Министерство науки и высшего образования РФ
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования
«**СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**»
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии
Кафедра биофизики

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
_____ В.А. Кратасюк
подпись инициалы, фамилия
«___» _____ 2023 г

# БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

06.03.01 Биология
06.03.01.07 Биофизика

Циркулирующие микроРНК при фармакорезистентной височной эпилепсии

Руководитель _____ д.м.н., профессор Н.А., Малиновская
подпись, дата должность, ученая степень инициалы, фамилия
Выпускник _____ Т.Э., Донгак
подпись, дата инициалы, фамилия

Красноярск 2023

# РЕФЕРАТ

Бакалаврская работа по теме «Циркулирующие микроРНК при фармакорезистентной височной эпилепсии» содержит 28 страниц текстового документа, 1 таблицу, 2 иллюстрации и 42 использованных источников.

Цель работы: изучить изменение экспрессии циркулирующей микроРНК 106b-5p у пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией.

Диагностика лекарственно устойчивой формы эпилепсии осложнена невозможностью применения для данной задачи стандартных биомаркеров эпилепсии. Поэтому был проведен анализ экспрессии микроРНК 106b-5p у пациентов с лекарственно устойчивой височной эпилепсией, как возможного биомаркера.

По результатам исследования было выявлено изменение экспрессии микроРНК 106b-5p у пациентов с височной эпилепсией по сравнению с контрольной группой. И также обнаружено изменение экспрессии данной микроРНК на ранних и поздних стадиях эпилептогенеза.

Ключевые слова: ВИСОЧНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ, ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, МИКРОРНК, ЭКСПРЕССИЯ, БИОМАРКЕР, НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ, ГИППОКАМП, ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР, ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗ.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ ..... 4

1. Обзор литературы ..... 5

1. 1 Проблема фармакорезистентности при эпилепсии ..... 5

1. 2 МикроРНК – что это? Роль при эпилепсии ..... 7

1. 3 Изменение экспрессии микроРНК при фармакорезистентной эпилепсии 8

2. Материалы и методы ..... 13

3. Результаты ..... 15

4. Обсуждение ..... 21

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ..... 23

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ..... 24

# ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, на сегодняшний день около 50000000 человек страдает от эпилепсии - хронического неврологического заболевания, характеризующегося повторяющимися припадками, которые возникают в результате ненормальной и синхронной активации нейронов в головном мозге. И 20-30% от них составляют пациенты с фармакорезистентной эпилепсией. На данный момент лечение данной формы эпилепсии является проблемой. В то время как стандартных биомаркеров: ЭЭГ и МРТ - недостаточно для определения лекарственной устойчивости при височной эпилепсии. Поэтому необходимы новые биомаркеры фармакорезистентной височной эпилепсии.

В некоторых современных исследованиях на роль данных биомаркеров выдвигаются циркулирующие в крови микроРНК. Также по современным данным некоторые микроРНК могут быть не только признаком фармакорезистентности, но и её причиной, согласно эпигеномной гипотезе фармакорезистентности. Следовательно, более подробное изучение определенных циркулирующих микроРНК позволит не только найти новые биомаркеры, но и расширить понимание связи эпилептогенеза и лекарственной устойчивости с эпигеномом.

Цель: изучение изменения экспрессии циркулирующей микроРНК 106b у пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией.

Задачи:

1. Биоинформационный анализ экспрессии микроРНК при фармакорезистентной височной эпилепсии.
2. Количественный ПЦР-анализ экспрессии miR-106b-5p у пациентов взрослого возраста с фармакорезистентной височной эпилепсией.
3. Сравнительный анализ результатов биоинформационного и количественного анализов экспрессии микроРНК при фармакорезистентной височной эпилепсии.

# 1. Обзор литературы

## 1. 1 Проблема фармакорезистентности при эпилепсии

Фармакорезистентная эпилепсия, согласно ILAE, определяется, как неудача адекватных испытаний двух переносимых, правильно выбранных и используемых схем противоэпилептических препаратов (в виде монотерапии или в комбинации) для достижения стойкого отсутствия приступов [1].

Согласно исследованиям на животных моделях [2-5], нейровоспаление и изменение проницаемости ГЭБ способствует эпилептогенезу и повышению тяжести, что может повысить вероятность появления фармакорезистентности. Так индукция нейровоспалительного ответа приводит к повешению проницаемости ГЭБ для макромолекул крови, в том числе и альбумина, способного связываться с лекарственными препаратами [2]. Что согласуется с гипотезой «внутренней тяжести», согласно которой фармакорезистентность сопутствует височной эпилепсии и зависит от тяжести заболевания [7-8]. Однако данная гипотеза ограничена в плане доказательств [2].

Также с нарушением проницаемости ГЭБ связана «гипотеза переносчиков», согласно которой фармакорезистентность возникает из-за недостаточного проникновения лекарственных препаратов через ГЭБ в результате повышенной экспрессии переносчиков оттока нескольких лекарственных препаратов. Переносчики оттока нескольких лекарственных препаратов участвуют в формировании множественной лекарственной устойчивости при опухолях, инфекциях и других заболеваниях головного мозга, в число которых может входить и эпилепсия [9-10].

Особое значение имеет Р-гликопротеин (белок множественной лекарственной устойчивости 1), продукт гена ABCB1, обладающий высокой субстратной специфичностью. Как и другие переносчики оттока нескольких

лекарственных препаратов, Р-гликопротеин расположен в эндотелиальных клетках капилляров головного мозга, образующих ГЭБ, и препятствует проникновению в головной мозг липофильных ксенобиотиков [11].

В пораженных эпилепсией мозговых тканях была обнаружена повышенная экспрессия Р-гликопротеина. Что может быть вызвано нарушением функций эндотелиального барьера ГЭБ во время приступов. В данном случае повышенная экспрессия Р-гликопротеина может являться «дополнительным барьером». В следствии чего, повышенная экспрессия Р-гликопротеина может вызвать пониженную внеклеточную концентрацию противосудорожных препаратов вблизи очагов эпилепсии, что делает эпилепсию фармакоустойчивой [10, 12].

Кроме того, при формировании лекарственноустойчивой формы височной эпилепсии возможно влияние генома и эпигенома. У людей с фармакорезистентной эпилепсией возможно существование редких эндогенных вариантов, снижающих эффективность противосудорожных препаратов. Например, полиморфизм единичного нуклеотида в гене SCN1A может повлиять на конформацию и активность кодируемого белка или на стабильность транскрибируемой мРНК, что приводит к снижению эффективности препаратов, блокирующих натриевые каналы. Другим интересным примером является однонуклеотидный вариант в гене ABCB1, кодирующий Р-гликопротеин, что может привести к повышенной экспрессии данного белка. Однако на данный момент небольшое количество исследований посвящено генетическим вариантам, как механизму лекарственной устойчивости при эпилепсии, в большинстве исследований генетические варианты рассматриваются, как причины эпилепсии [13, 14].

Число исследований эпигенома, как возможной причины лекарственной устойчивости при эпилепсии, ещё меньше. Эпигеном является набором молекул, регулирующих экспрессию генов в геноме. Эпигеном отличает динамичность, изменчивость в течении коротких промежутков времени и в различных органах. Поэтому изучение эпигеномных механизмов эпилепсии является сложной

задачей. Эпигеном составляют такие молекулы, как гистоны и некодирующие РНК, такие как микроРНК. В некоторых исследованиях была замечена связь между различными микроРНК и височной эпилепсией [15, 16]. Так в животных моделях манипуляции с экспрессией специфических микроРНК оказывали влияние на судороги [16].

## 1. 2 МикроРНК – что это? Роль при эпилепсии

МикроРНК представляют собой семейство некодирующих РНК, состоящих из 18-25 нуклеотидов. Главной функцией микроРНК в организме является регуляция экспрессии генов путем деградации матричной РНК или ослаблении трансляции белка на посттранскрипционном уровне. Предшественник микроРНК (pri-miRNA) первоначально транскрибируется при помощи полимеразы 2. Позже происходит процессинг до pre-miRNA под действием Drosha и, впоследствии, до зрелой микроРНК под действием Dicer. И наконец, функциональная цепь микроРНК входит в состав РНК-индуцированного комплекса подавления транскрипции (RISK), содержащий белок Argonaute 2 (Ago-2), для последующего подавления экспрессии гена [17].

МикроРНК участвуют в регуляции приблизительно трети генома человека [18]. Так как МикроРНК могут иметь несколько сайтов связывания с одной и той же мРНК и также одна мРНК может связываться с несколькими микроРНК [19]. Что позволяет одной микроРНК регулировать экспрессию сотен генов. Поэтому микроРНК способна оказывать влияние на множество процессов в организме, в том числе и эпилептогенез [20].

Помимо тканей и органов микроРНК могут присутствовать в жидкостях организма, в том числе и в крови. Во внеклеточное пространство микроРНК попадают путем секреции клетки в виде липосом (везикул с билипидными слоями) или экзосом (микроскопических внеклеточных везикул); выделения в составе апоптических телец. Также они могут быть связаны в комплексы рибонуклеопротеидов с Ago2 или с липопротеинами высокой плотности [21].

Около половины всех найденных микроРНК экспрессируются в головном мозге [22-23]. В головном мозге млекопитающих микроРНК имеют локализацию в специфических клетках и областях мозга, что говорит об их значимости в процессе развития головного мозга [24-26]. Эпилепсия зачастую характеризуется изменением экспрессии микроРНК.

По результатам некоторых исследований, микроРНК могут играть важную роль в процессах эпилептогенеза. Во-первых, miR-128, miR-132 и miR-134 участвуют в образовании дендритных шипиков [30]. Во-вторых, многие микроРНК влияют на связанные с эпилепсией процессы апоптоза и нейровоспаления [27, 28].

Например, микроРНК 106b-5p, экспрессирующаяся в тканях головного мозга (гиппокамп и микроглия). МикроРНК 106b-5p участвует в регуляции воспалительных сигнальных путей, таких как нейротрофиновый сигнальный путь, MAPK-сигнальный путь, сфинголипидный сигнальный путь и TGF-бета сигнальный путь. В случае нарушения экспрессии данной микроРНК при височной эпилепсии происходит усиление нейровоспалительных процессов и последующая дисфункция ГЭБ, приводящая к фармакорезистентности [34].

### 1. 3 Изменение экспрессии микроРНК при фармакорезистентной эпилепсии

Во многих исследованиях прослеживается связь между изменением экспрессии различных микроРНК и фармакорезистентностью при эпилепсии с использованием различных моделей [31-35].

При изучении микроРНК при фармакорезистентной эпилепсии и ее отдельных механизмов можно использовать модели in vitro. Данные модели можно применять для скрининга в доклинических исследованиях противосудорожных лекарств. Однако модели in vitro ограничены возможностью исследовать только часть эпилептической сети и нарушениями в

работе ГЭБ в процессе создания модели. Поэтому на данный момент модели in vitro не способны полностью заменить модели in vivo [36, 37].

В качестве моделей любой эпилепсии in vivo чаще всего используются крысы. Также применяются рыбки данио, но в следствии больших различий, чем у крыс, в физиологии и анатомии головного мозга в сравнении с человеческим. Часто для моделирования эпилепсии у экспериментальных животных используются различные химические агенты и электрический ток [36, 37].

К моделям, использующим электрический ток для стимуляции эпилептогенеза, относятся: киндлинг, электрошок и локальная стимуляция. Для киндлинга характерна многократная стимуляция подпороговой силой тока при помощи имплантированных электродов. Приступы при киндлинге носят вызванный, а не спонтанный характер. Что является, как преимуществом, так как приступы можно вызвать, когда это необходимо, так и недостатком данной модели из-за сомнений в точности воспроизведения хронической височной эпилепсии человека. К другим достоинствам киндлинга относят воспроизводимость и низкую смертность лабораторных животных. К недостаткам – техническую сложность и длительность подготовки данной модели. При электрошоке и локальной стимуляции используются надпороговые силы тока. Модель с максимальным электрошоком позволяет генерировать генерализованные тонико-клонические приступы при помощи подачи переменного тока, превышающего судорожный порог у животного в 5-10 раз, на электроды. Многократная стимуляция низкоамплитудными методами позволяет снизить судорожный порог. Примером данной модели является роговичная стимуляция импульсами низкой частоты, которая сейчас активно используется в доклинических исследованиях противосудорожных препаратов [36].

Одной из групп химических агентов являются вещества, блокирующие ГАМК-рецепторы. При введении веществ, блокирующих ГАМК-рецепторы, у подопытных животных наблюдаются миоклонические подергивания, клонические судороги и тонико-клонические судороги. Примером блокатора ГАМК-рецептора является пентилентетразол (ПТЗ), модель с которым часто

используется в доклинических испытаниях противосудорожных препаратов. При воздействии ПТЗ происходит нарушение работы ГАМК-ергической и глутаматергической систем, и увеличению содержания ГАМК в ЦНС и глутамата в гиппокампе, что приводит к гибели нейронов и астроцитов в гиппокампе. Разные пути введения и количество ПТЗ могут вызвать разные виды приступов различной степени тяжести. Например, подкожное введение 70-90 мг/кг ПТЗ вызывает генерализированные клонические приступы, а 100 мг/кг – тонико-клонические. Также при использовании ПТЗ происходит увеличение бензодиазепиновых рецепторов, о чем говорит увеличение экспрессии генов субъединиц GluN1 и GluN2A, и экспрессии мРНК субъединицы GluN2B, приводящей к уменьшению долговременной потенциации в синапсах гиппокампа после действия ПТЗ. Схожим патогенезом обладают приступы, вызванные нанесением на поверхность коры головного мозга веществ, содержащих некоторые металлы (алюминий, цинк и кобальт). Данные модели отличает наличие латентного периода и высокая смертность животных [37].

Для исследования фармакорезистентной эпилепсии подходят модели, воспроизводящие хроническую мезиобазальную височную эпилепсию, так как данная форма имеет высокий риск развития фармакорезистентности. Для мезиобазальной височной эпилепсии характерна локализация эпилептического очага в энторинальной коре, в миндалевидном ядре и в гиппокампе; латентный период с повреждения головного мозга до первых судорог и сопутствующий склероз гиппокампа. Часто для моделирования системно или интрацеребрально вводятся каиновая кислота (агонист ионотропных глутаматных рецепторов) или пилокарпин (агонист мускариновых рецепторов).

Для данных моделей характерно наличие трех стадий:

1) Острая стадия. Приступы начинаются через 5-10 минут после введения агента, с дальнейшим переходом в эпилептический статус через 50-60 минут.

2) Латентная стадия. Характеризуется отсутствием приступов на пирод длительностью 4-40 дней (при введении пилокарпина) или 5-30 дней (каиновая кислота).

3) Хроническая стадия. Появляются спонтанные приступы различной частоты.

В отличии от каиновой пилокарпиновая модель отличается следующими преимуществами: меньшей летальностью и большей вероятностью индуцирования эпилептического статуса. Но недостатком данной модели является повреждение других областей головного мозга, помимо гиппокампа. Что мало характерно для каиновой кислоты, поэтому каинатная считается более селективной. В последнее время вместе с пилокарпином используется литий, который усиливает эпилептогенное действие пилокарпина, позволяя уменьшить дозу пилокарпина, и обладает нейропротективными свойствами, снижающими смертность животных [37].

Примером исследования экспресии микроРНК на каиновой животной модели является исследование экспрессии микроРНК 134, участвующей в процессах формирования и активности дендритных шипиков нейронов через регуляцию экспрессии гена *LimK1,* на каиновой модели (Morris G. 2019). В результате чего наблюдалась повышенная экспрессия данной микроРНК у животных с височной эпилепсией [31].

В другом исследовании рассматривались различные микроРНК из сыворотки крови пациентов для обнаружения биомаркеров фармакорезистентности. В результате были получены данные о повышенной экспрессии микроРНК 142-5p и 223-3p у пациентов с фармакорезистентной формой по сравнению со здоровыми и больными без данной формы. Одним из генов, экспрессию которого регулируют данные микроРНК, является *ABCB1*, кодирующий белок множественной лекарственной устойчивости 1 [32].

В исследовании микроРНК 139-5p была отобрана кровь у детей с устойчивой эпилепсией и у крыс с киндлингом миндалевидного тела. В

результате наблюдалась сниженная экспрессия микроРНК 139-5p и повышенная активность белка множественной лекарственной устойчивости 1 (MRP1) [33].

При исследовании экспрессии в плазме крови Let-7d-5p, miR-106b-5p, -130a-3p, -146a-5p, miR-15a-5p и -194-5p (Jun Wang 2015) наибольшую диагностическую ценность имела микроРНК 106b-5p, регулирующая процессы апоптоза и нейровоспаления. Экспрессия miR-106b-5p была повышена у пациентов с эпилепсией по сравнению с группой контроля [34].

В исследованиях miR-206 на пилакарпиновой животной модели (Moon J. 2014) и каинатной животной модели (Wu Z. 2019) были выявлены связи с процессами развития нейронов и хемотаксиса моноцитов соответственно. В обеих случаях экспрессия была понижена по сравнению со здоровым контролем [35, 38].

В исследовании miR-146 на пилокарпиновой животной модели (Zhang 2018) выявлена пониженная экспрессия данной микроРНК, регулирующей воспаление через сигнальный путь HMGB1/TLR4/NF-κB и экспрессию белка ABCB1 [39].

Исследования микроРНК проводились на животных моделях, однако выборки имели небольшой размер. Следовательно, требуется валидация с расширение выборок и биоинформационный анализ механизмов изменения экспрессии микроРНК в течении височной эпилепсии.

## 2. Материалы и методы

Исследование выполнено в рамках комплексного исследования по теме «Менеджмент орфанных заболеваний», регистрационный номер АААА-А19-119031990004-3 на кафедре медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (руководитель – д.м.н. Д.В. Дмитренко).

Биоинформационный анализ микроРНК и соответствующих им механизмов фармакорезистентности при ВЭ проводился при помощи баз данных Tarbase, определяющей гены-мишени по экспериментально подтверждённым данным, и miRanda, определяющей по комплементарности микроРНК и гена-мишени. Конкретные механизмы возникновения лекарственной устойчивости у животных и у пациентов с височной эпилепсией рассматривались при помощи KEGG-анализа.

Молекулярно-генетическое исследование изменения экспрессии микроРНК 106b-5p проведено методом ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией на базе лаборатории медицинской генетики Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Образцы плазмы крови были взяты у 33 совершеннолетних пациентов с височной эпилепсией и 26 человек из группы здорового контроля в возрасте от 18 до 60 лет в вакуумные пробирки «IMPROVACUTER» (Guangzhou Improve Medical Instruments, Китай). Для выделения РНК был использован комплект реагентов «РИБО-сорб» («Евроген»). Надосадочную жидкость, содержащую РНК, переносили в чистые маркированные пробирки для последующего проведения реакции обратной транскрипции. Набор обратной транскрипции микроРНК TaqMan™ («Applied biosystems», USA) с использованием специфических праймеров в соответствии с инструкциями производителя. Были соблюдены

следующие условия: 40 мин при 40°C, 10 мин при 70°C. Для проведения количественной ПЦР в режиме реального времени использовались наборы для анализа микроРНК TaqMan™ miR-106b. Уровень экспресии miR- 191 использовали в качестве эндогенного контроля для нормализации уровней экспрессии целевой микроРНК. Относительную количественную оценку (Rq) экспрессии микроРНК рассчитывали методом порогового цикла. Выделение НК состоит из четырех этапов: лизиса клеток, связывания НК из лизата, промывки и элюции (вымывании адсорбированного вещества специальным раствором).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 10.0, SPSS 23.0 и приложения MS Excel for Windows. Данные были представлены в виде среднего ± SEM. Сравнение экспрессии miRNA оценивалось с помощью критерия Манна–Уитни. Значение $P \leq 0,05$ считалось статистически значимым. Для оценки диагностической ценности были построены кривые рабочей характеристики приемника (ROC). Рассчитаны площадь под кривой (AUC), средняя экспрессия ± SD, специфичность, чувствительность и 95% доверительные интервалы для каждой микроРНК.

## 3. Результаты

С 15 по 20 страницы были изъяты в связи с авторскими правами.

## 4. Обсуждение

С 21 по 22 страницы были изъяты в связи с авторскими правами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

23 страница была изъята в связи с авторскими правами.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ


1. Kwan, P. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / P. Kwan, A. Arzimanoglou, AT. Berg // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51. – P. 1069–77.
2. Loscher, W. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options / W. Loscher, H. Potschka, SM. Sisodiya, A. Vezzani // Pharmacol Rev. – 2020. – Vol. 72. – P. 606–638.
3. Yang, GY. Tumor necrosis factor alpha expression produces increased blood-brain barrier permeability following temporary focal cerebral ischemia in mice / GY. Yang, C. Gong, Z. Qin, XH. Liu, A. Lorris Betz // Brain Res Mol Brain Res. – 1999. – Vol. 69. – P. 135–43.
4. Ferrari, CC. Reversible demyelination, blood-brain barrier breakdown, and pronounced neutrophil recruitment induced by chronic IL-1 expression in the brain / CC. Ferrari, AM. Depino, F. Prada, N. Muraro, S. Campbell, O. Podhajcer, VH. Perry, DC. Anthony, FJ. Pitossi // Am J Pathol. – 2004. – Vol. 165. – P. 1827–1837.
5. Abbott, NJ. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability / NJ. Abbott // Cell Mol Neurobiol. – 2000. – Vol. 20. – P. 131–47.
6. Librizzi, L. Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood-brain barrier damage / L. Librizzi, F. Noè, A. Vezzani, M. de Curtis, T. Ravizza // Ann Neurol. – 2012. – Vol. 72. – P. 82–90.
7. Rogawski, MA. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness / MA. Rogawski, MR. Johnson // Epilepsy Curr. – 2008. – Vol. 8. – P. 127–30.
8. Rogawski, MA. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs / MA. Rogawski // Epilepsia. – 2013. – Vol. 54. – P. 33–40.
9. Loscher, W. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters / W. Loscher, H. Potschka //Nat Rev Neurosci. – 2005. – Vol. 6. – P. 591–602.

10. Tang, F. Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers / F. Tang, AMS. Hartz, B. Bauer // Front Neurol. – 2017. – Vol. 8. – P. 301.

11. König, J. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects / J. König, F. Müller, MF. Fromm // Pharmacol Rev. – 2013. – Vol. 65. – P. 944–66.

12. Tishler, DM. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy / DM. Tishler, KI. Weinberg, DR. Hinton, N. Barbaro, GM. Annett, C. Raffel // Epilepsia. – 1995. – Vol. 36. – P. 1–6.

13. Gambardella, A. Role of Pharmacogenomics in Antiepileptic Drug Therapy: Current Status and Future Perspectives / A. Gambardella, A. Labate, L. Mumoli, I. Lopes-Cendes, F. Cendes // Curr Pharm Des. – 2017. – Vol. 23. – P. 5760–5765.

14. Balestrini, S. Pharmacogenomics in epilepsy / S. Balestrini, SM. Sisodiya // Neurosci Lett. – 2018. – Vol. 667. – P. 27–39.

15. Miller-Delaney, SF. Differential DNA methylation profiles of coding and non-coding genes define hippocampal sclerosis in human temporal lobe epilepsy / SF. Miller-Delaney, K. Bryan, S. Das, RC. McKiernan, IM. Bray, JP. Reynolds, R. Gwinn, RL. Stallings, DC. Henshall // Brain. – 2015. – Vol. 138. – P. 616–31.

16. Morris, G. Targeting microRNA-134 for seizure control and disease modification in epilepsy / G. Morris, CR. Reschke, DC. Henshall // EBioMedicine. – 2019. – Vol. 45. – P. 646–654.

17. Reschke, CR. microRNA and Epilepsy / CR. Reschke, DC. Henshall // Adv Exp Med Biol. – 2015. – Vol. 888. – P. 41–70.

18. McGuire, A. Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring / A. McGuire, JA. Brown, MJ. Kerin // Cancer Metastasis Rev. – 2015. – Vol. 4. – P.145–155.

19. Esquela-Kerscher, A. Oncomirs—microRNAs with a role in cancer / A. Esquela-Kerscher, FJ. Slack // Nat Rev Cancer. – 2006. – Vol. 6. – P. 259–69.

20. Selbach, M. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs / M. Selbach, B. Schwanhausser, N. Thierfelder, Z. Fang, R. Khanin, N. Rajewsky // Nature. – 2008. – Vol. 455. – P. 58–63.

21. Gareev, IF. Circulating microRNAs as biomarkers: what are perspectives? / IF. Gareev, OA. Beylerli // Profilakticheskaya Meditsina. – 2018. – Vol. 21. – P. 142–150.

22. Lagos-Quintana, M. Identifi cation of tissue-specifi c microRNAs from mouse / M. Lagos-Quintana, R. Rauhut, A. Yalcin, J. Meyer, W. Lendeckel, T. Tuschl // Curr Biol. – 2002. – Vol. 12. – P. 735–9.

23. Krichevsky, AM. A microRNA array reveals extensive regulation of microRNAs during brain development/ AM. Krichevsky, KS. King, CP. Donahue, K. Khrapko, KS. Kosik // RNA. – 2003. – Vol. 9. – P. 1274–81.

24. Jimenez-Mateos. EM. Epilepsy and microRNA / EM. Jimenez-Mateos, DC. Henshall // Neuroscience. – 2013. – Vol. 238. – P. 218–29.

25. O'Carroll, D. General principals of miRNA biogenesis and regulation in the brain / D. O'Carroll, A. Schaefer // Neuropsychopharmacology. – 2013. – Vol. 38. – P. 39–54.

26. Siegel, C. miR-23a regulation of X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) contributes to sex differences in the response to cerebral ischemia / C. Siegel, J. Li, F. Liu, SE. Benashski, LD. McCullough // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – Vol. 108. – P. 11662–11667.

27. Dogini, DB. MicroRNA regulation and dysregulation in epilepsy/ DB. Dogini, SH. Avansini, AS. Vieira, I. Lopes-Cendes // Front Cell Neurosci. – 2013. – Vol. 7. – P. 172.

28. Henshall, DC. MicroRNAs in the pathophysiology and treatment of status epilepticus / DC. Henshall // Front Mol Neurosci. – 2013. – Vol. 6. – P. 37.

29. Aronica, E. Expression pattern of miR-146a, an infl ammation-associated microRNA, in experimental and human temporal lobe epilepsy / E. Aronica, K. Fluiter, A. Iyer, E. Zurolo, J. Vreijling, EA. van Vliet // Eur J Neurosci. – 2010. – Vol. 31. – P. 1100–7.

30. Siegel, G. microRNAs in neurons: manifold regulatory roles at the synapse/ G. Siegel, R. Saba, G. Schratt // Curr Opin Genet Dev. – 2011. – Vol. 21. – P. 491–497.

31. Morris, G. Targeting microRNA-134 for seizure control and disease modification in epilepsy/ G. Morris, CR. Reschke, DC. Henshall // EBioMedicine. – 2019. – Vol. 45. – P. 646–654.

32. De Benedittis, S. Circulating microRNA: The Potential Novel Diagnostic Biomarkers to Predict Drug Resistance in Temporal Lobe Epilepsy, a Pilot Study/ S. De Benedittis, F. Fortunato, C. Cava, F. Gallivanone, E. Iaccino, ME. Caligiuri, I. Castiglioni, G. Bertoli, I. Manna, A. Labate, A. Gambardella // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22. – P. 702.

33. Wang, L. microRNA-139-5p confers sensitivity to antiepileptic drugs in refractory epilepsy by inhibition of MRP1/ L. Wang, L. Song, X. Chen, J. Suo, Y. Ma, J. Shi, K. Liu, G. Chen // CNS Neurosci Ther. – 2020. – Vol. 26. – P. 465–474.

34. Wang, J. Genome-wide circulating microRNA expression profiling indicates biomarkers for epilepsy / J. Wang, JT. Yu, L. Tan, Y. Tian, J. Ma, CC. Tan, HF. Wang, Y. Liu, MS. Tan, T. Jiang, L. Tan // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 9522.

35. Moon, J. Unique behavioral characteristics and microRNA signatures in a drug resistant epilepsy model / J. Moon, ST. Lee, J. Choi, KH. Jung, H. Yang, A. Khalid, JM. Kim, KI. Park, JW. Shin, JJ. Ban, GS. Yi, SK. Lee, D. Jeon, K. Chu // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – P. 85617.

36. Малышев, С. М. Негенетические экспериментальные модели эпилепсии in vivo и стимуляция блуждающего нерва / С. М. Малышев, Т. М. Алексеева, В. А. Хачатрян, М. М. Галагудза // Трансляционная медицина. – 2018. – №5. – С. 36–44.

37. Егорова, Е. В. Моделирование хронической эпилепсии на животных с помощью химических методов / Е. В. Егорова, Д. В. Дмитренко, А. А. Усольцева, А. М. Иптышев, Н. А. Шнайдер, Р. Ф. Насырова // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – №18. – С.185–196.

38. Wu, Z. MiR-206 inhibits epilepsy and seizure-induced brain injury by targeting CCL2 / Z. Wu, Y. Liu, J. Huang, Y. Huang, L. Fan // Cytotechnology. – 2019. – Vol. 71. – P. 809–818.

39. Zhang, H. L. The effect of miR-146a gene silencing on drug-resistance and expression of protein of P-gp and MRP1 in epilepsy / H. L. Zhang // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2018. – Vol. 22. – P. 2372–2379.

40. Yu, T. Modulation of Microglia M2 Polarization and Alleviation of Hippocampal Neuron Injury By MiR-106b-5p/RGMa in a Mouse Model of Status Epilepticus / T. Yu, L. Huo, J. Lei, JJ. Sun, H. Wang // Inflammation. – 2022. – Vol. 45. – P. 2223–2242.

41. Yu, T. miR-106b-5p upregulation is associated with microglial activation and inflammation in the mouse hippocampus following status epilepticus / T. Yu, H. Fu, JJ. Sun, DR. Ding, H. Wang // Exp Brain Res. – 2021. – Vol. 239. – P. 3315–3325.

42. Ivens, S. TGF-β receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis / S. Ivens // Brain. – 2007. – Vol. 130, Iss. 2. – P. 535–547.

Министерство науки и высшего образования РФ
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования
«**СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**»
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии
Кафедра биофизики

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
_____ В.А. Кратасюк
подпись инициалы, фамилия
«20» июня 2023 г

# БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

06.03.01 Биология
06.03.01.07 Биофизика

Циркулирующие микроРНК при фармакорезистентной височной эпилепсии

Руководитель _____ 20.06 д.м.н., профессор Н.А., Малиновская
подпись, дата должность, ученая степень инициалы, фамилия

Выпускник _____ 20.06 Т.Э., Донгак
подпись, дата инициалы, фамилия

Красноярск 2023

Scanned with AnyScanner