининге CRISPR, что даёт функциональную информацию о влиянии конкретного генетического нарушения на измеряемый фенотип эпилепсии у конкретного пациента [56, 57].

Исследование *Lin WH et al.* [58] продемонстрировало, что скрининг с использованием РНК-интерференции может помочь идентифицировать новые мишени для ПЭП нового поколения на основе повышенной экспрессии гомеостатического регулятора *pumilio* (*Pum*). Известно, что активность *Pum* регулируется деполяризацией нейронов головного мозга. При этом, усиленное синаптическое возбуждение повышает экспрессию *Pum* и усиливает трансляционную репрессию транскриптов потенциал-зависимых натриевых каналов (*Nav*), что достаточно для ингибирования ионного тока Na^+ в нейронах (*INa*) и снижения частоты

генерации потенциала действия и эпилептических приступов в итоге.

Wang *L et al.* [59] показали, что miR-139-5p повышает чувствительность к ПЭП при терапевтически резистентной эпилепсии за счёт ингибирования белка 1, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1). Кроме того, уровень экспрессии miR-139-5p влияет на развитие коры головного мозга, при этом гиперэкспрессия miR-139-5p может ослаблять повреждения коры головного мозга за счёт регулирующего влияния на миграцию корковых структур посредством воздействия на *Lis1* [60]. Агонисты miR-139-5p (ago-miR-139-5p) ослабляют повреждения у пациентов с эпилепсией путём ингибирования трансформирующего фактора роста человека [59]. Таким образом, новый класс ПЭП, повышающий экспрессию miR-139-5p, может предотвратить дальнейшее развитие эпилепсии и снизить риск развития терапевтической устойчивости к ПЭП.

Заключение / Conclusion

Знание о вариантах транскриптома и их влиянии в контексте молекулярных изменений, вызывающих эпигенетическую модификацию течения эпилепсии и индивидуального ответа на ПЭП у пациентов, страдающих эпилепсией, с использованием неинтегрированных технологий может помочь снизить риск развития терапевтической резистентности к ПЭП и серьёзных НР. Многогранность эпилепсии как генетически и клинически гетерогенного заболевания и её субклеточная гетерогенность играют решающую роль в эффективности и безопасности ПЭП, терапевтической устойчивости к ним и их токсичности. Фармакотранскриптомика является мощным инструментом для понимания молекулярных механизмов действия ПЭП, открытия новых классов ПЭП на основе микроРНК и развития персонализированной медицины, обеспечивающей достижение оптимального баланса между эффективностью и безопасностью фармакотерапии эпилепсии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Финансирование

Данная работа не имела спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors participated in the development of the concept and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Funding

This work was not supported by sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шнайдер Наталья Алексеевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: naschnaider@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2840-837X

РИНЦ SPIN-код: 6517-0279

ABOUT THE AUTHORS

Natalia A. Shnayder — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology of the V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg; Leading Researcher of the Centre for Collective Use "Molecular and Cellular Technologies" of Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: naschnaider@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2840-837X

RSCI SPIN code: 6517-0279

Бадер Виолетта Владимировна — младший научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; врач-невролог городского эпилептологического центра, СПбГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: grechkina.vv@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-8279-4198
РИНЦ SPIN-код: 7191-5739

Насырова Регина Фаритовна — д. м. н., главный научный сотрудник, руководитель Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург; профессор кафедры психиатрии, общей и клинической психологии ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Российская Федерация
e-mail: regina_nmrcpn@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-1874-9434
РИНЦ SPIN-код: 3799-0099

Violetta V. Bader — Junior Researcher of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology of the V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology; neurologist, City Epileptology Centre, City Psychiatric Hospital No. 6, St. Petersburg, Russian Federation
e-mail: grechkina.vv@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-8279-4198
RSCI SPIN code: 7191-5739

Regina F. Nasyrova — Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Officer, Head of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg; Professor, Department of Psychiatry, General and Clinical Psychology, Tula State University, Tula, Russian Federation
e-mail: regina_nmrcpn@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-1874-9434
RSCI SPIN code: 3799-0099

Список литературы / References

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин : Руководство для врачей. 2-е издание. БИНОМ. 2019; 896 с. ISBN 978-5-6042641-0-2. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men: A guide for doctors. 2nd edition. BINOM. 2019; 896 p. ISBN 978-5-6042641-0-2 (In Russ.).]

2. Бочанова Е.Н., Дмитренко Д.В., Егорова А.Т. [и др.]. Эпилепсия и беременность. 2-е издание, переработанное и дополненное. *ГЕОТАР-Медиа*. 2022;296 с. [Bochanova E.N., Dmitrenko D.V., Egorova A.T. et al. Epilepsy and pregnancy. 2nd edition, revised and supplemented. *GEOTAR-Media*. 2022; 296 p. (In Russ.).]

3. Rubio C, Gatica F, Uribe E, et al. Molecular and Genetic Mechanisms of Neurotoxicity During Anti-seizure Medications Use. *Rev de Investig Clinica*. 2023;75(1):1–12. doi:10.24875/RIC.22000260

4. Zhuravlev NM, Shnayder NA, Vaiman EE, et al. Interindividual Variability of Anticonvulsant-Induced QT Prolongation Risk. *Pers Psychiatry Neurol*. 2022;2(1):22–45. doi:10.52667/2712-9179-2022-2-1-23-45

5. Shnayder NA, Pekarets NA, Pekarets NI, et al. MicroRNAs as Epigenetic Biomarkers of Pathogenetic Mechanisms of the Metabolic Syndrome Induced by Antiseizure Medications: Systematic Review. *J Clin Med*. 2025;14(7):2432. doi:10.3390/jcm14072432

6. Шнайдер Н.А., Пекарец Н.А., Пекарец Н.И., и др. Роль микроРНК как регуляторов системной воспалительной реакции при метаболическом синдроме, вызванном противосудорожными препаратами. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2025;17(2):208–226. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.239> [Shnayder NA, Pekarets NA, Pekarets NI, et al. The role of microRNAs as regulators of systemic inflammatory response in anticonvulsant-induced metabolic syndrome. *Epilepsy paroxysmal cond*. 2025;17(2):208–26. doi:10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.239 (In Russ.)]

7. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В., и др. Биологические маркеры эффективности и безопасности противоэпилептических препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(1):17–25. doi: 10.20333/2500136-2017-1-17-25 [Nasyrova RF, Sivakova NA, Lipatova LV, et al. Biological Markers of the Antiepileptic Drugs Efficacy and Safety: *Pharmacogenetics and Pharmacokinetics*. *Siberian Med Rev*. 2017;(1):17–25. (In Russ.)]

8. García-Giménez JL, Seco-Cervera M, Tollefsbol TO, et al. Epigenetic biomarkers: Current strategies and future challenges for their use in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(7-8):529–50. doi:10.1080/10408363.2017.1410520

9. Xicota L, De toma I, Maffioletti E, et al. Recommendations for pharmacotranscriptomic profiling of drug response in CNS disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022;54:41–53. doi:10.1016/j.euroneuro.2021.10.005

10. Шнайдер Н.А., Гречкина В.В., Архипов В.В., Насырова Р.Ф. Фармакогенетически-информированная фармакометабомика как инновационный подход к оценке безопасности и риска фармакотерапии препаратами вальпроевой кислоты. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):450–462. doi: 10.30895/2312-7821-2023-386 [Shnayder NA, Grechkina VV, Arkhipov VV, Nasyrova RF. Pharmacogenetics-Informed Pharmacometabolomics as an Innovative Approach to Assessing the Safety and Risk of Pharmacotherapy with Valproic Acid. *Saf Risk Pharmacother*. 2023;11(4):450–62.]

11. Якимов А.М., Тимечко Е.Е., Парамонова А.И., и др. Гипотезы развития и стратегии преодоления лекарственной устойчивости при эпилепсии. Часть I: Гипотезы развития. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2024;16(4):375–384. Doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.210 [Yakimov AM, Timechko EE, Paramonova AI, et al. Hypotheses of development and strategies for overcoming drug resistance in epilepsy. Part I: Hypotheses of development. *Epilepsy paroxysmal cond*. 2025;16(4):375–84. (In Russ.)].

12. Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(2):157–63. doi:10.1097/WCO.0b013e32833735b5

13. Kong F, Ma C, Zhong M. Epigenetic Effects Mediated by Antiepileptic Drugs and their Potential Application. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(2):153–66. doi:10.2174/1570159X17666191010094849

14. Devonshire AS, Whale AS, Gutteridge A, et al. Towards standardisation of cell-free DNA measurement in plasma: controls for extraction efficiency, fragment size bias and quantification. *Anal Bioanal Chem*. 2014;406(26):6499–6512. doi:10.1007/s00216-014-7835-3

15. Fan J, Krautkramer KA, Feldman JL, Denu JM. Metabolic Regulation of Histone Post-Translational Modifications. *ACS Chem Biol*. 2015;10(1):95–108. doi:10.1021/cb500846u

16. Gottlicher M. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *Embo J*. 2001;20(24):6969–78. doi:10.1093/emboj/20.24.6969

17. Shnayder NA, Grechkina VV, Khasanova AK, et al. Therapeutic and Toxic Effects of Valproic Acid Metabolites. *Metabolites*. 2023;13(1):134. doi:10.3390/metabo13010134

18. Salminen JK, Tammela TL, Auvinen A, Murtola TJ. Antiepileptic drugs with histone deacetylase inhibition activity and prostate cancer risk: a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 2016;27(5):637–45. doi:10.1007/s10552-016-0737-2

19. Stettner M, Krämer G, Strauss A, et al. Long-term antiepileptic treatment with histone deacetylase inhibitors may reduce the risk of prostate cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21(1):55-64. doi:10.1097/cej.0b013e32834a7e6f
20. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, Epstein CM. Epilepsy. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Boston: Butterworths. 1990. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379/>
21. Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). *Methods*. 2010;50(4):298-301. doi:10.1016/j.ymeth.2010.01.032
22. Hara Y, Ago Y, Takano E, et al. Prenatal exposure to valproic acid increases miR-132 levels in the mouse embryonic brain. *Mol Autism*. 2017;8(1):33. doi:10.1186/s13229-017-0149-5
23. Pouché L, Vitobello A, Römer M, et al. Xenobiotic CAR Activators Induce Dlk1-Dio3 Locus Noncoding RNA Expression in Mouse Liver. *Toxicol Sci*. 2017;158(2):367-78. doi:10.1093/toxsci/kfx104
24. Monroy-Arreola A, Durán-Figueroa NV, Méndez-Flores S, et al. Up-Regulation of T-Cell Activation MicroRNAs in Drug-Specific CD4+ T-Cells from Hypersensitive Patients. *Chem Res Toxicol*. 2018;31(6):454-61. doi:10.1021/acs.chemrestox.7b00330
25. Timechko EE, Lysova KD, Yakimov AM, et al. Circulating microRNAs as Biomarkers of Various Forms of Epilepsy. *Med Sci*. 2025;13(1):7. doi:10.3390/medsci13010007
26. Yakovleva KD, Dmitrenko DV, Panina IS, et al. Expression Profile of miRs in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):951. doi:10.3390/ijms23020951
27. Panina YS, Timechko EE, Usoltseva AA, et al. Biomarkers of Drug Resistance in Temporal Lobe Epilepsy in Adults. *Metabolites*. 2023;13(1):83. doi:10.3390/metabo13010083
28. Сычев Д.А. Генетические особенности пациента могут влиять на профиль эффективности и безопасности лекарственного препарата. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):127-131. Doi: 10.30895/2312-7821-2024-12-2-127-131 [Sychev DA. Genetic features of a patient may influence the efficacy and safety profile of a medicinal product. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):127-131. (In Russ.)]
29. Bochanova EA, Gusev SD. The Frequency and Structure of Adverse Drug Reactions in the Pharmacotherapy of Epilepsy. *Pers Psychiatry Neurol*. 2024;4(1):18-25. doi:10.52667/10.52667/2712-9179-2024-4-1-18-25
30. Van breda SG, Claessen SM, Van herwijnen M, et al. Integrative omics data analyses of repeated dose toxicity of valproic acid in vitro reveal new mechanisms of steatosis induction. *Toxicology*. 2018;393:160-70. doi:10.1016/j.tox.2017.11.013
31. Ni G, Qin J, Chen Z, et al. Associations between genetic variation in one-carbon metabolism and leukocyte DNA methylation in valproate-treated patients with epilepsy. *Clin Nutr*. 2018;37(1):308-12. doi:10.1016/j.clnu.2017.01.004
32. Hirsch MM, Deckmann I, Fontes-Dutra M, et al. Behavioral alterations in autism model induced by valproic acid and translational analysis of circulating microRNA. *Food Chem Toxicol*. 2018;115:336-43. doi:10.1016/j.fct.2018.02.061
33. Sakakibara Y, Katoh M, Kondo Y, Nadai M. Effects of Phenobarbital on Expression of UDP-Glucuronosyltransferase 1a6 and 1a7 in Rat Brain. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(3):370-7. doi:10.1124/dmd.115.067439
34. Mioussé IR, Murphy LA, Lin H, et al. Dose-response analysis of epigenetic, metabolic, and apical endpoints after short-term exposure to experimental hepatotoxicants. *Food Chem Toxicol*. 2017;109:690-702. doi:10.1016/j.fct.2017.05.013
35. Ookubo M, Kanai H, Aoki H, Yamada N. Antidepressants and mood stabilizers effects on histone deacetylase expression in C57BL/6 mice: Brain region specific changes. *J Psychiatr Res*. 2013;47(9):1204-14. doi:10.1016/j.jpsy.2013.05.028
36. Al-Ansari A, Robertson NP. Anti-epileptics and pregnancy: an update. *J Neurol*. 2018;265(11):2749-51. doi:10.1007/s00415-018-9058-6
37. Pavlovic S, Kotur N, Stankovic B, et al. Pharmacogenomic and Pharmacotranscriptomic Profiling of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Paving the Way to Personalized Treatment. *Genes*. 2019;10(3):191. doi:10.3390/genes10030191
38. Dini A, Barker H, Piki E, et al. A multiplex single-cell RNA-Seq pharmacotranscriptomics pipeline for drug discovery. *Nat Chem Biol*. 2025;21(3):432-42. doi:10.1038/s41589-024-01761-8
39. Tan N, Tang H, Lin G, et al. Epigenetic Downregulation of Scn3a Expression by Valproate: a Possible Role in Its Anticonvulsant Activity. *Mol Neurobiol*. 2017;54(4):2831-42. doi:10.1007/s12035-016-9871-9
40. Dezzi G, Ozturk E, Stanic D, Powell KL, Blumenfeld H, O'Brien TJ, Jones NC. Ethosuximide reduces epileptogenesis and behavioral comorbidity in the GAERS model of genetic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(4):635-43. doi:10.1111/epi.12118
41. Vukićević V, Qin N, Balyura M, et al. Valproic acid enhances neuronal differentiation of sympathoadrenal progenitor cells. *Mol Psychiatry*. 2015;20(8):941-50. doi:10.1038/mp.2015.3
42. Zhang C, Zhang E, Yang L, et al. Histone deacetylase inhibitor treated cell sheet from mouse tendon stem/progenitor cells promotes tendon repair. *Biomaterials*. 2018;172:66-82. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.03.043
43. Oikawa H, Goh WW, Lim VK, et al. Valproic acid mediates miR-124 to down-regulate a novel protein target, GNAI1. *Neurochem Int*. 2015;91:62-71. doi:10.1016/j.neuint.2015.10.010
44. Lin T, Ren Q, Zuo W, et al. Valproic acid exhibits anti-tumor activity selectively against EGFR/ErbB2/ErbB3-coexpressing pancreatic cancer via induction of ErbB family members-targeting microRNAs. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):150. doi:10.1186/s13046-019-1160-9
45. Bellissimo T, Ganci F, Gallo E, et al. Thymic Epithelial Tumors phenotype relies on miR-145-5p epigenetic regulation. *Mol Cancer*. 2017;16(1):88. doi:10.1186/s12943-017-0655-2
46. Houtepen LC, Van bergen AH, Vinkers CH, Boks MP. DNA Methylation Signatures of Mood Stabilizers and Antipsychotics in Bipolar Disorder. *Epigenomics*. 2016;8(2):197-208. doi:10.2217/epi.15.98
47. Scicchitano BM, Sorrentino S, Proietti G, Lama G, Dobrowolny G, Catizone A, Binda E, Larocca LM, Sica G, et al. Levetiracetam enhances the temozolomide effect on glioblastoma stem cell proliferation and apoptosis. *Cancer Cell Int*. 2018;18(1):136. doi:10.1186/s12935-018-0626-8
48. Dyrvig M, Qvist P, Lichota J, et al. DNA Methylation Analysis of BRD1 Promoter Regions and the Schizophrenia rs138880 Risk Allele. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170121. doi:10.1371/journal.pone.0170121
49. Bang SR, Ambavade SD, Jagdale PG, et al. Lacosamide reduces HDAC levels in the brain and improves memory: Potential for treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015;134:65-9. doi:10.1016/j.pbb.2015.04.011
50. Rizzo A, Donzelli S, Girgenti V, et al. In vitro antineoplastic effects of brivaracetam and lacosamide on human glioma cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36(1):76. doi:10.1186/s13046-017-0546-9
51. Zong L, Zhou L, Hou Y, et al. Genetic and epigenetic regulation on the transcription of GABRB2: Genotype-dependent hydroxymethylation and methylation alterations in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2017;88:9-17. doi:10.1016/j.jpsy.2016.12.019
52. Stark T, Ruda-Kucerova J, Iannotti FA, et al. Peripubertal cannabidiol treatment rescues behavioral and neurochemical abnormalities in the MAM model of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2019;146:212-21. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.11.035
53. Da silva VK, De freitas BS, Dornelles VC, et al. Novel insights into mitochondrial molecular targets of iron-induced neurodegeneration: Reversal by cannabidiol. *Brain Res Bull*. 2018;139:1-8. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.01.014
54. Verbit B, Klambauer G, Vervoort L, et al. Using transcriptomics to guide lead optimization in drug discovery projects: Lessons learned from the QSTAR project. *Drug Discov Today*. 2015;20(5):505-13. doi:10.1016/j.drudis.2014.12.014
55. Garcia-Rosa S, De freitas brenha B, Da rocha VF, et al. Personalized Medicine Using Cutting Edge Technologies for Genetic Epilepsies. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(6):813-31. doi:10.2174/1570159X18666200915151909
56. Jaitin DA, Weiner A, Yofe I, et al. Dissecting Immune Circuits by Linking CRISPR-Pooled Screens with Single-Cell RNA-Seq. *Cell*. 2016;167(7):1883-1896.e15. doi:10.1016/j.cell.2016.11.039
57. Kurata M, Yamamoto K, Moriarty BS, et al. CRISPR/Cas9 library screening for drug target discovery. *J Hum Genet*. 2018;63(2):179-86. doi:10.1038/s10038-017-0376-9
58. Lin W, He M, Fan YN, Baines RA. An RNAi-mediated screen identifies novel targets for next-generation antiepileptic drugs based on increased expression of the homeostatic regulator pumilio. *J Neurogenetics*. 2018;32(2):106-17. doi:10.1080/01677063.2018.1465570
59. Wang L, Song L, Chen X, et al. microRNA-139-5p confers sensitivity to antiepileptic drugs in refractory epilepsy by inhibition of MRP1. *Cns Neurosci Ther*. 2020;26(4):465-74. doi:10.1111/cns.13268
60. Huang Y, Jiang J, Zheng G, et al. miR-139-5p modulates cortical neuronal migration by targeting Lis1 in a rat model of focal cortical dysplasia. *Int J Mol Med*. 2014;33(6):1407-14. doi:10.3892/ijmm.2014.1703