

УДК 616.853-02

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ63933>

Роль полиморфизма гена *GRIN1* в формировании посттравматической эпилепсии

Л. М. Газарян, Н. В. Селянина✉, Ю. В. Каракулова, Д. Ю. Соснин

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. В патогенезе припадков особая роль отводится NMDA-рецепторам, одна из субъединиц которых кодируется геном *GRIN1*. Известны мутации гена *GRIN1* у пациентов с различными формами эпилепсии и энцефалопатии. При этом, данные об участии *GRIN1* и его полиморфизмов в развитии посттравматической эпилепсии (ПТЭ) отсутствуют.

Цель. Определение влияния однонуклеотидного полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* на риск формирования ПТЭ.

Материалы и методы. Обследовано 140 пациентов: 69 больных с ПТЭ, 71 пациент с генетической эпилепсией (ГЭ). Всем испытуемым проведено комплексное обследование с оценкой анамнеза, неврологического статуса, результатов электроэнцефалографии (ЭЭГ) и нейровизуализации, а также генотипирование образцов крови методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Контролем для генетического исследования явилась венозная кровь 60 здоровых лиц.

Результаты. У пациентов с ПТЭ преобладали фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические. По данным нейровизуализации выявлялись дистрофические, кистозные и кистозно-глиозные изменения, признаки наружной гидроцефалии. При ЭЭГ регистрировалась интериктальная и иктальная эпилептиформная активность, а также тета-замедления. Генотипирование по полиморфизму rs 1126442 гена *GRIN1* выявило преобладание гетерозиготного генотипа G/A и гомозиготного A/A у пациентов с ПТЭ по кодоминантной (отношение шансов (ОШ) = 3,43; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,56–7,55; $p = 0,0047$), доминантной (ОШ = 3,24; 95% ДИ: 1,57–6,68; $p = 0,0011$) и сверхдоминантной (ОШ = 2,90; 95% ДИ: 1,36–6,22; $p = 0,0048$) моделям наследования. Носительство гетерозиготного генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* ассоциировано с регистрацией эпилептиформной активности на ЭЭГ у всех пациентов, страдающих эпилепсией (ОШ = 2,40; 95% ДИ: 1,11–5,20; $p = 0,024$).

Заключение. Носительство гетерозиготного генотипа G/A и гомозиготного генотипа A/A rs 1126442 *GRIN1* по доминантной и кодоминантной моделям наследования ассоциировано с высоким риском развития эпилепсии после перенесенной черепно-мозговой травмы, а носительство гетерозиготного генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* ассоциировано с регистрацией эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; посттравматическая эпилепсия; генетическая эпилепсия; *GRIN1*

Для цитирования:

Газарян Л.М., Селянина Н.В., Каракулова Ю.В., Соснин Д.Ю. Роль полиморфизма гена *GRIN1* в формировании посттравматической эпилепсии // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021. Т. 29, № 4. С. 449–456. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ63933>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ63933>

Role of the *GRIN1* gene polymorphism in the formation of post-traumatic epilepsy

Lilit M. Gazaryan, Nataliya V. Selyanina✉, Yuliya V. Karakulova, Dmitriy Yu. Sosnin

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: NMDA receptors are involved in the pathogenesis of seizures, as it subunit is coded for by the *GRIN1* gene. Different *GRIN1* mutations are known in patients with different forms of epilepsy and encephalopathy. However, no data are available on the participation of the *GRIN1* gene and its polymorphisms in the development of post-traumatic epilepsy (PTE).

AIM: To determine the influence of single-nucleotide rs1126442 polymorphism of *GRIN1* on the risk of PTE formation.

MATERIALS AND METHODS: A total of 140 patients were examined, which included 69 patients with PTE and 71 patients with genetic epilepsy. All patients underwent a comprehensive examination, with evaluation of history, neurological status, electroencephalography (EEG) and neuroimaging results, and genotyping of blood samples by real-time polymerase chain reaction. The control sample for genetic examination was venous blood from 60 healthy individuals.

RESULTS: Focal seizures with transition to bilateral and tonic-clonic seizures were predominant in the PTE group. Neuroimaging revealed dystrophic, cystic, and cystogliotic alterations and signs of external hydrocephaly. EEG recorded interictal and ictal epileptiform activity and slowing of theta waves. Genotyping by rs1126442 polymorphism of *GRIN1* revealed predominance of heterozygous G/A and homozygous A/A genotypes in patients with PTE in the codominant (odds ratio (OR) = 3.43; 95% confidence index (CI) 1.56–7.55; $p = 0.0047$), dominant (OR = 3.24; 95% CI 1.57–6.68; $p = 0.0011$), and superdominant (OR = 2.90; 95% CI 1.36–6.22; $p = 0.0048$) inheritance models. The carriage of heterozygous G/A rs1126442 genotype of *GRIN1* was associated with an epileptiform activity in the EEG of all patients with epilepsy (OR = 2.40; 95% CI 1.11–5.20; $p = 0.024$).

CONCLUSION: The carriage of heterozygous G/A genotype and homozygous A/A rs 1126442 genotype of *GRIN1* in the dominant and codominant inheritance models is associated with a high risk of development of epilepsy after craniocerebral trauma. The carriage of heterozygous G/A rs 1126442 genotype of *GRIN1* is associated with an epileptiform activity in EEG.

Keywords: craniocerebral trauma; post-traumatic epilepsy; genetic epilepsy; *GRIN1*

For citation:

Gazaryan LM, Selyanina NV, Karakulova YuV, Sosnin DY. Role of the *GRIN1* gene polymorphism in the formation of post-traumatic epilepsy. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(4):449–456. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ63933>

Received: 22.03.2021

Accepted: 16.08.2021

Published: 31.12.2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЭ — генетическая эпилепсия
ДИ — доверительный интервал
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
КТ — компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
ОШ — отношение шансов
ПТЭ — посттравматическая эпилепсия
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ЧМТ — черепно-мозговая травма
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭЭГ — электроэнцефалография
GRIN1 — glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 1, субъединица 1 типа глутамат-ионотропного рецептора NMDA
GRIN2 — glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A, субъединица 2A типа глутамат-ионотропного рецептора NMDA
NMDA — N-methyl-D-aspartate, N-метил-D-аспартат

ВВЕДЕНИЕ

По данным Международной противэпилептической лиги (International League Against Epilepsy), эпилепсия — это хроническое состояние мозга, которое характеризуется устойчивой предрасположенностью вызывать эпилептические приступы с нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями [1]. В этиопатогенезе заболевания особая роль отводится генетическим аспектам [2], а методы молекулярно-генетического анализа приобретают всё большую востребованность, особенно в отношении некоторых генетических форм эпилепсии [2, 3]. Одним из провоцирующих эпилептогенных факторов является черепно-мозговая травма (ЧМТ), в результате которой развитие посттравматической эпилепсии (ПТЭ) достигает по различным данным от 10% до 30% случаев [4, 5]. В патогенетическом механизме эпилептических припадков особая роль отводится N-метил-D-аспартат- (англ.: N-methyl-D-aspartate, NMDA)-рецепторам, субъединицы которых кодируются генами *GRIN1* (англ.: glutamate ionotropic receptor NMDA, тип субъединицы 1) и *GRIN2* (англ.: glutamate ionotropic receptor NMDA, type subunit 2A) [6–8]. Ген *GRIN1*, расположенный на 9-ой хромосоме, кодирует NR1-субъединицу глутаматного рецептора, тем самым контролирует нейрональную возбудимость и синаптическую пластичность, что играет роль в патогенезе ряда нервно-психических заболеваний [6]. Известны мутации гена *GRIN1* у пациентов с ранними формами эпилептических наследственных энцефалопатий, шизофренией и умственной отсталостью [9, 10]. С *GRIN1* связано расстройство нервной системы (в англоязычной литературе — «*GRIN1*-NDD»), которое проявляется задержкой умственного развития, эпилептическими припадками, двигательными расстройствами [11]. По данным некоторых зарубежных авторов [12, 13], обнаружена ассоциация гена *GRIN1* с ранними формами эпилептических энцефалопатий, а также с гиперкинетическими и стереотипными движениями без сопутствующей эпилепсии и психозов. Однако данные об участии *GRIN1* и его полиморфизмов в развитии структурной,

в частности посттравматической, эпилепсии отсутствуют.

Цель — определить влияние однонуклеотидного полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* на риск формирования посттравматической эпилепсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено простое одномоментное (подразумевающее один визит) контролируемое рандомизированное исследование, в ходе которого проводилось клиническое обследование, анализ жалоб, анамнеза, данных дополнительных методов исследования, забор крови для генетического анализа. До проведения всех процедур каждому пациенту предоставлялось письменное согласие, которое отражает информированность участников и добровольность их согласия на проведение исследования. Генотипирование проводилось на базе лаборатории иммуногенетики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (Пермь).

Исследования были проведены с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964) с учетом поправки 52-й сессии Генеральной Ассамблеи в Эдинбурге (2000). Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены Этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета после экспертной оценки (протокол заседания № 4 от 24.04.19).

В исследовании приняли участие 140 пациентов, подписавших информированное согласие, в возрасте от 18 до 75 лет (возраст — 38 [27,0; 48,0] лет). Основную группу составили пациенты с ПТЭ (n = 69, возраст — 39 [21,0; 52,0] лет), из них 43 мужчины; группу сравнения — лица с генетической эпилепсией (n = 71, возраст — 34 [19,0; 41,0] лет, из них 29 мужчин). Контрольную группу представили здоровые лица в возрасте 35 [25,0; 45,0] лет (n = 61, из них 38 мужчин).

Большая часть пациентов с ПТЭ и ГЭ предъявляли жалобы на страх возникновения приступа, головные боли и снижение памяти. Безусловно, особую роль в формировании посттравматического эпилептогенного очага принимают структурные изменения вещества головного мозга, формирующиеся в остром периоде ЧМТ у пациентов с ПТЭ. В анамнезе у пациентов, перенесших ЧМТ, чаще всего выявлялись гематомы эпидуральной ($n = 12$) и субдуральной ($n = 13$) локализации, внутримозговые гематомы ($n = 9$); в единичных случаях наблюдались проникающие ранения головного мозга ($n = 1$), разможжения вещества мозга ($n = 1$), гигромы ($n = 3$). В клинической картине у большей части пациентов с ПТЭ встречались фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические ($n = 52$), реже наблюдались билатеральные тонико-клонические ($n = 17$) и фокальные припадки ($n = 7$), что можно объяснить локально-обусловленным характером эпилептогенного очага.

У пациентов с генетической формой эпилепсии, в отличие от пациентов с ПТЭ, преобладали изолированные билатеральные тонико-клонические приступы ($n = 53$). Установлено, что наследственная отягощенность по эпилепсии у большей части пациентов с диагнозом ПТЭ ($n = 66$) и ГЭ ($n = 51$) отсутствовала. При этом у пациентов с ГЭ фактор наследственности встречается чаще ($n = 14$), чем у пациентов с ПТЭ ($n = 4$).

При оценке неврологического статуса у 33 пациентов основной группы неврологический дефицит не определялся. Однако, у 20 больных имели место нарушения в двигательной сфере в виде гемипареза, тетрапареза. Нарушение координации движений было представлено в виде атактического синдрома у 9 пациентов, нарушения речи в виде моторной и сенсомоторной афазии выявлены у 2 человек, у 1 пациента — признаки дизартрии. При оценке неврологического статуса у пациентов с верифицированным диагнозом ГЭ в большей части случаев ($n = 57$) патологических неврологических синдромов не выявлено. Однако в связи с высокой частотой эпилептических припадков, характеризующихся внезапными падениями с последующей травматизацией, у 2 пациентов имел место гемипарез, развившийся в результате ЧМТ, полученной во время билатерального тонико-клонического приступа.

Большинство пациентов с ПТЭ и ГЭ получали противосудорожную терапию — 66 и 67 человек соответственно. Однако 3 пациента с ПТЭ и 4 пациента с ГЭ отказывались от приема антиконвульсантов, считая их неэффективными. Больные с ПТЭ и ГЭ получали лечение в режиме монотерапии ($n = 48$ и $n = 52$ соответственно). Применялись следующие препараты: вальпроевая кислота, окскарбазепин, карбамазепин, леветирацетам, топирамат, ламотриджин, клоназепам и фенobarбитал. У 18 пациентов с ПТЭ и у 15 пациентов с ГЭ в связи с неэффективностью монотерапии применялась дуотерапия.

Локализация и тип морфологических изменений головного мозга оценивались по данным

нейровизуализации у 31 пациента ПТЭ и у 57 пациентов с ГЭ. По данным МРТ и КТ у 10 пациентов с ПТЭ определялась корковая атрофия, реже выявлялись кистозные изменения ($n = 3$), признаки наружной гидроцефалии, образованные в результате атрофии ($n = 5$), дистрофические изменения ($n = 4$), кистозно-глиозные изменения ($n = 3$), признаки лейкоареоза ($n = 1$), cerebellarная атрофия ($n = 1$), гигрома ($n = 1$) и последствия оскольчатых ранений ($n = 1$). У большей части пациентов с ГЭ ($n = 37$) структурных изменений головного мозга не определялось: у 7 пациентов выявлены кистозные изменения, у 3 человек корковая атрофия, признаки наружной гидроцефалии обнаружены у 4 человек, латероventрикулоасимметрия у 2 пациентов и дистрофические изменения у 4 пациентов.

Поиск очага эпилептиформной активности осуществлялся методом ЭЭГ, проведенной в состоянии бодрствования. У пациентов с ПТЭ регистрировалась эпилептиформная активность в виде комплексов острая-медленная волна в лобно-височных отведениях ($n = 2$), в теменно-затылочных отведениях ($n = 2$) и в лобно-центральных отведениях слева ($n = 5$). У 2 пациентов выявлены пик-волновые комплексы в теменно-височных и лобных отведениях ($n = 2$). Также зарегистрирована эпилептиформная активность в лобных отведениях, сочетающаяся с феноменом вторичной билатеральной синхронизации ($n = 2$). Кроме этого, по данным ЭЭГ-исследования обнаружены признаки органических изменений вещества мозга в виде продолженной региональной медленноволновой активности в тета-диапазоне в лобных ($n = 10$), затылочных ($n = 1$) отведениях, диффузная медленноволновая активность наблюдалась у 9 человек с ПТЭ. У больных с ГЭ регистрировались диффузная эпилептиформная активность в виде комплексов острая-медленная волна ($n = 6$) и пик-волна ($n = 6$). У 4 человек обнаружены периодические региональные замедления в лобно-центральных отведениях. Пациенты с ГЭ оказались более чувствительными к проведению фотостимуляции, в ответ на которую регистрировались генерализованные разряды в виде пик-волновых комплексов. У пациентов с ГЭ регистрировались также типичные паттерны абсансов — комплексы пик-волна 2,5–3,0 Гц в секунду и комплексы полипик-волна, указывающие на наличие миоклонических припадков.

Всем испытуемым проводили комплексное клиническое обследование, включая сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса по общепринятой схеме. Проводилась оценка предоставленных пациентами результатов инструментальных методов обследования: электроэнцефалография (ЭЭГ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Произведен забор биологического материала (независимо от приема пищи) для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) — венозная кровь в объеме 5 мл в вакуумные пробирки, содержащие этилендиамин-тетрауксусную кислоту (ЭДТА) в качестве антикоагулянта.

До исследования образцы крови хранились при постоянной температуре минус 18–20° в течение 2–6 мес. Перед проведением ПЦР после разморозки проводилась пробоподготовка биологического материала. Для этого в 1,5 мл пробирку (Eppendorf) вносили 100 мкл анализируемого образца крови и 300 мкл лизирующего раствора (0,5% раствор саркозила и протеиназы к 20 мг/мл в ацетатном буфере pH 7,5) для гемолиза эритроцитов. Далее добавляли сорбент (каолин), перемешивали на вортексе в течение 5 секунд и осаждали капли центрифугированием при 1000 об./мин, трижды повторяли процедуру промывки пробы от белков и липидов, удаляя надосадочную жидкость. Нуклеиновые кислоты оставались на сорбенте. Затем проводилась экстракция адсорбированных дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) ТЕ-буфером (смесь 10 мМ трис-HCl и 1 мМ ЭДТА, pH = 8,0). Экстракт подвергали центрифугированию, полученная надосадочная жидкость содержала очищенную ДНК. Выделенные из полученной крови образцы ДНК использовались для генотипирования. ПЦР в режиме реального времени проводили на детектирующем амплификаторе с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с использованием готовых наборов праймеров и зондов (производства Thermo Fisher Scientific Applied Biosystems, США), где в качестве праймеров использованы участки ДНК гена *GRIN1* (rs 1126442).

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета программ Statistica 10. Для сравнения групп в работе использовались непараметрические методы, поскольку они могут применяться в случае любых распределений количественных или порядковых признаков и являются устойчивыми к высокой вариабельности данных, в т. ч. в малых выборках. Для сравнения двух независимых выборок непараметрических данных использовался U-критерий Манна-Уитни.

Анализ ассоциированных с эпилепсией генотипов проводили с использованием программы SNPstats

(Institut Català d'Oncologia, Испания), в которой в качестве основных тестов используется отношение шансов (ОШ, англ.: — odd ratio, OR) статистический показатель, определяемый как шанс наличия воздействия в основной группе, деленный на шанс наличия воздействия в группе контроля (использовался с 95% доверительным интервалом (ДИ)).

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считался ниже и/или равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Генетическое исследование показало следующее распределение генотипов по полиморфизму rs 1126442 гена *GRIN1* среди пациентов с диагнозом ПТЭ.

Частота встречаемости вариантного генотипа A/A составила 13%, гетерозиготного генотипа G/A — 46%, гомозиготного генотипа G/G — 41%. У пациентов с ГЭ преобладал гетерозиготный генотип G/A — 48%, частота встречаемости вариантного генотипа A/A — 10%, гетерозиготного генотипа G/G — 42% полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1*. В контрольной группе преобладал гомозиготный генотип G/G (69%) полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1*, частота встречаемости гетерозиготного генотипа G/A равнялась 23%, вариантного A/A — 8%.

С целью выявления ассоциации носительства генотипов полиморфизма гена *GRIN1* с риском развития посттравматической и генетической эпилепсии проведен анализ ассоциаций с использованием программы SNPstats. В результате установлено, что среди пациентов с ПТЭ достоверно чаще встречался гетерозиготный генотип G/A и гомозиготный A/A rs 1126442 гена *GRIN1* по кодоминантной (ОШ = 3,43; 95% ДИ: 1,56–7,55; $p = 0,0047$), доминантной (ОШ = 3,24; 95% ДИ: 1,57–6,68; $p = 0,0011$) и сверхдоминантной моделям (ОШ = 2,90; 95% ДИ: 1,36–6,22; $p = 0,0048$) наследования (табл. 1).

Таблица 1. Ассоциация носительства генотипов полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* с наличием посттравматической эпилепсии

Модель наследования	Генотип	Основная группа, посттравматическая эпилепсия, n (%)	Контрольная группа, n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Кодоминантная	G/G	28 (40,6)	42 (68,8)	1,00	0,0047
	G/A	32 (46,4)	14 (22,9)	3,43 (1,56–7,55)	
	A/A	9 (13,0)	5 (8,2)	2,70 (0,82–8,90)	
Доминантная	G/G	28 (40,6)	42 (68,8)	1,00	0,0011
	G/A-A/A	41 (59,4)	19 (31,1)	3,24 (1,57–6,68)	
Рецессивная	G/G-G/A	60 (87,0)	56 (91,8)	1,00	0,5700
	A/A	9 (13,0)	5 (8,2)	1,68 (0,53–5,32)	
Сверхдоминантная	G/G-A/A	37 (3,6)	47 (77,0)	1,00	0,0048
	G/A	32 (46,4)	14 (22,9)	2,90 (1,36–6,22)	

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

Установлено, что среди пациентов с ГЭ преобладал гетерозиготный генотип G/A rs 1126442 гена *GRIN1* по кодоминантной (ОШ = 0,29; 95% ДИ: 0,13–0,64; $p = 0,0062$),

доминантной (ОШ = 0,33; 95% ДИ: 0,16–0,68; $p = 0,002$) и сверхдоминантной (ОШ = 0,32; 95% ДИ: 0,15–0,69; $p = 0,0027$) моделям наследования (табл. 2).

Как представлено в таблице 3, достоверных различий по генотипическим частотам полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* между пациентами с посттравматической и генетической эпилепсией не обнаружено ($p > 0,05$).

Таким образом, носительство гетерозиготного генотипа G/A и гомозиготного A/A rs 1126442 гена *GRIN1* у пациентов с ПТЭ и гетерозиготного генотипа G/A rs1126442 гена *GRIN1* у пациентов ГЭ указывает на предрасположенность к формированию эпилепсии.

Таблица 2. Ассоциация носительства генотипов полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* с наличием генетической эпилепсии

Модель наследования	Генотип	Основная группа, генетическая эпилепсия, n (%)	Контрольная группа, n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Кодоминантная	G/G	30 (42,2)	42 (68,8)	1,00	0,0062
	G/A	34 (47,9)	14 (22,9)	0,29 (0,13–0,64)	
	A/A	7 (9,9)	5 (8,2)	0,51 (0,15–1,76)	
Доминантная	G/G	30 (42,2)	42 (68,8)	1,00	0,0020
	G/A-A/A	41 (57,8)	19 (31,1)	0,33 (0,16–0,68)	
Рецессивная	G/G-G/A	64 (90,5)	56 (91,8)	1,00	0,7400
	A/A	7 (9,9)	5 (8,2)	0,82 (0,25–2,72)	
Сверхдоминантная	G/G-A/A	37 (52,1)	47 (77,0)	1,00	0,0027
	G/A	34 (47,9)	14 (22,9)	0,32 (0,15–0,69)	

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

Таблица 3. Сравнительный анализ частот генотипов полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* у пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией

Модель наследования	Генотип	Основная группа, генетическая эпилепсия, n (%)	Контрольная группа, n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Кодоминантная	G/G	30 (42,2)	28 (40,6)	1,00	0,840
	G/A	34 (47,9)	32 (46,4)	1,01 (0,50–2,04)	
	A/A	7 (9,9)	9 (13,0)	1,38 (0,45–4,20)	
Доминантная	G/G	30 (42,2)	28 (40,6)	1,00	0,840
	G/A-A/A	41 (57,8)	41 (59,4)	1,07 (0,55–2,10)	
Рецессивная	G/G-G/A	64 (90,1)	61 (87,0)	1,00	0,550
	A/A	7 (9,9)	9 (13,0)	1,37 (0,48–3,91)	
Сверхдоминантная	G/G-A/A	37 (52,1)	37 (53,6)	1,00	0,860
	G/A	34 (47,9)	32 (46,4)	0,94 (0,48–1,83)	

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

Таблица 4. Ассоциации генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* с типом приступов среди пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией

Модель наследования	Генотип	Фокальные + билатеральные тонико-клонические приступы, n (%)	Билатеральные тонико-клонические приступы, n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Кодоминантная	G/G	22 (36,7)	36 (45,0)	1,00	0,190
	G/A	32 (53,3)	34 (42,5)	2,05 (0,80–5,27)	
	A/A	6 (10,0)	10 (12,5)	0,72 (0,18–2,92)	
Доминантная	G/G	22 (36,7)	36 (45,0)	1,00	0,270
	C/A-A/A	38 (63,3)	44 (55,0)	1,63 (0,68–3,92)	
Рецессивная	G/G-G/A	54 (90,0)	70 (87,5)	1,00	0,300
	A/A	6 (10,0)	10 (12,5)	0,50 (0,13–1,86)	
Сверхдоминантная	G/G-A/A	28 (46,7)	46 (57,5)	1,00	0,076
	G/A	32 (53,3)	34 (42,5)	2,20 (0,90–5,38)	

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

У пациентов с ПТЭ и ГЭ не установлены ассоциативные связи генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* с типом эпилептических приступов (табл. 4).

У всех обследуемых пациентов с эпилепсией (ПТЭ и ГЭ) при носительстве гетерозиготного генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* по сверхдоминантной (ОШ = 2,40; 95 %

Таблица 5. Ассоциации генотипов гена rs 1126442 *GRIN1* с наличием интериктальной активности по данным электроэнцефалограммы среди пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией

Модель наследования	Генотип	Эпиактивности нет, n (%)	Эпиактивность есть, n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Кодоминантная	G/G	29 (46,8)	18 (32,7)	1,00	0,075
	G/A	25 (40,3)	33 (60,0)	2,32 (1,03–5,25)	
	A/A	8 (12,9)	4 (7,3)	0,84 (0,21–3,33)	
Доминантная	G/G	29 (46,8)	18 (32,7)	1,00	0,089
	C/A-A/A	33 (53,2)	37 (67,3)	1,95 (0,90–4,26)	
Рецессивная	G/G-G/A	54 (87,1)	51 (92,7)	1,00	0,320
	A/A	8 (12,9)	4 (7,3)	0,53 (0,14–1,92)	
Сверхдоминантная	G/G-A/A	3 (59,7)	22 (40,0)	1,00	0,024
	G/A	25 (40,3)	33 (60,0)	2,40 (1,11–5,20)	

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

ДИ: 1,11–5,20; $p = 0,024$) модели наследования достоверно чаще регистрировалась эпилептиформная активность на ЭЭГ, что отражено в таблице 5. При сравнительном анализе по данному критерию групп пациентов с ПТЭ и ГЭ достоверных различий не обнаружено ($p = 0,097$).

Нами не выявлены ассоциации генотипов полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* с переносимостью противосудорожных препаратов ($p = 0,8$), а также наследственной отягощенностью ($p = 0,49$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая высокую частоту встречаемости ЧМТ у лиц трудоспособного возраста, особого внимания заслуживает изучение прогнозирования последствий церебрального повреждения, в частности, возможности развития эпилепсии. В данной связи актуален поиск объективных генетических маркеров. В результате проведенного исследования определено преобладание гетерозиготного генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* у пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией (по кодоминантной, доминантной и сверхдоминантной моделям наследования) без достоверной разницы по генотипическим частотам между двумя формами заболевания. Помимо этого, у пациентов с носительством генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* основной группы и группы сравнения статистически значимо чаще регистрировалась эпилептическая активность при ЭЭГ-исследовании. Данный факт может указывать на участие изучаемого полиморфизма в патогенезе эпилепсии независимо от этиологического фактора, а определение наличия генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* целесообразно применять в качестве маркера возможного формирования предрасположенности к эпилепсии.

Таким образом, данное генотипирование можно использовать в качестве дополнительного диагностического (прогностического) критерия развития ПТЭ после перенесенной ЧМТ (в т. ч. в раннем периоде для определения тактики лечения), что зарегистрировано нами

в качестве интеллектуального продукта [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генотипирование по полиморфизму rs 1126442 гена *GRIN1* выявило ассоциацию гетерозиготного генотипа G/A и гомозиготного генотипа A/A с риском развития эпилепсии после перенесенной черепно-мозговой травмы по доминантной и кодоминантной моделям наследования. При этом указанные генотипы не были ассоциированы с клиническими проявлениями эпилепсии и переносимостью антиконвульсантов.

Установлена ассоциативная связь носительства гетерозиготного генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* с регистрацией эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме у пациентов, страдающих посттравматической и генетической эпилепсией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Благодарность. Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией иммуногенетики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», к.м.н. А. В. Кривцову за помощь в проведении лабораторной части исследования.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Газарян Л. М. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Селянина Н. В. — дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста; Каракулова Ю. В. — концепция исследования, написание текста, редактирование; Соснин Д. Ю. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Acknowledgment. The authors express their gratitude to the head of the Immunogenetics Laboratory of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risks Management Technologies", Cand. Sci. (Med.) A. V. Krivosov for help in conducting the laboratory part of the study.

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

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors: L. M. Gazaryan — collection and processing of material, statistical processing, text writing; N. V. Selyanina — research design, statistical processing, text writing; Yu. V. Karakulova — research concept, text writing, editing; D. Yu. Sosnin — collection and processing

of material, statistical processing, editing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Мухин К.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект классификации эпилептических приступов 2016 года // Русский журнал детской неврологии. 2017. Т. 12, № 1. С. 8–20. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-08-20
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е изд. М.: Бином; 2019.
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. М.: Системные решения; 2008.
4. Котов А.С., Белова Ю.А. Посттравматическая эпилепсия: теория и практика // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 3-2. С. 48–51.
5. Иошина Н.Н., Корсунская Л.Л. Эпидемиологические характеристики симптоматической эпилепсии у больных с посттравматическими кистозными образованиями головного мозга // Международный неврологический журнал. 2014. № 5 (67). С. 167–171.
6. Скоморохова Е.Б., Дюжинова Н.А., Вайдо А.И. Метилирование CpG островка гена GRIN1 в гиппокампе и костном мозге крыс с различной возбудимостью нервной системы при действии эмоционально-болевого стресса // Здоровье — основа человеческого потенциала: Проблемы и пути решения. 2013. Т. 8, № 2. С. 693–695.
7. Begni S., Moraschi S., Bignotti S., et al. Association between the G1001C polymorphism in the GRIN1 gene promoter region and schizophrenia // Biological Psychiatry. 2003. Vol. 53, № 7. P. 617–619. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01783-3
8. Беспалов А.Ю., Зварту Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб.: Невский Диалект; 2000.

9. Collins C., Duff C., Duncan A.M., et al. Mapping of the human NMDA receptor subunit (NMDAR1) and the proposed NMDA receptor glutamate-binding subunit (NMDAR2) to chromosomes 9q34.3 and chromosome 8, respectively // Genomics. 1993. Vol. 17, № 1. P. 237–239. doi: 10.1006/geno.1993.1311
10. Liu Y.-P., Ding M., Zhang X.-C., et al. Association between polymorphisms in the GRIN1 gene 5' regulatory region and schizophrenia in a northern Han Chinese population and haplotype effects on protein expression in vitro // BMC Medical Genetics. 2019. Vol. 20, № 1. P. 26. doi: 10.1186/s12881-019-0757-3
11. Platzer K., Lemke J.R., Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., et al., editors. GRIN1-Related Neurodevelopmental Disorder. In: Gene Reviews. 2019. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31219694/>. Accessed: 2021 March 22.
12. Ohba C., Shiina M., Tohyama J., et al. GRIN1 mutations cause encephalopathy with infantile-onset epilepsy, and hyperkinetic and stereotyped movement disorders // Epilepsia. 2015. Vol. 56, № 6. P. 841–848. doi: 10.1111/epi.12987
13. Chen W., Shieh C., Swanger S.A., et al. GRIN1 mutation associated with intellectual disability alters NMDA receptor trafficking and function // Journal of Human Genetics. 2017. Vol. 62, № 6. P. 589–597. doi: 10.1038/jhg.2017.19
14. Газарян Л.М., Селянина Н.В., Кривцов А.В., и др. Способ прогнозирования индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии. Патент РФ на изобретение № 2019143381. 30.06.2020. Бюл. № 19. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_43904230_41998727.pdf. Ссылка активна на 22 марта 2021.

REFERENCES

1. Mukhin KYu. Definition and classification of epilepsy. Classification of epileptic seizures 2016. *Russian Journal of Child Neurology*. 2017;12(1):8–20. (In Russ). doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-08-20
2. Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshchin i muzhchin*. 2nd ed. Moscow: Binom; 2019. (In Russ).
3. Mukhin KYu, Petrukhin AS, Mironov MB. *Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya*. Moscow: Sistemnye resheniya; 2008. (In Russ).
4. Kotov AS, Belova IuA. Posttraumatic epilepsy: the theory and the practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(3-2):48–51. (In Russ).
5. Ioshina NN, Korsunskaya LL. Epidemiological characteristics of symptomatic epilepsy in patients with posttraumatic cystic formations of the brain. *International Neurological Journal*. 2014;(5):167–71. (In Russ).
6. Skomorokhova EB, Dyuzhikova NA, Vaido AI. Methylation status of CPG island of GRIN1 gene in hippocampus and bone marrow of rats with different excitability of nervous system after emotional-painful stress action. *Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala: Problemy i puti resheniya*. 2013;8(2):693–5. (In Russ).
7. Begni S, Moraschi S, Bignotti S, et al. Association between the G1001C polymorphism in the GRIN1 gene promoter region and schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2003;53(7):617–9. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01783-3
8. Bespalov AY, Zvartau EE. *Neuropsychopharmacology of NMDA-receptor antagonists*. Saint-Petersburg: Nevsky Dialect; 2000. (In Russ).

9. Collins C, Duff C, Duncan AM, et al. Hayden Mapping of the human NMDA receptor subunit (NMDAR1) and the proposed NMDA receptor glutamate-binding subunit (NMDAR2) to chromosomes 9q34.3 and chromosome 8 respectively. *Genomics*. 1993; 17(1):237–9. doi: 10.1006/geno.1993.1311
10. Liu Y-P, Ding M, Zhang, X-C, et al. Association between polymorphisms in the GRIN1 gene 5' regulatory region and schizophrenia in a northern Han Chinese population and haplotype effects on protein expression in vitro. *BMC Medical Genetics*. 2019;20(1):26. doi: 10.1186/s12881-019-0757-3
11. Platzer K, Lemke JR; Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GRIN1-Related Neurodevelopmental Disorder. *Gene Reviews*. 2019. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31219694/>. Accessed: 2021 March 22.
12. Ohba C, Shiina M, Tohyama J, et al. GRIN1 mutations cause encephalopathy with infantile-onset epilepsy, and hyperkinetic and stereotyped movement disorders. *Epilepsia*. 2015;56(6):841–8. doi: 10.1111/epi.12987
13. Chen W, Shieh C, Swanger SA, et al. GRIN1 mutation associated with intellectual disability alters NMDA receptor trafficking and function. *Journal of Human Genetics*. 2017; 62(6):589–97. doi: 10.1038/jhg.2017.19
14. Gazaryan LM, Selyanina NV, Krivtsov AV, et al. *Sposob prognozirovaniya individual'nogo riska razvitiya posttravmaticheskoy epilepsii*. Patent RUS № 2019143381. 30.06.2020. Byul. №19. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_43904230_41998727.PDF. Accessed: 2021 March 22. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

Газарян Лилит Мгеровна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3970-3382>;
eLibrary SPIN: 5047-3702; e-mail: gazaryan_km@mail.ru

***Селянина Наталия Васильевна**, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2317-7808>;
eLibrary SPIN: 9379-1027; e-mail: nselyanina@mail.ru

Каракулова Юлия Владимировна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>;
eLibrary SPIN: 5066-6556; e-mail: julia.karakulova@mail.ru

Соснин Дмитрий Юрьевич, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1232-8826>;
eLibrary SPIN: 4204-6796; e-mail: sosnin_dm@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Lilit M. Gazaryan,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3970-3382>;
eLibrary SPIN: 5047-3702; e-mail: gazaryan_km@mail.ru

***Nataliya V. Selyanina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2317-7808>;
eLibrary SPIN: 9379-1027; e-mail: nselyanina@mail.ru

Yuliya V. Karakulova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>;
eLibrary SPIN: 5066-6556; e-mail: julia.karakulova@mail.ru

Dmitriy Yu. Sosnin, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1232-8826>;
eLibrary SPIN: 4204-6796; e-mail: sosnin_dm@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author