

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 its 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 interval (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>

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

GRIN1基因多态性在创伤后癫痫形成中的作用研究

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

绪论NMDA受体在癫痫发作的发病机制中发挥着特殊的作用，其中一个亚单位由GRIN1基因编码。GRIN1基因的突变已知存在于各种形式的癫痫和脑病患者中。同时，没有关于GRIN1及其多态性参与创伤后癫痫（PTE）发展的数据。

目的：GRIN1基因单核苷酸多态性rs 1126442对创伤后癫痫风险影响的测定。

材料与amp;方法：140例患者中69例为创伤后癫痫，71例为遗传性癫痫（GE）。所有受试者均接受综合检查，评估记忆、神经系统状态、脑电图（EEG）和神经影像学结果，并实时聚合酶链反应对血样进行基因分型。基因研究的对照对象是60名健康个体的静脉血。

结果：在创伤后癫痫患者中，局灶性癫痫转移至双侧强直-阵挛性癫痫发作为主。根据神经影像学资料，发现营养不良、囊性、囊性与神经胶质囊肿及外部性脑积水征象。在脑电图中记录发作间断性和发作性癫痫样活动，以及 θ 波减速。通过对GRIN1基因rs 1126442多态性进行基因分型，根据共显性遗传模型（OR=3.43；95%（CI）：1.56—7.55；p=0.0047）、显性遗传（OR=3.24；95%（CI）：1.57 - 6.68；p=0.0011）、超显性遗传（OR=2.90；95% CI：1.36 - 6.22；p=0.0048），创伤后癫痫患者以G/A杂合型和A/A纯合型为主。GRIN1基因杂合子基因型G/A rs 1126442的携带与所有癫痫患者脑电图上癫痫样活动的记录有关（OR=2.40；95%（CI）：1.11—5.20；p=0.024）。

结论：根据显性和共显性遗传模型，携带杂合基因型G/A和纯合基因型A/A rs 1126442 GRIN1与创伤性脑损伤后癫痫的高风险有关，而GRIN1基因杂合基因型G/A rs 1126442的携带与脑电图上癫痫样活动的记录有关。

关键词：外伤性脑损伤；创伤后癫痫；遗传癫痫；GRIN1

For citation:

Gazaryan LM, Selyanina NV, Karakulova YuV, Sosnin DYu. 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>

略语表

GE—遗传性癫痫
CI—置信区间
DNA—脱氧核糖核酸
CT—计算机断层摄影
MRI—磁共振断层扫描
OR—优势率
PTE—创伤后癫痫

PCR—聚合酶链反应
TBI—外伤性脑损伤
EDTA—乙二胺四乙酸
EEG—脑电图
GRIN1—glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 1, 谷氨酸离子受体NMDA型亚基1
GRIN2—glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A, 谷氨酸离子受体NMDA型亚基2A
NMDA—N-methyl-D-aspartate, 冬氨酸

绪论

根据国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy) 的研究, 癫痫是一种慢性脑疾病, 其特征是具有稳定的诱发癫痫发作的易感性, 并对神经生物学、认知、心理和社会产生不良影响[1]。遗传方面在疾病的发病机制中发挥着特殊的作用[2], 分子遗传分析方法的需求越来越大, 特别是与某些遗传形式的癫痫有关的方法[2, 3]。外伤性脑损伤 (TBI) 是诱发癫痫的因素之一, 多种数据显示, 有10%—30%的病例发展为外伤性癫痫 (PTE) [4, 5]。在癫痫发作的发病机制中, N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 具有特殊的作用, 其亚基由GRIN1 (谷氨酸离子受体NMDA型亚基1) 和GRIN2 (谷氨酸离子受体NMDA型亚基2A) 基因编码[6-8]。位于第9染色体上的GRIN1基因编码谷氨酸受体NR1亚基, 从而控制神经元的兴奋性和突触可塑性, 在许多神经精神疾病的发病机制中发挥作用[6]。GRIN1基因突变已知存在于癫痫遗传脑病、精神分裂症和智力迟钝的早期患者中[9, 10]。GRIN1与神经系统紊乱有关 (英文文献中称为GRIN1-NDD), 表现为智力迟钝、癫痫发作、运动障碍[11]。国外的一些作者[12, 13]发现了GRIN1基因与癫痫性脑病的早期形式, 以及与多动性和刻板性运动的关联, 但没有伴随癫痫和精神病。然而, 目前还没有关于GRIN1及其多态性参与结构性癫痫, 特别是创伤后癫痫发展的数据。

目的是确定GRIN1基因的单核苷酸多态性rs1126442对创伤后癫痫风险的影响。

材料与方 法

进行了一项简单的单阶段对照随机试验 (一次访问), 在此期间进行了临床检查、投诉分析、回忆、其他研究方法的数据和血样进行遗传分析。在所有的疗程之前, 每个患者都收到了书面同意, 这反映了参与者的意识和他们同意进行研究的自愿性质。基因分型是在联邦预算科学研究所Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies of Public Health Risk Management (彼尔姆) 免疫遗传学实验室的基础上进行的。

这项研究是按照国际标准和生物伦理规范进行的, 根据世界医学协会赫尔辛基宣言《人体医

学研究的伦理准则》(1964年), 并考虑到在爱丁堡举行的 General Assembly第五十二届会议的修正案 (2000年)。研究方案和知情同意书经专家评估后由Perm State Medical University伦理委员会批准 (2019年4月24日, 第4号会议的记录)。

该研究涉及140名签署知情同意书的患者, 年龄为18—75岁 (年龄: 38 [27.0; 48.0] 岁)。主要组包括创伤后癫痫患者 (n=69, 年龄为39岁 [21.0; 52.0], 其中43人是男性); 对照组包括遗传性癫痫患者 (n=71, 年龄为34岁 [19.0; 41.0], 其中29人是男性)。对照组为35岁 [25.0; 45.0] 的健康个体, (n=61, 其中38人是男性)。

大多数患有创伤后癫痫和遗传性癫痫的患者抱怨害怕发作、头痛和记忆丧失。当然, 创伤后癫痫患者在创伤后脑损伤急性期形成的脑物质结构变化对创伤后癫痫灶的形成起着特殊作用。在创伤性脑损伤患者的病史中, 硬膜外血肿 (n=12) 和硬膜下血肿 (n=13), 脑内血肿 (n=9) 是最常见的; 在个别病例中, 观察到脑穿透伤 (n=1)、脑物质粉碎 (n=1)、水瘤 (n=3) 等。在临床表现上, 大多数创伤后癫痫患者有局灶性癫痫, 并过渡到双侧强直-阵挛性癫痫发作 (n=52); 双侧强直-阵挛性 (n=17) 和局灶性 (n=7) 癫痫发作较少见, 这可以解释为致痫灶的局部条件性。

在遗传性癫痫患者中, 与创伤后癫痫患者相比, 孤立性双侧强直-阵挛性癫痫发作占多数 (n=53)。我们发现, 在大多数诊断为创伤后癫痫 (n=66) 和遗传癫痫 (n=51) 的患者中, 没有癫痫的遗传负担。同时, 遗传因素在遗传性癫痫患者 (n=14) 中比创伤后癫痫患者 (n=4) 更为常见。

在评估主要组33例患者的神经功能状态时, 未确定神经功能缺损。20例患者运动球功能障碍, 表现为偏瘫、四肢瘫痪。9例患者出现无抑制综合征形式的运动协调障碍, 2例患者—运动和感觉运动失语症形式的语言障碍, 1例患者—构音障碍症状。在评估经证实诊断为遗传性癫痫的患者 (n=57) 的神经系统状态时, 大多数病例未发现病理神经综合征。然而, 由于以突然跌倒为特征的癫痫发作频率高并伴有创伤, 2例患者出现偏瘫, 这是由于双侧强直-阵挛性癫痫发作期间持续的外伤性脑损伤所致。

大多数创伤后癫痫和遗传性癫痫患者接受了抗癫痫治疗（分别为66人和67人）。但3例创伤后癫痫患者和4例遗传性癫痫患者拒绝服用抗惊厥药物，认为这些药物无效。创伤后癫痫和遗传性癫痫患者分别接受单药治疗（分别为n=48和n=52）。所用药物：丙戊酸、奥卡西平、卡马西平、左乙拉西坦、托吡酯、拉莫三嗪、氯硝西泮、苯巴比妥。对18例创伤后癫痫患者和15例单药治疗无效的遗传性癫痫患者采用双药治疗。

根据31例创伤后癫痫患者和57例遗传性癫痫患者的神经影像学资料，对脑形态改变的定位和类型进行了评估。根据MRI和CT资料，10例创伤后癫痫患者发现皮质萎缩，囊性变较少（n=3）、萎缩导致外部性脑积水的症状（n=5）、营养不良变化（n=4）、囊性胶质细胞改变（n=3）、白斑增生症状（n=1）、小脑萎缩（n=1）、水瘤（n=1）和粉碎性伤口（n=1）的后果。在大多数遗传性癫痫患者（n=37）中，大脑的结构变化尚未确定：7例患者出现囊性变，3例一皮质萎缩，4例一外部性脑积水，2例一后室不对称，4例一营养不良。

在清醒状态下通过脑电图的方法寻找癫痫样活动的焦点。在创伤后癫痫患者中，在额颞导联（n=2）、顶枕导联（n=2）和左侧额中央导联（n=5）中，癫痫样活动表现为急性-慢波复合体。2例患者在顶颞叶和额叶导联检测到峰波复合体（n=2）。前额叶导联也显示癫痫样活动，并伴有继发性双侧同步化现象（n=2）。此外，根据脑电图研究，脑物质的器质性变化表现为额叶（n=10）、枕叶导联（n=1）的 θ -范围内持续的区域慢波活动，在9例创伤后癫痫患者中观察到弥漫性慢波活动。在遗传性癫痫患者中，以急性-慢波（n=6）和峰值波（n=6）的形式记录弥漫性癫痫样活动。在4例患者中，发现前额-中央引线的周期性区域放缓。遗传性癫痫患者对光刺激更敏感，并记录了以峰波复合物形式出现的全局性放电。在遗传性癫痫患者中，也记录了典型的缺失模式—2.5–3.0 Hz/S的峰波复合物和表明存在肌阵挛发作的多波复合物。

对所有受试者都进行了全面的临床检查，包括病史资料的收集，神经系统状态的评估，根据普遍接受的方案。评估患者提供的仪器检查方法：脑电图（EEG）、计算机断层扫描（CT）、磁共振成像（MRI）的结果。受试者取生物材料（无论采食量）进行聚合酶链反应（PCR）—5ml 静脉血，置于含有乙二胺四乙酸（EDTA）抗凝剂的真空管中。在研究之前，血液样本在零下18–20°的恒温条件下保存2–6个月。在进行聚合酶链反应之前，解冻后进行生物材料样品制备。为此，在1.5 ml的试管（Eppendorf）中加入100 μ l的分析血样和300 μ l的红细胞溶血液（0.5%的肌氨酸和蛋白酶k溶液，20 mg/ml，pH为7.5醋酸-醋酸钠缓冲液）。然后加入吸附剂（高岭土），在涡旋上搅拌5秒，以1000 rpm离心沉淀，重复3次从蛋白质和脂类中洗涤样品，除

去填充液；核酸留在吸附剂上。然后用TE缓冲液（10 mM Tris-HCl和1 mM EDTA的混合物，pH=8.0）提取吸附的脱氧核糖核酸（DNA）。将提取液离心，得到含有纯化DNA的输液液。从获得的血液中分离出来的DNA样本用于基因分型。利用现成的引物和探针（由Thermo Fisher Scientific Applied Biosystems制造）对具有杂交荧光检测功能的检测放大器进行实时PCR，其中GRIN1基因（rs1126442）的DNA切片用作引物。

接收到的数据使用Statistica 10软件包进行处理。为了比较组，在研究中使用了非参数方法，因为它们可以用于定量或有序特征的任何分布的情况下，并且抵抗数据的高可变性，包括在小样本中。采用Mann-Whitney U检验比较两个独立样本的非参数数据。

使用SNPStats程序（Institut Català d'Oncologia，西班牙）对与癫痫相关的基因型进行分析，其中比值比（OR）作为主要检验，这是一个统计指标，定义为暴露组的暴露机会除以对照组的暴露机会（使用时的置信区间（CI）为95%）。

认为检验统计假设时的临界显著性水平为0.05

结果

遗传研究显示，在诊断为创伤后癫痫的患者中，GRIN1基因1126442多态性的基因型分布如下：

变异基因型A/A为13%，杂合基因型G/A为46%，纯合基因型G/G为41%；基因型G/A杂合子占遗传性癫痫患者的48%，发生变异基因型A/A的频率为10%，基因型G/G杂合子占GRIN1基因多态性rs 1126442的42%。对照组GRIN1基因多态性rs 1126442的纯合基因型G/G占69%，杂合基因型G/A的发生频率为23%，变异基因A/A占8%。

为了确定携带GRIN1基因多态性基因型与发生创伤后和遗传癫痫风险的相关性，我们使用SNPstats程序进行了相关性分析。因此，我们发现，在创伤后癫痫患者中，根据共显性（OR=3.43；95% CI: 1.56–7.55；p=0.0047）、显性（OR=3.24；95% CI: 1.57–6.68；p=0.0011）和超显性（OR=2.90；95% CI: 1.36–6.22；p=0.0048）遗传模型，GRIN1基因的杂合基因型G/A和纯合基因型A/A rs 1126442明显更常见（表1）。

根据共显性（OR=0.29；95% CI: 0.13–0.64；p=0.0062）、显性（OR=0.33；95% CI: 0.16–0.68；p=0.002）和超显性（OR=0.32；95% CI: 0.15–0.69；p=0.0027）遗传模型，我们发现GRIN1基因的杂合基因型G/A rs 1126442在GE患者中占主导地位（表2）。

如表3所示，GRIN1基因多态性rs 1126442在创伤后癫痫和遗传性癫痫患者中的基因型频率差异无统计学意义（p>0.05）。

因此，外伤性癫痫患者携带GRIN1基因杂合子型G/A和纯合子型A/A rs1126442，以及遗传性癫

痫患者携带GRIN1基因杂合子型G/A rs1126442, 提示其易形成癫痫。

在创伤后癫痫和遗传性癫痫患者中, GRIN1基因1126442基因型与癫痫发作类型的关联尚未确定(表4)。

根据超显性遗传模型(OR=2.40; 95% CI: 1.11 - 5.20; p=0.024), 所有携带GRIN1基因杂合子基因G/A rs 1126442的癫痫患者(创伤后癫痫和遗传性癫痫)脑电图上癫痫样活动的记录明显更多, 见表5。按此标准对创伤后癫痫和遗传性癫痫患者进行分组比较分析, 差异无统计学意义(p=0.097)。

我们尚未确定GRIN1基因1126442多态性基因型与抗癫痫药物耐用量(p=0.8)以及遗传负担(p=0.49)的相关性。

讨论

考虑到劳动年龄人群脑外伤的高发病率, 应特别重视脑外伤后果的预测研究, 特别是癫痫的发生可能性的研究。在这方面, 寻找客观的遗传标记是有意义的。作为研究的结果, 在创伤后和

遗传性癫痫患者中确定了GRIN1基因的杂合子基因型G/A rs 1126442的优势(根据共显性、显性与超显性遗传), 但两种疾病的基因型频率没有显著差异。此外, 主要组和对照组中GRIN1基因G/A rs 1126442基因型的患者在脑电图研究中更容易发生癫痫活动。这一事实可能表明, 研究的多态性参与癫痫的发病机制, 无论病因因素, 而确定GRIN1基因的G/A rs 1126442基因型作为可能形成癫痫易感性的标记是明智的。

因此, 这种基因分型可作为外伤性脑损伤后外伤性癫痫发展的额外诊断(预后)标准(包括在早期确定治疗策略), 我们已将其注册为智力产品[14]。

结论

根据显性遗传和共显性遗传模型, GRIN1基因1126442多态性显示G/A杂合子型和A/A纯合子型与脑外伤后癫痫发病风险有关。同时, 这些基因型与癫痫的临床表现及抗惊厥药物耐受性无关。

本研究发现, GRIN1基因杂合子基因G/A rs 1126442的载体与创伤后和遗传性癫痫患者脑电图上癫痫样活动的记录存在关联关系。

表 1 GRIN1基因的多态性rs1126442的载体基因型与创伤后癫痫存在的关联

继承模型	基因型	主要组, 创伤后癫痫, n (%)	对照组, n (%)	优势率 (95% 置信区间)	p
共显性遗传	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)	
显性遗传	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)	
隐性遗传	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)	
超显性遗传	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)	

注: OR—优势率; CI—置信区间

表 2 GRIN1基因的多态性rs1126442的载体基因型与遗传性癫痫存在的关联

继承模型	基因型	主要组, 遗传性癫痫, n (%)	对照组, n (%)	优势率 (95% 置信区间)	p
共显性遗传	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)	
显性遗传	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)	
隐性遗传	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)	
超显性遗传	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)	

注: OR—优势率; CI—置信区间

表 3 GRIN1基因1126442多态性在创伤后癫痫和遗传性癫痫患者中的基因型频率比较分析

继承模型	基因型	遗传癫痫, n (%)	创伤后癫痫, n (%)	优势率 (95% 置信区间)	p
共显性遗传	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)	
显性遗传	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)	
隐性遗传	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)	
超显性遗传	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)	

注: OR—优势率; CI—置信区间

表 4 GRIN1基因型1126442与创伤后和遗传性癫痫患者癫痫发作类型的相关性

继承模型	基因型	局灶性+双侧强直-阵挛性癫痫发作, n (%)	双侧强直-阵挛性癫痫发作, n (%)	优势率 (95% 置信区间)	p
共显性遗传	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)	
显性遗传	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)	
隐性遗传	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)	
超显性遗传	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)	

注: OR—优势率; CI—置信区间

表 5 根据创伤后和遗传性癫痫患者的脑电图数据, rs1126442 GRIN1基因的基因型与发作间期活动的存在的相关性

继承模型	基因型	无活性, n (%)	活性, n (%)	优势率 (95% 置信区间)	p
共显性遗传	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)	
显性遗传	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)	
隐性遗传	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)	
超显性遗传	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)	

注: OR—优势率; CI—置信区间

ADDITIONAL INFORMATION

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. Krivtsov 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.

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 меж-

дународным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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 (NMDAR1) 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 luA. Posttraumatic epilepsy: the theory and the practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii 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, Dyuzhnikova 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. Беспалов А.Ю., Зварту Е.Е. *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 (NMDAR1) 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 posttraumaticheskoy 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