

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А.ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Газарян Лилит Мгеровна

**Роль полиморфизмов генов NMDA-рецепторов и
нейрегулина-1 в развитии посттравматической
эпилепсии**

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинский наук, доцент
Селянина Наталия Васильевна
Научный консультант:
доктор медицинский наук, доцент
Соснин Дмитрий Юрьевич

Пермь 2021

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Роль генетических факторов и нейротрофинов в формировании посттравматической эпилепсии	
1.1. Влияние черепно-мозговой травмы на формирование посттравматической эпилепсии.....	14
1.2. Клинические и диагностические особенности посттравматической эпилепсии.....	17
1.3. Особенности патогенеза посттравматической эпилепсии.....	20
1.3.1 NMDA- рецепторы и их роль в процессах синаптической пластичности при эпилептогенезе.....	24
1.3.2. Роль нейротрофических факторов в эпилептогенезе.....	28
1.3.2.1. Нейропластические свойства нейрегулина-1 и его влияние на развитие симптоматической эпилепсии.....	30
1.4. Генетические факторы эпилепсии.....	33
1.4.1. Участие генов <i>GRIN1</i> и <i>GRIN2A</i> в формировании эпилепсии.....	38
Глава 2 . Материалы и методы исследования	
2.1. Общая характеристика собственных наблюдений.....	41
2.2. Методы исследования	
2.2.1. Анамнестические и клиническое обследование.....	44
2.2.2. Оценка когнитивных и эмоциональных функций.....	46
2.2.3. Электроэнцефалографическое исследование.....	49
2.2.4. Анализ нейровизуализационных исследований.....	49
2.2.5. Лабораторные методы исследования	
2.2.5.1.Определение количественного содержания нейрегулина-1 методом иммуноферментного анализа.....	50

2.2.5.2.Молекулярно-генетические исследования.....	51	
2.2.6. Контрольная группа.....	56	
2.2.7. Статистическая обработка полученного материала.....	56	
Глава 3. Результаты клинических исследований		
3.1. Неврологический статус и данные дополнительных методов исследований больных с посттравматической эпилепсией.....	58	
3.2. Характеристика когнитивного и эмоционального статуса пациентов с посттравматической эпилепсией		
3.2.1. Когнитивный статус пациентов изучаемых групп.....	72	
3.2.2. Эмоциональный статус пациентов изучаемых групп.....	84	
Глава 4. Количественное содержание нейрегулина-1 сыворотки крови у больных посттравматической эпилепсией.....		92
Глава 5. Результаты генетического исследования пациентов с посттравматической эпилепсией		
5.1. Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизмов генов <i>GRIN1</i> и <i>GRIN2A</i>	97	
5.2. Ассоциации носительства генотипов полиморфизмов генов <i>GRIN1</i> и <i>GRIN2A</i> с риском развития посттравматической эпилепсии.....	100	
5.3. Ассоциации сочетания аллелей генов <i>GRIN1</i> и <i>GRIN2A</i> с риском развития посттравматической эпилепсии.....	111	
5.4. Ассоциации полиморфизмов генов, кодирующих субъединицы NMDA-рецепторов с клиническими проявлениями посттравматической и генетической эпилепсии.....	112	

5.5. Ассоциация генотипов полиморфизмов генов NMDA- рецепторного комплекса с нейрегулином-1 сыворотки крови.....	120
Заключение.....	128
Выводы.....	144
Практические рекомендации.....	145
Список сокращений.....	146
Список использованной литературы.....	148
Приложение.....	177

Введение

Актуальность проблемы. В настоящее время эпилепсия представляет важную проблему и является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний нервной системы [61]. В мире заболеваемость эпилепсией составляет 50 - 70 на 100 000 человек [13]. По данным Международной противоэпилептической лиги около 50 миллионов человек (0,5%-1% населения) в мире страдает эпилепсией [94]. Однако точных статистических данных на территории России (и Пермского края в том числе) не существует.

Известно множество факторов, участвующих в развитии эпилепсии (генетические, пре- и перинатальные нарушения, инфекционные поражения, нарушения мозгового кровообращения, метаболические расстройства, опухоли и т.д. [100]), среди которых особая роль отводится черепно-мозговой травме (ЧМТ) [70]. Ежегодно на территории России черепно-мозговую травму получают около 600 000 человек, 50 000 из них погибают, а еще 50 000 официально становятся инвалидами [70, 82]. В связи с неуклонным ростом частоты ЧМТ, актуальной становится проблема прогнозирования посттравматических исходов. Так, посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) является одним из наиболее частых и тяжелых последствий черепно-мозговой травмы. По данным ряда авторов [82] на долю ПТЭ приходится от 5% до 50% всех структурных эпилепсий.

Интерпретация эпилептических феноменов, возникающих в остром периоде ЧМТ, довольно затруднительна, поскольку пароксизмальные состояния, развивающиеся вскоре после перенесенной ЧМТ, неэпилептогенны, а результаты инструментальных методов исследования зачастую не информативны [41]. Этим обусловлены многочисленные диагностические ошибки, в частности гипердиагностика ПТЭ.

Немаловажной проблемой является вопрос о назначении противоэпилептических препаратов (ПЭП) после перенесенной ЧМТ с целью

профилактики ПТЭ. Существующие противоэпилептические препараты (базовые, новые и новейшие) оказывают только противосудорожное действие, при этом на процессы эпилептогенеза они не воздействуют [92]. Однако по мнению некоторых авторов, профилактическое лечение необходимо начинать после первого приступа, развернувшегося через 1 неделю после ЧМТ [52, 70]. По мнению других исследователей, раннее назначение противоэпилептических препаратов не оказывает влияния на долгосрочное развитие ПТЭ [52].

Следует иметь в виду, что эпилепсия развивается в результате сочетания наследственной предрасположенности и повреждающих воздействий внешней среды [47]. Возможно, что при определенной мутации генов, предрасполагающих к понижению судорожной готовности у пациентов после перенесенной ЧМТ, запускаются посттравматические эпилептогенные механизмы и результаты генотипирования позволят сократить диагностический поиск и определиться с лечением и прогнозом текущего процесса.

Безусловно, генетическую природу имеют генетические (идиопатические) формы эпилепсии. Например, изучена роль мутаций в генах *SCN1A* и *GABRG2* у пациентов с генетической формой эпилепсии [122]. На сегодняшний день известно около 1000 мутаций в гене *SCN1A*, ассоциированных с развитием эпилептических энцефалопатий [28]. Установлена роль генетического фактора в формировании таких форм эпилепсии, как детская абсансная, юношеская миоклоническая эпилепсия и юношеская абсансная эпилепсия [129]. При этом открытым остается вопрос о роли изменения генов в формировании структурных форм эпилепсии. Большинство исследователей единогласно утверждают об определенной генетической предрасположенности к генерации приступов у больных со структурной формой эпилепсии [140]. Однако отсутствуют данные генетических исследований, посвященных выявлению мутаций в генах, ассоциированных с формированием ПТЭ.

Важная роль в процессах эпилептогенеза отводится NMDA - рецепторному комплексу. При этом особую значимость имеет изучение генов *GRIN1* и *GRIN2A*, кодирующих NR1 и NR2 субъединицы NMDA-рецепторного комплекса. Возможно, что изменение структуры данных генов, обусловленное заменой единичных нуклеотидов (однонуклеотидные полиморфизмы структуры гена (SNP)) может привести к формированию определенной предрасположенности к развитию ПТЭ. Проводились отдельные исследования, посвященные изучению полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* среди пациентов с болезнью Паркинсона и шизофрении с тардивной дискинезией [23, 160]. Известны мутации гена *GRIN1* у пациентов с ранними формами эпилептических энцефалопатий, шизофренией и умственной отсталостью [148]. При этом результатов научных исследований, посвященных участию полиморфизмов рассматриваемых генов в развитии посттравматической эпилепсии, нами не идентифицировано.

Вследствие травматического повреждения нейронов параллельно с апоптозом запускаются различные репаративные процессы, в том числе активирующие продукцию нейротрофинов, в частности нейрегулина-1 (NRG-1). Благодаря возможности NRG-1 подавлять повышенную активность NMDA-рецепторов и стимулировать ГАМК-ергическую систему [157, 162], с данным нейротрофином связывают его способность подавлять и судорожную активность нейронов. Учитывая указанное возможное влияние NRG-1 на NMDA-рецепторный комплекс, изучение взаимовлияния NRG-1 и генов, кодирующих субъединичный состав NMDA-рецепторов позволит предположить участие данного нейротрофина в формировании эпилептогенного очага после перенесенной ЧМТ.

Критерии диагностики, определение причинно-следственных взаимоотношений ЧМТ и ПТЭ, возможность оценки индивидуального риска развития ПТЭ представляются не до конца разработанными и обоснованными, что и определяет актуальность работы. Комплексное

изучение этих проблем позволит предложить систему мероприятий, направленных на совершенствование диагностики и профилактики заболевания, улучшение качества жизни, организации неврологической помощи пациентам, страдающим эпилепсией.

Цель: изучить роль полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1*, rs 1969060 гена *GRIN2A* и нейротрофического фактора нейрегулина-1 в формировании посттравматической эпилепсии.

Задачи:

1. Изучить клинико-функциональные проявления посттравматической эпилепсии в сопоставлении с генетической эпилепсией.
2. Определить ассоциации аллелей и генотипов полиморфизмов rs 1126442 *GRIN1* и rs 1969060 *GRIN2A* с риском развития и клиническими проявлениями эпилепсии после перенесенной черепно-мозговой травмы.
3. Провести сравнительный клинико - генетический анализ между посттравматической и генетической эпилепсией.
4. Изучить количественное содержание нейрегулина-1 сыворотки крови и его корреляционные клинико-лабораторные взаимосвязи у пациентов с посттравматической эпилепсией.
5. Разработать алгоритм ранней диагностики ПТЭ и сформулировать дифференциально-диагностические критерии посттравматической и генетической эпилепсии.

Научная новизна. Впервые проведено генотипирование полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* у пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией. Выявлены ассоциации аллелей, генотипов, гаплотипов с риском развития посттравматической эпилепсии. У пациентов с эпилепсией и здоровых лиц установлено

достоверное преобладание аллели G rs 1126442 гена *GRIN1* и аллели G rs 1969060 гена *GRIN2A*. Впервые выявлены ассоциации гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1126442 гена *GRIN1*, а также гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с риском развития ПТЭ (патент на изобретение РФ «Способ прогнозирования индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии» № 2019143381 от 30.06.2020 г). Впервые установлено влияние сочетания аллелей G (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*); а также аллелей A (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*) на риск развития ПТЭ.

Впервые проведено исследование нейрегулина-1 сыворотки крови у пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией. Доказано, что уровень сывороточного нейрегулина-1 может служить дифференциальным критерием между ПТЭ и ГЭ (Патент на изобретение "Способ дифференциальной диагностики посттравматической и идиопатической эпилепсии» № 2682175 от 15.03.2019 г). Установлено, что у пациентов с ПТЭ при более низкой концентрации сывороточного нейрегулина-1 наблюдаются более частые эпилептические припадки.

В проводимом исследовании установлена вероятность взаимодействия нейрегулина-1 с субъединичным составом NMDA-рецепторов и возможность его участия в процессе эпилептогенеза. Выявлена обратная ассоциативная связь носительства гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с количественным содержанием нейрегулина-1 у пациентов с ПТЭ.

Теоретическая и практическая значимость. Диссертационное исследование внесло вклад в изучение новых аспектов патогенеза посттравматической эпилепсии, заключающихся в ассоциации гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1126442 гена *GRIN1*, и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с риском развития эпилепсии, что позволило рассчитать индивидуальный риск развития (ИРР) данного осложнения после перенесенной ЧМТ (Патент на изобретение РФ «Способ прогнозирования индивидуального риска развития

посттравматической эпилепсии» № 2019143381 от 30.06.2020г) и прогнозировать развитие ПТЭ. ИРР может быть использован в качестве дополнительного диагностического критерия ПТЭ (Рационализаторское предложение № 2772 от 09.10.2018 г: «Усовершенствование диагностических критериев посттравматической эпилепсии»), а также служить основой для разработки персонифицированного подхода к превентивной терапии.

Доказана целесообразность определения сывороточного нейрегулина-1 у пациентов с эпилептическим синдромом, возникшим после травмы головного мозга, с целью дифференциальной диагностики посттравматической и генетической форм эпилепсии (Патент на изобретение "Способ дифференциальной диагностики посттравматической и идиопатической эпилепсии» № 2682175 от 15.03.2019г).

Методология и методы исследования. В данном исследовании применялись следующие методы исследования: аналитический, клинический, молекулярно-генетический, лабораторный и статистический. Аналитическое исследование включало в себя определение факторов, предположительно влияющих на состояние здоровья, путем сравнения участников исследования, у которых есть заболевание «случаи» и обследуемые без заболевания («контроли»). Клиническое исследование включало в себя сбор анамнестических данных, неврологический и соматический осмотр обследуемых, когнитивно-эмоциональное тестирование, различные лабораторные методы исследования, в том числе молекулярно-биологические (исследование генетических полиморфизмов генов: rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 *GRIN2*), и определение концентрации нейрегулина-1 в сыворотке крови, а также методы медико-биологической статистики.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов, перенесших черепно-мозговую травму, носительство гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1126442 гена

GRIN1 и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* ассоциировано с более высоким риском развития посттравматической эпилепсии. Сочетание аллелей G (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*), а также аллелей A (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*) сопряжено с риском развития посттравматической эпилепсии.

2. У пациентов с посттравматической эпилепсией определяется повышенное количественное содержания нейрегулина-1 сыворотки крови по сравнению с генетической эпилепсией, что может быть использовано в качестве дифференциального диагностического критерия данных форм заболевания. Уровень сывороточного нейрегулина-1 ассоциирован с тяжестью полученной ЧМТ и частотой эпилептических припадков при посттравматической эпилепсии.

3. У пациентов с посттравматической эпилепсией выявлена обратная ассоциативная связь однонуклеотидного полиморфизма rs 1969060 *GRIN2A* с сывороточным уровнем нейрегулина-1, что предполагает взаимное участие данной точечной мутации и нейротрофического фактора нейрегулина-1 в процессе посттравматического эпилептогенеза.

Личный вклад автора в получение научных результатов, изложенных в диссертации. Личное участие автора осуществлялось на всех этапах планирования и проведения диссертационной работы: аналитический обзор литературных данных, клиническое обследование больных, ведение первичной документации, анализ клинических данных, анализ результатов лабораторных и молекулярно-генетических исследований, статистическая обработка полученного материала. Автором проведена пробоподготовка образцов для постановки полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и реакции иммуноферментного анализа. Мы выражаем благодарность заведующему лабораторией иммуногенетики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» к.м.н. Кривцову А.В. за помощь в

проведении ПЦР и зав. отделением лаборатории «МедЛабЭкспресс», к.м.н. Ненашевой О.Ю. за помощь в проведении ИФА. Самостоятельно произведено научное обобщение результатов, сформулированы положения, выводы, подготовлены материалы к публикации и практические рекомендации.

Степень достоверности. На достоверность результатов исследования указывает репрезентативность выборки, научный дизайн, использование современных клиничко-лабораторных, инструментальных и современных статистических методов, приемлемых для медицинских исследований.

Апробация результатов. Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на конференциях регионального («Молодая наука – практическому здравоохранению, г. Пермь, 2017 и 2019 гг., «Научная сессия ПГМУ», г. Пермь, 2018 г.), межрегионального («Неврологические чтения в Перми», г. Пермь, 2017 и 2018, 2019, 2020 гг., II-м Всероссийском съезде неврологов и психиатров, г. Нижний Новгород, 2018 г., V-й Всероссийской (с международным участием), научно-практической конференции "Бехтеревские чтения-2019", г. Казань, 2019 г.) уровней.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 статьи и 1 тезисы в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации и 1 статья в международной базе цитирования Scopus. Получены патент на изобретение Российской Федерации "Способ дифференциальной диагностики посттравматической и идиопатической эпилепсии» № 2682175 от 15.03.2019г; патент на изобретение «Способ прогнозирования индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии» №2019143381 от 30.06.2020г., рационализаторское предложение «Усовершенствование диагностических критериев посттравматической эпилепсии» № 2772 от 09.10.2018г.

Внедрение в практику. Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре неврологии и медицинской генетики и кафедре факультетской терапии №2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России при проведении практических занятий со студентами лечебного, педиатрического, медико-профилактического факультетов, а также с ординаторами. Полученные результаты используются в работе Пермского консультативно-диагностического центра неврологии и эпилепсии «Эпицентр» (ООО ЕС "Медиум") и в ГБУЗ ПК "Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн".

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 185 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Список литературы включает 132 отечественных и 88 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 52 таблицами, 38 рисунками.

Связь исследования с планом НИР. Работа выполнена на кафедре неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России в соответствии с планом НИР и этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол диссертационного исследования был одобрен Комитетом по этике при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России (протокол №4 от 24.04.19).

Глава 1. Роль генетических факторов и нейротрофинов в формировании посттравматической эпилепсии

1.1. Влияние черепно-мозговой травмы на формирование посттравматической эпилепсии

Черепно-мозговая травма является одной из важнейших проблем здравоохранения в каждой стране с учётом не только её распространённости, но и variability последствий [81, 83]. Ежегодно в результате перенесенной ЧМТ около 2,4 млн человек в мире становятся инвалидами [79]. Согласно данным ВОЗ, ЧМТ составляет около 40% от всех видов травм, при этом отмечается тенденция к приросту около 2 % в год [111, 123]. На территории России около 600 тыс. человек ежегодно получают ЧМТ [111], большинство из которых - люди молодого и трудоспособного возраста [79]. В связи с увеличением общего количества пострадавших, возрастает и количество посттравматических осложнений [75,83], среди которых одним из наиболее серьезных является посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) [58].

В основе посттравматических изменений лежат следующие патологические процессы [82]:

- 1) непосредственное повреждение вещества головного мозга в момент травмы;
- 2) нарушение мозгового кровообращения;
- 3) нарушение ликвородинамики;
- 4) формирование рубцово-спаечных процессов;
- 5) процессы аутонейросенсибилизации.

Известно, что в результате церебральной травмы в головном мозге запускается патологический процесс, который по своей сути является тканевой реакцией, сопровождающейся воспалением, и включает в себя глутаматиндуцированную цитотоксичность, высвобождение провоспалительных цитокинов из клеток микроглии, нейронов и астроцитов, нарушение мозгового кровотока, оксидативный стресс, приводящие к гибели

клеток [82, 115]. В остром периоде ЧМТ отмечается клеточная гипоксия, на фоне которой происходит повреждение гематоэнцефалического барьера, изменение метаболизма и гемодинамики, способствующие развитию ишемии [107, 156].

В момент травматического повреждения, вследствие активации процессов метаболизма нейрональных и глиальных клеток, возникает дефицит энергии, приводящий к деполяризации клеточной мембраны [24,127]. В условиях деполяризации, наблюдается проникновение ионов кальция в клетку через потенциалзависимые кальциевые каналы, а также выброс и накопление глутамата во внеклеточном пространстве, который в свою очередь способствует повышению концентрации ионов кальция и активации NMDA и AMPA- рецепторов [127]. В условиях гипоксии выделяются свободные радикалы кислорода, активируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), что в комбинации с высоким уровнем ионов кальция и глутамата нарушают процессы окислительного фосфорилирования и оказывают повреждающее действие на митохондриальную мембрану, активируя эффекторы апоптоза: цитохром С, кальпаины, каспазы и эндонуклеазы G [24, 58].

В ответ на клеточную гибель выделяются нейротрофические факторы, способные подавлять апоптоз и компенсировать каскад негативных процессов [40]. Экспериментально выделено несколько нейротрофинов, указывающих на посттравматическое повреждение клеток мозга. Установлено, что глиофибрилярный кислый протеин свидетельствует о нарушении целостности ГЭБ и является маркером гибели нейронов [40], нейронспецифическая енолаза [40] и нейроглиальный белок S-100, также отражают степень выраженности нейрональных повреждений [153, 168, 197].

Посттравматическая эпилепсия – это хроническое заболевание головного мозга, формирующееся после перенесенной черепно-мозговой травмы, которое характеризуется спонтанными повторными эпилептическими приступами [56, 131.]. Частота развития эпилепсии после ЧМТ по данным

многочисленных исследований составляет от 5 до 50% [73]. У большей части пациентов ПТЭ формируется в течение первых 12 месяцев после травмы головного мозга и в конце второго года после ЧМТ [42, 131].

При формировании ПТЭ учитываются следующие факторы риска [58, 146]:

- утрата сознания (более 30 минут);
- коматозное состояние более одной недели;
- повреждение моторной области полушария;
- развитие внутричерепных гематом;
- оперативные вмешательства (например эвакуация гематомы);
- наличие вдавленных переломов черепа;
- отсутствие реакции одного из зрачков на свет в остром периоде ЧМТ;
- проникающие ранения головного мозга [42] (повреждение мозговых оболочек увеличивает вероятность развития эпилепсии до 36-53%);
- наличие ранних эпилептических приступов (в течение первой недели после травмы);
- возраст более 65 лет;
- факторы генетической предрасположенности к эпилептической болезни.

Возможно, что к факторам риска относится нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, которое, как известно, возникает в результате церебральной травмы [22, 73], что может привести к повышению возбудимости определенных участков клеток головного мозга. В качестве доказательства данной теории можно привести экспериментальные исследования на животных, демонстрирующие повышение проницаемости ГЭБ во время генерализованного эпилептического припадка [213]. С другой стороны, не каждое повреждение ГЭБ может привести к судорожным состояниям [132, 141, 214]. При увеличении возбуждающей активности нейронов происходит локальное нарушение обмена веществ в ткани мозга, провоцирующее повышение проницаемости ГЭБ. В том и в другом случае, в ткани мозга появляются альбумины и белки [1]. Экспериментально установлено, что у пациентов с височной эпилепсией в ткани гиппокампа

обнаружены альбумин-позитивные клетки около сосудов и в ткани мозга [1, 202]. В ответ на проникновение альбумина в ткань мозга вырабатываются провоспалительные факторы, способствующие расширению сосудов, нарушению «контактов» между эндотелиоцитами и снижению избирательности транспорта ГЭБ (нарушение барьерной функции). В результате чего, вырабатываются Р-гликопротеины, которые оказались устойчивыми к противоэпилептическим препаратам [1, 54,181]. Понимание данного механизма взаимосвязи позволяет менять тактику терапии. В связи с этим, возникает вопрос о целесообразности раннего профилактического назначения противоэпилептических препаратов. Встречаются работы, где рекомендуется назначать противоэпилептические препараты в течение первых 7 суток после перенесенной ЧМТ для профилактики ранней судорожной реакции [52]. Однако, существующие на сегодняшний день антиконвульсанты, абсолютно не снижают риск формирования эпилепсии. Экспериментальные данные демонстрируют, что раннее назначение препаратов уменьшает вероятность формирования эпилепсии, лишь в течение первого года, после перенесенной черепной травмы [52]. Превентивное использование таких препаратов, как фенobarбитал или фенитоин, в остром периоде ЧМТ, уменьшает риск развития ранней судорожной реакции, но не эффективно в отношении поздних эпилептических приступов [57, 192].

1.2. Клинические и диагностические особенности посттравматической эпилепсии

На сегодняшний день отсутствует четкий алгоритм диагностики посттравматической эпилепсии. При возникновении пароксизмального события после ЧМТ, необходимо детальное изучение характера приступа. Общеизвестно, что у 30% пациентов после ЧМТ (в основном после легкой) развиваются неэпилептические приступы, в частности психогенные [170, 218]. Не исключается, сочетание эпилептических и неэпилептических приступов. Возможно, что ЧМТ не предшествует формированию ПТЭ, а

была получена в результате впервые возникшего эпилептического припадка. Неверная хронологическая интерпретация событий, также приводит к ошибкам при определении формы эпилепсии и семиологической характеристики приступов.

Необходимо различать посттравматическую эпилепсию и посттравматические приступы. Посттравматический приступ - это эпилептический припадок, развивающийся вследствие перенесенной травмы, который можно расценить как реакцию головного мозга на ЧМТ [52]. Для оценки типа и сроков возникновения эпилептических приступов используют классификацию G. Varolin [137], согласно которой, различают следующие типы приступов: непосредственные — развиваются в течение первых 24 часов; ранние – возникают в сроки от 1 до 7 суток после перенесенной травмы; поздние — возникают через 7 и более суток. Частота ранних посттравматических приступов составляет 3—5%, поздних — 8—9% [173]. Риск развития эпилепсии высок в течение 1-го года после ЧМТ и постепенно уменьшается в последующие годы, однако, при ЧМТ средней степени тяжести, риск развития ПТЭ выше популяционного в течение 10 лет, а при ЧМТ тяжелой степени — в течение 20 лет после травмы [58].

По некоторым данным [42], ранний дебют ПТЭ возможен при расположении морфологического посттравматического очага в моторных областях коры и височной доле, поздний дебют, характерен, для затылочной локализации контузионного повреждения.

Помимо этого, в клинической практике возникают сложности при проведении дифференциальной диагностики ПТЭ и генетической эпилепсии (ГЭ). При ГЭ также возможно наличие ЧМТ, абсолютно не имеющей никакого отношения к развитию эпилептических припадков [70].

Посттравматическая эпилепсия разнообразна по своим клиническим проявлениям. Учитывая, локально-обусловленный характер эпилептогенного очага, у большей части пациентов наблюдаются фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические. В отличие от

пациентов с ГЭ, у пациентов с ПТЭ отмечается наличие выраженного когнитивного дефицита, в частности, страдает внимание, нарушаются процессы мышления, наблюдаются речевые дисфункции [91].

Следующим диагностическим критерием, подтверждающим формирование ПТЭ, является электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ). Литературные данные, касающиеся прогностической и диагностической значимости неэпилептиформных паттернов у пациентов с эпилепсией скудны. Некоторые авторы предполагают, что регистрируемые региональные замедления по данным ЭЭГ, у пациентов с ПТЭ в отдаленном периоде церебральной травмы выявляются чаще, в сравнении с группой пациентов без приступов, что позволяет рассматривать их в качестве одного из маркеров эпилептического очага [42]. Однако первое ЭЭГ-обследование, проведенное пациентам с эпилепсией в период бодрствования в 29-55% случаев не информативно [52]. По данным С.О. Айвазяна, примерно у 50% пациентов с диагнозом эпилепсия проведение ЭЭГ по стандартной методике не выявляет патологических изменений [7]. У 85-90% пациентов, страдающих эпилепсией, выявляемость эпилептиформной активности увеличивается во время сна [38]. На сегодняшний день «золотым стандартом» является видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна [65], позволяющий проводить более точный поиск наличия симптоматогенной зоны, а также признаков, указывающих на органическое поражение головного мозга. К сожалению, не у всех пациентов морфологический участок повреждения совпадает с симптоматогенной зоной, зоной раздражения и ирритативной зоной на ЭЭГ [42].

У пациентов с ПТЭ, при ЭЭГ-исследовании выявляется дезорганизация основной активности, в виде периодического и регионального замедления в отведениях, указывающих на наличие морфологического повреждения вещества мозга. Эпилептиформная активность при ПТЭ, чаще имеет региональный характер [42], в отличие пациентов с ГЭ, для которых характерна сохранность коркового ритма, чаще регистрируется диффузная

эпилептиформная активность в виде пик-волновых, полипик-волновых комплексов и генерализованных комплексов "острая-медленная волна", однако у пациентов с фокальными приступами активность может быть локализованной [34].

С целью диагностики, пациентам с эпилепсией проводятся нейровизуализационные исследования (КТ или МРТ), благодаря чему, возможен поиск локализации, объема морфологического субстрата ПТЭ. В результате ЧМТ формируются рубцовые, кистозные (пиальные, субарахноидальные, порэнцефалические кисты) изменения и спаечные процессы [32]. Данные изменения не характерны для пациентов с ГЭ, однако, в некоторых случаях, не исключены (посттравматические изменения, возможно, получены в результате эпилептического припадка). В связи с трудностями объективной (клинической, инструментальной) диагностики ПТЭ, производится поиск молекулярно-биохимических маркеров, указывающих на возможное развитие эпилепсии после перенесенной ЧМТ.

Рядом авторов в качестве дополнительного критерия диагностики структурной эпилепсии, предложено определение сывороточного уровня нейрон-специфической енолазы (NSE), указывающей на нейрональное повреждение [48, 104,108]. Авторами доказано, что у пациентов со структурной эпилепсией наблюдается увеличение уровня данного нейротрофина. К тому же, у пациентов с ПТЭ, проявляющейся частыми эпилептическими приступами, уровень NSE достоверно выше, по сравнению с другими формами структурной эпилепсии [14, 108].

1.3. Особенности патогенеза посттравматической эпилепсии

Известно, что в результате травматического воздействия формируется очаговое повреждение нейронов. В зоне первичного повреждения происходят изменения мозговой ткани в виде коллагеновых, агирофильных и глиальных мозговых рубцов, кист, которые характеризуются невозможностью генерирования биоэлектрической активности [127].

Формирование же epileptogenic focus, происходит в зоне перифокального торможения вокруг посттравматического повреждения, где клетки подвергаются морфофункциональной перестройке, в связи с гипоксией и нарушением метаболизма [127].

Эpileptogenic focus является гистологически аномальным участком коры, предположительно, участвующим в развитии эpilepsии [61]. По данным В.А. Карлова [61], epileptogenic focus имеет центральную зону (которая характеризуется отсутствием нейрональной активности), промежуточную (где клетки частично сохранили свои функциональные свойства) и периферическую зону (в которой наблюдается чередование epileptических нейронов с нормальными клетками). Совокупность нейронов, формирующих epileptogenic focus, изменяет химический и осмотический состав окружающей внеклеточной среды, что приводит к их epileptизации [61]. Метаболические нарушения нейронов постепенно переходят в структурные, которые характеризуются отсутствием дендритных шипиков, сглаженностью поверхности дендритов [61]. В условиях гипоксии происходит активация метаболизма нейронов и глиии, что приводит к истощению запасов АТФ, дефициту энергии и способствует изменению вольтажа клеточных мембран [58]. Вследствие деполяризации клеточной мембраны происходит активация потенциалзависимых кальциевых каналов, и ионы кальция из внеклеточного пространства поступают в клетку [72]. Эти процессы приводят к перегрузке клетки ионами кальция, и возникает ее повреждение, вследствие активации фосфолипаз, протеаз и нуклеаз [71]. Одновременно, из клетки в пресинаптическую щель проникает глутамат, посредством которого, активируются глутаматные NMDA- и AMPA-рецепторы [45]. Активированные NMDA-рецепторы способствуют увеличению притока ионов натрия и кальция в клетку, что поддерживает процесс деполяризации клеточной мембраны. Во время деполяризации калий выходит из клетки, и его поглощают глиальные клетки. При этом epileptогенные поражения способствуют морфологическим изменениям

глии - формированию глиоза, что нарушает способность глии удалять из экстрацеллюлярного пространства калий, и приводит к механической деформации клеточных мембран и дендритов, которая, также может стать причиной эпилептогенеза [58, 124].

Однако, эпилептический очаг — это еще не эпилепсия. Благодаря активации таких структур, как хвостатое ядро, мозжечок, латеральное ядро гипоталамуса и каудальное ретикулярное ядро моста, вокруг патологического очага образуется перифокальный тормозной вал, способный ингибировать эпилептическую активность [61]. В многочисленных экспериментальных исследованиях, проведенных Карловым В.А и Петренко С.Е. [61] установлено, что важная роль в антиэпилептических механизмах, также принадлежит орбитофронтальной коре. В ряде случаев (в связи с недостаточностью противоэпилептических механизмов), возникает «прорыв» патологической активности из эпилептического очага, что приводит к формированию эпилептической системы [5,61].

Выше мы упоминали о нарушении внутриклеточного ионного гомеостаза в результате ЧМТ, который, с одной стороны, приводит к цитотоксическому отеку и осмотическому лизису клеток, а с другой стороны, активирует ряд патологических биохимических реакций, которые запускают процессы клеточного апоптоза.

Одновременно, с процессами апоптоза, в ответ на травму, в клетке активируются нейропротективные процессы, где ключевая роль принадлежит нейротрофическим факторам - специфическим внутриклеточным нейрорегуляторным белкам, опосредованно воздействующим на геном клетки [71]. Основными свойствами нейротрофинов являются подавление процессов апоптоза, ограничение эксайтотоксичности, снижение скорости агрегации патологических белковых молекул, блокирование воспалительного ответа и образования свободных радикалов кислорода [71]. Нейротрофические факторы участвуют в процессах нейропластичности и нейрогенеза (поддержание необходимого уровня экспрессии ДНК, рост,

дифференцировка и миграция в поврежденную область новых нейронов) [151]. На основании экспериментальных исследований установлено участие мозгового нейротрофического фактора (в англоязычной литературе - brain-derived neurotrophic factor - BDNF) в процессах эпилептогенеза [44], в том числе спраутинге мшистых волокон [185], в развитии новых аксонов. В то же время, BDNF может приводить к избыточной возбуждающей стимуляции аксонов пирамидных клеток, после перенесенной ЧМТ. При ингибировании BDNF, уменьшается возбуждающая активность нейронов гиппокампа и реорганизация нейронных сетей, которые возникают при ЧМТ. Избыточное ветвление аксонов наблюдается и у пациентов с посттравматической эпилепсией [44, 109]. Безусловно, активация эпилептогенеза возможна вследствие травматического воздействия, однако неуместно констатировать эпилептогенность именно этого фактора. У большей части пациентов с перенесенной травмой, не наблюдается ни одного пароксизмального события.

Остается обсуждаемым вопрос, о роли генетической предрасположенности к развитию ПТЭ. По мнению некоторых авторов, наследственная отягощенность по эпилепсии не является фактором риска развития ПТЭ или припадков после травмы [41,47].

Авторами Юго-Западного медицинского центра Техаса в 2003 году, выявлена ассоциация аллели аполипопротеина E (апоE) с риском развития поздних посттравматических эпилептических припадков [152] и болезни Альцгеймера [86].

Аллель гаптоглобина Hp2-2, которая, предположительно формирует слабые связи с железом, следствием чего, может стать активация процессов перекисного окисления, способствует выработке свободных радикалов с последующим повреждением тканей [52, 131, 204]. Экспериментально доказано, что генотип гаптоглобина HP2-2 был ассоциирован с генетической генерализованной эпилепсией [201].

Таким образом, структурные и морфологические изменения мозга, возникшие в результате перенесенной ЧМТ, "накладываются" на факторы

генетической предрасположенности к эпилептическим приступам, что предположительно стимулирует процесс эпилептогенеза и приводит к развитию ПТЭ.

1.3.1. NMDA-рецепторы и их роль в процессах синаптической пластичности при эпилептогенезе

Общеизвестна роль NMDA-рецепторного комплекса в патогенезе эпилепсии. NMDA-рецепторный комплекс имеет достаточно сложное строение и диффузное распределение в центральной нервной системе. Наибольшая часть этих рецепторов наблюдается в гиппокампе, миндалевидном теле, фронтальной коре, хвостатом ядре, прилежащем ядре, перегородке и т.д. [21, 100, 106], и характеризуется многочисленными функциональными возможностями. NMDA-рецепторы локализируются на пре- и постсинаптических мембранах нейронов, которые располагаются вдоль дендритов. Активность NMDA-рецепторов в постсинаптической мембране выше в дендритных шипиках [77].

NMDA-рецепторы представляют собой гетеромерные комплексы, состоящие из трех типов субъединиц: NR1, NR2 и NR3. Большинство NMDA-рецепторов состоят из двух NR1 и двух NR2 субъединиц. NR3-субъединица была выявлена в конце XX века [89], функциональные особенности которой на сегодняшний день находятся в процессе изучения. Известно, что NR3-субъединица чаще присоединяется к NR1-субъединице и формирует глицинчувствительный возбуждающий рецептор, активация которого не требует присутствия глутамата [104].

Выявлено 8 изоформ NR1-субъединицы, которые кодируются одним геном – *GRIN1* [100, 110]. NR2 субъединица имеет 4 изоформы, каждая из которых кодируется индивидуально отдельным геном: *GRIN2A*, *GRIN2B*, *GRIN2C*, *GRIN2D* [110].

Одной из важных функций NMDA-рецепторного комплекса является регуляция нейрональной возбудимости и участие в процессах пластических

перестроек и нейропротекции [44, 77, 100]. Активации NMDA – рецепторов обеспечивает входящий ток ионов натрия и кальция и отток ионов калия, т.е, участвует в процессах деполяризации клеточной мембраны. Установлено, что в очагах фокальной кортикальной дисплазии, характеризующихся высокой epileptogenicностью, увеличена экспрессия NMDA-рецепторов [61]. Посмертные исследования показали изменения метаболизма глутамата, экспрессии генов NMDA-рецепторов у больных шизофренией [33].

Активация внесинаптических NMDA-рецепторов наблюдается при усиленном высвобождении глутамата [67,74]. Повышение уровня свободной глутаминовой кислоты, приводит к повреждению нейронов, вследствие развития эксайтотоксических механизмов. В развитии глутаматной эксайтотоксичности описаны три этапа: первый этап связан с входом ионов натрия, второй – с входом ионов кальция, третий – с экзоцитозом глутамата [110].

Важно, что в результате активации внесинаптических NMDA- рецепторов, в условиях церебральной патологии, возникают структурные изменения нейронов, дисфункция митохондриальных мембран, стимулирующие клеточную гибель. В условиях эксайтотоксичности, активируются нуклеарный комплекс FOXO (forkhead box O), специфическая протеинкиназа DAPK и кальцийзависимые хлоридные каналы, стимулирующие процессы апоптоза. Кроме этого, в результате активации внесинаптических NMDA-рецепторов блокируется функционирование соединения CREB (cAMP response element binding protein – цАМФ-зависимый транскрипционный фактор) [164], подавляющего экспрессию нейротрофина BDNF, что приводит к нарушению процессов нейропротекции и нейропластичности [95].

С другой стороны, активация синаптических NMDA-рецепторов является начальным этапом процесса нейропластичности. Активация NMDA-рецепторов синаптической локализации приводит к супрессии FOXO и подавлению процессов апоптоза. Доказано, что вход ионов кальция в ядро клетки инициирует активность CREB, экспрессию генов, отвечающих за

BDNF, тем самым блокируются процессы гибели клеток в условиях эксайтотоксичности [95].

Таким образом, при активации NMDA- рецепторов возможны регенерация и апоптоз нейронов. Установлено, что NMDA-рецепторы участвуют в длительной синаптической потенциации и депрессии. Направленность пластичности синапсов, напрямую зависит от потока иона кальция в клетку, что способствует перестройкам и эффективной работе синапса [74]. Однако, при длительном токе ионов кальция в клетку, наступает синаптическая депрессия. Чрезмерное накопление внутриклеточных ионов кальция, приводит к токсическому повреждению клетки [87]. Патологическая активация NMDA-рецепторов, также связана с повышением нейрональной активации, способствующей деполяризации клеточной мембраны, что является патофизиологической основой формирования эпилепсии [21].

Под нейропластичностью, подразумевается способность мозга изменяться и адаптироваться, прежде всего, с физиологической точки зрения [44]. В основе нейропластичности лежат синаптические связи, которые в зависимости от активности нейронов, исчезают и вновь возникают. При уменьшении числа синапсов и гибели нейронов, возникают нарушения структурно-функциональной реорганизации нервной ткани [90, 34].

Экспериментально показано, что во время эпилептогенеза, возникают морфологические изменения в гиппокампе, приводящие к гибели нервных клеток и нарушению реорганизации афферентных волокон в зубчатой извилине [169]. В результате синаптических перестроек, активируются процессы аксонального спраутинга - в здоровых участках мозга формируются новые глутаматные синапсы, которые также активно участвуют в генерации последующих припадков [44]. Данный процесс характеризует абберантную форму реактивной нейропластичности.

Синапсы, содержащие тормозные ГАМК-рецепторы [67], обладают гораздо меньшей способностью к пластичности. Они "отвечают" за подавление судорожной активности в мозге, однако, в условиях

повышенного возбуждения ГАМК-рецепторы погибают без возможности восстановления [139].

В результате полученной черепно-мозговой травмы, запускается нейровоспалительный процесс, где особая роль отводится астроцитам и глиальным клеткам, приводящий к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера и клеточной деструкции [219]. Известно, что астроциты и глиальные клетки входят в состав эпилептических очагов, и участвуют в развитии судорожной активности, в особенности у пациентов с височной эпилепсией [179]. Известно, что астроциты, также принимают участие в глутаматергической синаптической передаче, опосредуемой метаботропными глутаматными рецепторами, локализованными на пресинаптической мембране [67]. Астроциты оказывают влияние на экспрессию белков нервных клеток, рецепторов, ферментов, провоспалительных молекул в условиях нейропатологических состояний [39, 209]. На постсинаптической мембране, вследствие усиленной секреции глутамата из астроцитарных клеток, активируются NMDA-рецепторы, благодаря чему поддерживаются процессы деполяризации клеточной мембраны. Секреция астроцитами глутамата, может приводить как к депрессии, так и к потенциации тормозной нейротрансмиссии, поддерживая дисбаланс процессов возбуждения и торможения нервных клеток в эпилептическом мозге.

Важная роль в процессах нейропластичности отводится микроглии. В физиологических условиях микроглия способствует удалению апоптотических нейронов [135], регулирует нейрогенез и олигодендрогенез [205], способствует развитию нейрональных предшественников и выживаемости нейронов. Во взрослом мозге микроглия играет важную роль в синаптической пластичности, в процессах, вовлеченных в обучение и память [208]. В условиях патологии микроглия активируется и может выполнять как нейротоксическую, так и нейропротекторную функцию. Высокая микроглиальная иммунореактивность выявлена у пациентов с

фокальной кортикальной дисплазией, и может быть рассмотрена в качестве триггера эпилепсии. Также установлена прямая корреляционная связь между тяжестью эпилептических приступов и выраженностью микроглиальной активации, выявляемой по иммуногистохимической экспрессии специфических антигенов [142]. Предположительно, микроглиальная реактивность является клиническим признаком эпилепсии [125]. В результате экспериментальных исследований на грызунах, при моделировании судорожных припадков, выявлено увеличение числа микроглиальных клеток, преимущественно в гиппокампе [125,133]. После судорожного состояния наблюдалось усиление долговременной синаптической депрессии, которое сохранялось в течение нескольких часов или даже суток [186]. Поскольку, потенциация или депрессия синаптической пластичности зависят от субъединичного состава NMDA-рецепторов, изменения экспрессии данного рецепторного комплекса может рассматриваться как одно из основных механизмов нарушения пластичности головного мозга [103].

1.3.2. Роль нейротрофических факторов в эпилептогенезе

Важная роль в обеспечении жизнедеятельности нервных клеток принадлежит нейротрофическим факторам. Нейротрофины - это полипептидные соединения, которые синтезируются нейронами и клетками глиии и участвуют в регуляции процессов роста, дифференцировки и обеспечения жизнеспособности нервной ткани [116].

Одним из наиболее изученных факторов является мозговой нейротрофический фактор (BDNF). Согласно экспериментальным данным, BDNF обеспечивает рост и развитие головного мозга в эмбриогенезе, образование и функционирование нейронных сетей в постнатальном периоде. Нейротрофический фактор BDNF занимает значимое место как в нейропротекции, так и в патогенезе нейродегенеративных заболеваний

[143,167,189,198,210]. Экспериментально доказана роль BDNF в процессах нейрогенеза в полосатом теле, перегородке, таламусе, гипоталамусе [194]. В экспериментах на животных доказана связь повышенной активности мРНК BDNF в гиппокампе с активностью глутаматных NMDA-рецепторов [95]. При внутригиппокампальном введении BDNF крысам наблюдалось улучшение пространственной памяти и эмоционального поведения в водном лабиринте Морриса [147]. Результаты исследований показали, что BDNF участвует в процессах нейропластичности, оказывая влияние на долговременную синаптическую потенцию посредством стимуляции NMDA-рецепторов. Некоторыми авторами отмечено повышенное поступление ионов кальция в клетку через дополнительные NMDA-рецепторы [43], тем самым повышается возбудимость нейронов [99, 179] и поддерживаются процессы эпилептогенеза [25, 80]. Также отмечено, что при низкой экспрессии BDNF снижается пластичность, возникает нарушение памяти. Результаты исследований демонстрируют, что при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, нарушении мозгового кровообращения, болезни Гентингтона уровень BDNF снижен [11].

Следующий не менее важный фактор - глиальный фактор роста (Glial cell line-derived neurotrophic factor-GDNF), был выделен из культуры клеток глиомы, и в больших количествах содержится в астроцитах [172, 124]. GDNF участвует в поддержании клеточных элементов гематоэнцефалического барьера [206]. Известно, о вовлечении GDNF в механизмы старения, болезни Паркинсона, Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, эпилепсии и ряда нейropsychических расстройств [102, 171, 190].

На сегодняшний день имеется множество исследований [40, 95, 153, 168], посвященных изучению нейротрофических факторов, которые демонстрируют нейрональные повреждения в результате перенесенной ЧМТ, однако отсутствуют данные о возможном участии данных нейротрофинов в процессах посттравматического эпилептогенеза.

1.3.2.1. Нейропластические свойства Нейрегулина-1 и его влияние на развитие симптоматической эпилепсии

Нейрегулин-1 (NRG-1) - нейротрофический фактор роста, который принимает участие в развитии и функционировании нервной системы [68]. Нейрегулин-1 присутствует в организме в нескольких изоформах, за счет процессов альтернативного сплайсинга [215]. В частности, растворимые изоформы NRG-1 получаются из трансмембранной формы NRG путем протеолитического расщепления при электрической стимуляции, и впоследствии, секретируются в качестве зависимых от активности синаптических модуляторов (Ozaki et al., 2004) [96]. Разнообразие изоформ NRG-1, обуславливает варибельность функциональных способностей. В основной части всех форм NRG-1 присутствует EGF-подобный домен (эпидермальный фактор роста), необходимый для связывания и активации тирозинкиназных рецепторов ErbB.

Клеточный ответ NRG-1 опосредован тирозинкиназами рецепторов EGFR, ErbB2, ErbB3 и ErbB4 семейства эпидермального фактора роста. Сигнальные пути нейрегулин-ErbB играют ключевую роль в регулировке, пролиферации шванновских клеток, формирующих миелиновый слой, которые в свою очередь увеличивают продукцию нейрегулина-1 после травматического повреждения, а также в дифференцировке клеток-предшественников в нейроны, регенерации различных типов клеток, в том числе мотонейронов, активации микроглии в периоды максимальной потери клеточного пула вещества головного мозга [97].

При анализе содержания нейрегулина-1 в сыворотке крови, в результате черепно-мозговой травмы установлено, что под влиянием данного нейротрофина активируются нейропротективные процессы, восстанавливается клеточная популяция и глия в зоне вторичного посттравматического повреждения вещества головного мозга [165]. Это означает, что NRG-1 является важным нейротрофином при регенерации нервной ткани, после различных повреждений [97]. Соответственно, он

является необходимым фактором для поддержания и восстановления целостности нейронных цепей, а также для реализации зависимой от активности пластичности нейронов [178]. В некоторых исследованиях демонстрируется роль нейрегулина -1 в процессах активации роста незрелых форм дендритов и аксонов, особенно на ранних стадиях онтогенеза [212].

Кроме того, нейрегулин-1 участвует в регуляции нейротрансмиссии глутаматергической и ГАМКергической систем [220]. NRG-1 увеличивает выделение ГАМК из префронтальной коры и подавляет нейрональную деятельность, путем активации тирозинкиназного рецептора ErbB4.

По результатам некоторых исследований, установлено, что NRG-1 участвует в регуляции субъединичного состава NMDA-рецепторов [160] и синаптической передаче сигналов. В частности, установлено влияние NRG-1 на фосфолирование NR2 субъединицы NMDA- рецептора. Субъединица NR2 и рецептор ErbB4 имеют общий домен на постсинаптической мембране, и поэтому, нарушение функционирования одной из этих молекул может влиять на функционирование другой. В посмертных исследованиях ткани мозга у пациентов с шизофренией выявлена повышенная экспрессия NR2 субъединицы NMDA-рецепторов, ассоциированная со снижением уровня NRG-1 и его рецептора ErbB4 [160].

Кроме того, Шраттенхольц А. (2008) *in vivo* было показано, что фрагменты NRG-1 обладают нейрозащитными свойствами, благодаря своим антиапоптотическим эффектам [96]. Функциональные исследования демонстрируют, что при воздействии нейрегулина-1 на нейроны, в определенном участке происходит активация ГАМК-рецепторов и, соответственно, уменьшение возбуждающего эффекта.

Предполагается возможное участие NRG-1 в процессах обучения и памяти [10]. Установлено, что NRG-1 играет важную роль при неврологических заболеваниях человека вследствие NRG-зависимой регуляции NMDA-рецепторов и последующих нисходящих явлений типа эксайтотоксичности, нейровоспаления и апоптоза. Имеются результаты, демонстрирующие роль

NRG-1 при целом ряде заболеваний от бокового амиотрофического склероза, болезни Альцгеймера и Паркинсона до инсульта и шизофрении [160, 165].

По результатам недавно проведенных исследований [174] установлено, что уровень нейротрофического фактора NRG-1 выше у пациентов с симптоматической эпилепсией при локализации очага в височной коре. При проведении экспериментальных исследований на мышах было доказано, что в веществе мозга при симптоматической эпилепсии увеличена сигнализация NRG1-ErbB4, которая подавляет поддерживающие процесс эпилептогенеза - фосфорилирование NR2 (GluN2B) субъединицы [174].

Следует отметить, что патология ErbB4 связана с ранней миоклонической энцефалопатией, эпилептическим расстройством. Эпилепсия, является расстройством, характеризующимся высокой судорожной активностью мозга, и вероятно, что сигнализация NRG1-ErbB4 может функционировать как внутренний ингибиторный механизм борьбы с чрезмерным возбуждением, во время эпилептогенеза [177, 178].

В одном из экспериментов *Ke-Xin Li с соавт. (2011г)* была установлена роль сигнализации NRG-1 в эпилептогенезе, с использованием модели лимбической эпилепсии, при которой, повторное введение первоначально субконвульсивного электрического стимула, приводит к прогрессирующей интенсификации поведенческих припадков и постепенному продлению продолжительности электрографического припадка [173]. Была обнаружена повышенная сигнализация NRG1-ErbB4, связанная с судорожной активностью, и эта сигнализация, оказывала выраженное антиэпилептогенное действие. Данные результаты, подчеркивают критическую важность сигнализации NRG1-ErbB4 в ГАМК-ергических нейронах в ограничении дестабилизирующего воздействия.

Передача сигналов NRG1-ErbB4 регулируется активностью парвальбумина [162]. Известно, что уровень данного белка увеличивается при быстром сокращении мышц. Установлено, что ErbB4 экспрессируется в интернейронах парвальбумина, который является основной мишенью

передачи сигналов NRG1-ErbB4 в мозге. Соответственно, подавление передачи сигнала NRG1-ErbB4 в интернейронах парвальбумина может также участвовать в формировании эпилепсии. Обнаружено, что NRG1 через свой рецептор ErbB4 увеличивает внутреннюю возбудимость FS-PV-интернейронов [162]. Экспериментально (на животных), было доказано, что экзогенный NRG1 задерживал начало судорог и уменьшал их частоту и тяжесть [96].

Белок нейрегулин-1 закодирован одноименным геном. Имеются результаты, свидетельствующие о том, что молекулярный механизм связи между патологическими аллелями гена *NRG-1* и шизофренией, может включать понижающую регуляцию никотиновых ацетилхолиновых рецепторов подтипа 7. При посмертном исследовании мозга пациентов с установленным диагнозом шизофрении, носителей мутации гена *NRG-1*, обнаружено недоразвитие дендритных шипиков. Помимо этого, был обнаружен специфический однонуклеотидный полиморфизм гена *NRG-1*, который увеличивает риск развития шизофрении [212]. К настоящему времени, опубликованы результаты, посвященные ассоциации гена *NRG-1*, с формированием индивидуальных различий в когнитивном функционировании, в том числе в клинических группах [49]. По данным ряда авторов, ген *NRG-1* участвует в процессах кодирования факторов роста нейронов [10], клеточной дифференциации, апоптозе нейронов, миелинизации, образовании олигодендроглиоцитов и экспрессируется в нейронах и глиальных клетках гиппокампа и дорсолатеральной префронтальной коры [10].

1.4. Генетические факторы эпилепсии

Данные постоянно расширяющихся научных исследований за последние десятилетия показывали увеличение числа генов, ответственных за развитие той или иной формы эпилепсии [16, 63]. Наибольший интерес представляют генетические формы эпилепсии (моногенные), которые не связаны с органическим поражением головного мозга [19]. Несмотря на достигнутые

успехи, всё большее внимание уделяется исследованию однонуклеотидных полиморфизмов генов (ОНП или англ. SNP) [118]. ОНП представляют собой отличия последовательности ДНК генов размером в один нуклеотид [36]. Вследствие этого, могут произойти, как серьезные нарушения структуры кодируемого белка, так и незначительные изменения, ведущие к формированию функционально активных вариантов белков, но с несколько измененными свойствами.

В настоящее время, выделяют несколько типов генетических нарушений, которые могут привести к развитию эпилепсии [19]:

- 1) менделевский тип наследования, обусловленный наличием мутации одного гена, наследуемого в семьях. Чаще моногенное наследование обусловлено мутациями в генах, кодирующих потенциалзависимые натриевые, кальциевые и ГАМК-ионные каналы нейронов, а также никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, отвечающие за проведение нервного импульса через синапсы [46];
- 2) мультифакторный тип связан с мутациями в ряде генов, которые реализуются в заболевание в сочетании с воздействием окружающей среды (например, алкоголь, инфекции, черепно-мозговые травмы, и др.);
- 3) митохондриальный тип наследования, являющийся результатом мутаций в ДНК за пределами ядра клетки — в митохондриях; в этом случае заболевание наследуется от матери;
- 4) хромосомные нарушения, обусловленные изменением числа или структуры хромосом; возникают, как правило, спонтанно, однако в редких случаях они наследуются;
- 5) эпигенетические расстройства, связанные с изменениями активности генов, а не с мутациями в структуре ДНК [129].

В настоящее время, традиционное представление о том, что восприимчивость к заболеваниям определяется взаимодействием между генами и окружающей средой, дополняется и расширяется новыми данными о ключевой роли эпигенетического репрограммирования [130], т.е.

изменениями, связанными с экспрессией гена, при этом последовательность ДНК сохранна. Главными эпигенетическим медиаторами принято считать модификации гистонов, метилирование ДНК и микроРНК [19]. Эти механизмы участвуют в таких клеточных функциях, как геномная стабильность, X-хромосомная инактивация, генный импринтинг, мозаичный эффект положения, парамутации, моноаллельная экспрессия [9, 20, 98].

Особая роль в эпилептогенезе, по мнению многих исследователей, принадлежит каналопатиям [61]. Накопленные, на сегодняшний день данные, позволяют считать, что основная роль в формировании генетических (идиопатических) форм эпилепсии принадлежит мутациям генов, кодирующих ионные каналы. По словам В.А. Карлова [61], большая часть генетических эпилепсий не является врожденной, а связана с мутациями *de novo* [88, 126].

Известны гены, кодирующие натриевые и калиевые каналы, такие как *KCNA-1*, *KCNQ2*, *KCNQ3*, ответственные за кодирование калиевых каналов. Ген *SCN2A* кодирует альфа 2-субъединицу натриевых каналов, дефект которых ассоциирован с возможным развитием доброкачественной семейной эпилепсией младенчества и эпилептической энцефалопатии, с ранним началом [18].

Методом клинико-генетического обследования установлено, что причиной доброкачественной генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами плюс, тяжелой младенческой миоклонической эпилепсии являются мутации в гене *SCN1A*, кодирующий α 1-субъединицу нейронального натриевого канала [18, 28].

Генетические исследования выявили гетерогенные мутации в генах *CACNA1H*, *GABRA1*, *GABRB3*, *GABRG2*, *CHRNA4* при детской абсансной эпилепсии [175]. По данным некоторых авторов, точечная мутация в гене *JRK*, связана с детской абсансной эпилепсией, с последующей трансформацией в юношескую миоклоническую эпилепсию [9, 188]. При юношеской абсансной форме эпилепсии, обнаружены генетические мутации

в генах *EFHC1* и *CLCN2* [166]. Предположительно, генами-кандидатами, детерминирующими развитие ювенильной миоклонической эпилепсии, являются мутации в генах *GABABR1*, кодирующих ГАВА-бета1-рецепторы и ген *CHRNA7*, кодирующий синтез альфа7-субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов *CACNB4*, *CASR*, *GABRA1*, *ABRD* и *Myoclonin1/EFHC1* [99]. Кроме того, при ювенильной миоклонической эпилепсии, обнаруживают мутации в гене *SCN1A* [166]. Также подтверждена ассоциация носительства аллеля Т полиморфизма rs 3743123 гена *GJD2* в гомозиготной форме, с риском возникновения юношеской миоклонической эпилепсии [128]. При эпилепсии с изолированными тонико-клоническими приступами выявлен дефект в гене *CLCN2* [134, 159].

Обнаружено, что при мутации гена *CHRNA4*, кодирующего альфа-4-субъединицу нейрональных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, увеличивается вероятность аутосомно-доминантной лобной эпилепсии с ночными пароксизмами. В результате данной мутации, нарушается функция ионных каналов, вследствие уменьшения проницаемости для ионов кальция [99].

Известны некоторые генетические формы эпилепсии, с установленным моногенным типом наследования: доброкачественные семейные приступы новорожденных (*KCNQ2*, *KCNQ3*), доброкачественные семейные приступы периода новорожденности и младенчества (*SCN2A*), доброкачественные семейные приступы младенчества (*ATP1A2*), тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества - синдром Драве (*SCN1A*, *GABRG2*), генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс (*SCN1B*, *SCN1A*, *GABRG2*), семейная юношеская миоклоническая эпилепсия (*GABRA1*), аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (*CHRNA4* *CHRN2*), семейная латеральная височная эпилепсия со слуховыми приступами (*LGII*), роландическая эпилепсия с пароксизмальной кинезогенной дистонией, абсансная эпилепсия с пароксизмальной

дискинезией (*KCNMA1 B*) [93]. Также, установлена роль мутации гена *KCNT1*, при ранней младенческой эпилептической энцефалопатии [2].

По данным Е.Д. Белоусовой [19], у 17,6% детей с эпилептической энцефалопатией, с продолженной спайк-волновой активностью во сне, выявлена мутация гена *GRIN2A*, кодирующего альфа-субъединицу NMDA-рецепторов.

Изучаемые полиморфизмы генов *GRIN1* и *GRIN2A*, играют важную роль не только в диагностике, но и в фармакокинетике и противоэпилептических препаратов. Современные исследования позволяют выявлять закономерности эффективности и безопасности противоэпилептической терапии, в зависимости от полиморфизма генов, определяющих фармакологический ответ пациента и, следовательно, индивидуально подходить к выбору противоэпилептического препарата [26]. По результатам исследования, проведенного Аксеновой М.Г. с соавторами, установлено, что на эффективность лечения препаратами вальпроевой кислоты оказывает влияние полиморфизм гена *FABP-2* [8]. Другие исследования выявили корреляции между полиморфизмом гена *SCN1* (кодирующего потенциал-зависимый натриевый канал) и эффективностью терапии ламотриджином [4]. Кроме этого, установлено, что носительство полиморфизма rs 1611115 гена *DBH*, может быть предиктором развития леветирацетам- индуцированных поведенческих нежелательных реакций у пациентов с эпилепсией [120]. Нередко, в практической деятельности, встречается явление фармакорезистентности (до 30% случаев). Было установлено, что при носительстве аллели С полиморфизма С3435Т гена *MDR* риск развития фармакорезистентности среди пациентов с эпилепсией достоверно увеличивается [2].

1.4.1. Участие генов *GRIN1* и *GRIN2A* в формировании эпилепсии.

Выше нами упоминалось, что важную роль в эпилептогенезе играет NMDA-рецепторный комплекс. Соответственно, особый интерес представляет изучение генов, кодирующих субъединицы NMDA-рецепторов. Установлено, что в очагах фокальной корковой дисплазии, которые обладают высокой эпилептогенностью, повышено количество NR1 и NR2 субъединиц [61]. Гипофункция рецепторов может быть вызвана как мутациями в генах субъединиц, так и изменением экспрессии генов вследствие влияния факторов окружающей среды.

GRIN1 (Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 1) - это ген, расположенный на 9 хромосоме, который кодирует NR1 субъединицу NMDA-рецептора, детерминирующего нейрональную возбудимость, синаптическую пластичность, участвующую в реакции на стресс, в патогенезе ряда нервно-психических заболеваний [114]. Однако, тонкие механизмы активации транскрипции данного гена, слабо изучены. NR-1-субъединицы распределены в различных структурах мозга, с наибольшей концентрацией в области гиппокампа. Согласно данным некоторых исследований, прослеживается взаимосвязь гена *GRIN1* как фактора риска развития шизофрении [138]. В результате экспериментальных исследований, проведенных в Американской академии неврологии, были обнаружены мутации «*de novo*» гена *GRIN1*, ассоциированные с умственной отсталостью по доминантному и рецессивному типам наследования *GRIN1*-ассоциированных нарушений. По некоторым данным [148,191] обнаружена ассоциация гена *GRIN1* с ранними формами эпилептических энцефалопатий, а также с гиперкинетическими и стереотипными движениями без сопутствующей эпилепсии и психозов [145]. Экспериментально (с участием животных) доказано, что делеция NR1- субъединицы в гене *GRIN1* приводит к смерти мышей, гомозиготных по этой делеции. Однако, при сохранении

экспрессии данной субъединицы в объеме 5%, мыши жизнеспособны, но при этом отмечаются значительные поведенческие нарушения [105].

Ген *GRIN2A* (Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A) кодирует NR2A- субъединицу NMDA- рецептора. NR2- субъединица регулирует выброс глутамата в синаптическую щель и контролирует изменения ионных каналов [64], а также играет важную роль в нормальном развитии нейронов, синаптической пластичности и памяти [113]. NR2- субъединица находится во многих структурах мозга, включая центры речи. Соответственно, при нарушении функции данной субъединицы у пациентов наблюдается дизартрия и речевая апраксия [17]. По результатам экспериментальных исследований установлено, что изменения гена *GRIN2A* является основным генетическим фактором риска для различных типов генетической (идиопатической) эпилепсии (база данных: OMIM). Ген *GRIN2A* играет важную роль в нейрональном развитии [144, 150]. Мутации в гене *GRIN2A*, выявленные у пациентов с синдромом эпилепсии-афазии [51] и с идиопатическими фокальными эпилепсиями, вероятно, приводят к снижению экспрессии или функции белка NR2A. По одному из мнений, при мутации гена *GRIN2A* возможны изменения субъединичного состава NMDA-рецептора, что коррелирует с повышенной пластичностью центральной нервной системы, а также изменением реакции на глутамат [155]. Кроме того, выявлены ассоциации гена *GRIN2A* с фармакорезистентной формой эпилепсии и психо-речевыми и аффективно-эмоциональными нарушениями [155]. Особое внимание уделено рассматриваемому нами полиморфизму rs 1969060 гена *GRIN2A* у больных шизофренией с тардивной дискинезией и болезнью Паркинсона. Было выявлено снижение частоты встречаемости гомозиготного генотипа GG у больных шизофренией с тардивной дискинезией, в отличие от пациентов с болезнью Паркинсона, у которых генотип GG встречается значительно чаще [23].

Также обнаружено, что у пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии с обнаружением мутации гена *GRIN2A* без положительной

реакции на леветирацетам, клоназепам и фенобарбитал, приступы купировались приемом топирамата. При этом, известно, что топирамат повышает активность ГАМК и блокирует активность NMDA-рецепторов [85].

Мутации гена *GRIN2A* редко встречаются при доброкачественных эпилептиформных нарушениях сна [20]. Также, идентифицированы мутации гена *GRIN2A* при эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленного сна, синдромах эпилепсии, ассоциированные с ESES синдромом, с синдромом Ландау-Клеффнера [183, 144], а также при аутосомно-доминантной роландической эпилепсии [17, 51, 182].

За последние годы проведено множество исследований, посвященных роли NMDA-рецепторов в эпилептогенезе. Учитывая роль нейрегулина-1 в процессах нейропротекции, активизирующихся в результате ЧМТ, а также влияние NRG-1 на субъединичный состав NMDA-рецепторов, перспективно изучение взаимовлияния NRG-1 и NMDA-рецепторного комплекса в формировании посттравматического эпилептогенного очага. Поиск клинико-генетических ассоциаций, позволит расширить представление о патогенезе посттравматической эпилепсии, более объективной диагностике, и в перспективе, таргетной терапии данного осложнения черепно-мозговой травмы.

Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют четкие критерии ранней диагностики посттравматической эпилепсии, недостаточно изучены механизмы посттравматического эпилептогенеза. В связи с этим необходимы лабораторные исследования, позволяющие расширить представление о патогенезе ПТЭ, в частности оценить роль генетических мутаций, а также нейротрофических факторов в формировании посттравматического эпилептического очага, что позволит оценить вероятность развития и целесообразность ранней противоэпилептической терапии у пациентов с перенесенной ЧМТ.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Общая характеристика собственных наблюдений

Нами обследовано 207 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, средний возраст составил 38 [27,0; 48,0] лет, 61 женщина и 146 мужчин. Рассматриваемую когорту пациентов распределили на 3 группы: основную составили пациенты с перенесенной ЧМТ и последующим развитием посттравматической эпилепсии (n=69), группы сравнения представили пациенты с перенесенной черепно-мозговой травмой без эпилептических осложнений (n=67) и пациенты, страдающие генетической формой эпилепсии (n=71). В контрольную группу вошли здоровые лица (n=61), сопоставимые с основной группой и группами сравнения по возрасту и полу. В группах пациентов, имеющих в анамнезе ЧМТ (с развитием эпилепсии и без нее) преобладали мужчины, что соответствует данным литературы [31], в то время как среди пациентов с ГЭ преобладали женщины (рисунок 1). Клиническое обследование пациентов, забор биологического материала для исследования осуществлялся на базе ГАУЗ ПК «Пермского краевого клинического госпиталя для ветеранов войн», ГБУЗ ПК "Ордена "Знак Почета" Пермской краевой клинической больницы» и Пермского консультативно-диагностического центра неврологии и эпилепсии «Эпицентр».

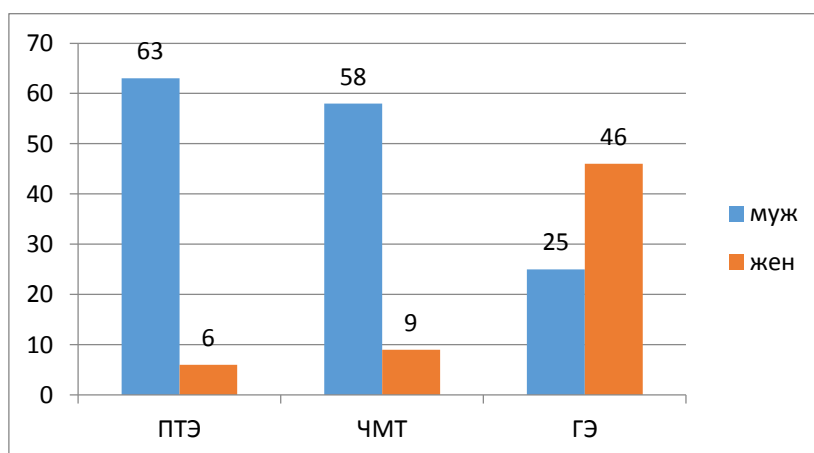


Рисунок 1. Распределение по полу пациентов во всех группах

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и более, наличие верифицированного диагноза посттравматической и генетической эпилепсии, установленный согласно международной классификации эпилепсии (ILAE) от 2017 г; наличие черепно-мозговой травмы в анамнезе (отдаленный период) различной степени тяжести, согласно современным принципам классификации ЧМТ [83], в том числе и без развития судорожных состояний, отсутствие сопутствующей патологии, письменное согласие на исследование, которое отражает информированность участников и добровольность их согласия на проведение исследования.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет, употребление алкоголя и наркотических веществ, получение травмы в состоянии алкогольного опьянения; возраст старше 75 лет, сопутствующая неврологическая патология до дебюта эпилепсии, беременность. В основную группу (группу пациентов с ПТЭ) не входили пациенты с эпилептическими припадками, дебютирующими до ЧМТ, инфекционными и нервно-дегенеративными заболеваниями центральной нервной системы, новообразованиями и пороками развития головного мозга, отказ пациента от участия в исследовании.

Наличие сопутствующих заболеваний устанавливалось методом сбора анамнеза, проведения неврологического клинического обследования, а также в ходе анализа имеющейся медицинской документации.

Форму эпилепсии и семиологическую характеристику приступов устанавливали согласно классификации эпилепсии и эпилептических приступов, пересмотренной комиссией Международной противоэпилептической лиги в 2017 году [3]. К структурной эпилепсии (ПТЭ) относили заболевание при наличии структурного дефекта, который, вероятно, предполагает развитие заболевания.

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», принятой в 1964 г., с учетом поправки 52-й сессии Генеральной Ассамблеи в Эдинбурге, в октябре 2000 г. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены Этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета после экспертной оценки (протокол №4 от 24.04.19).

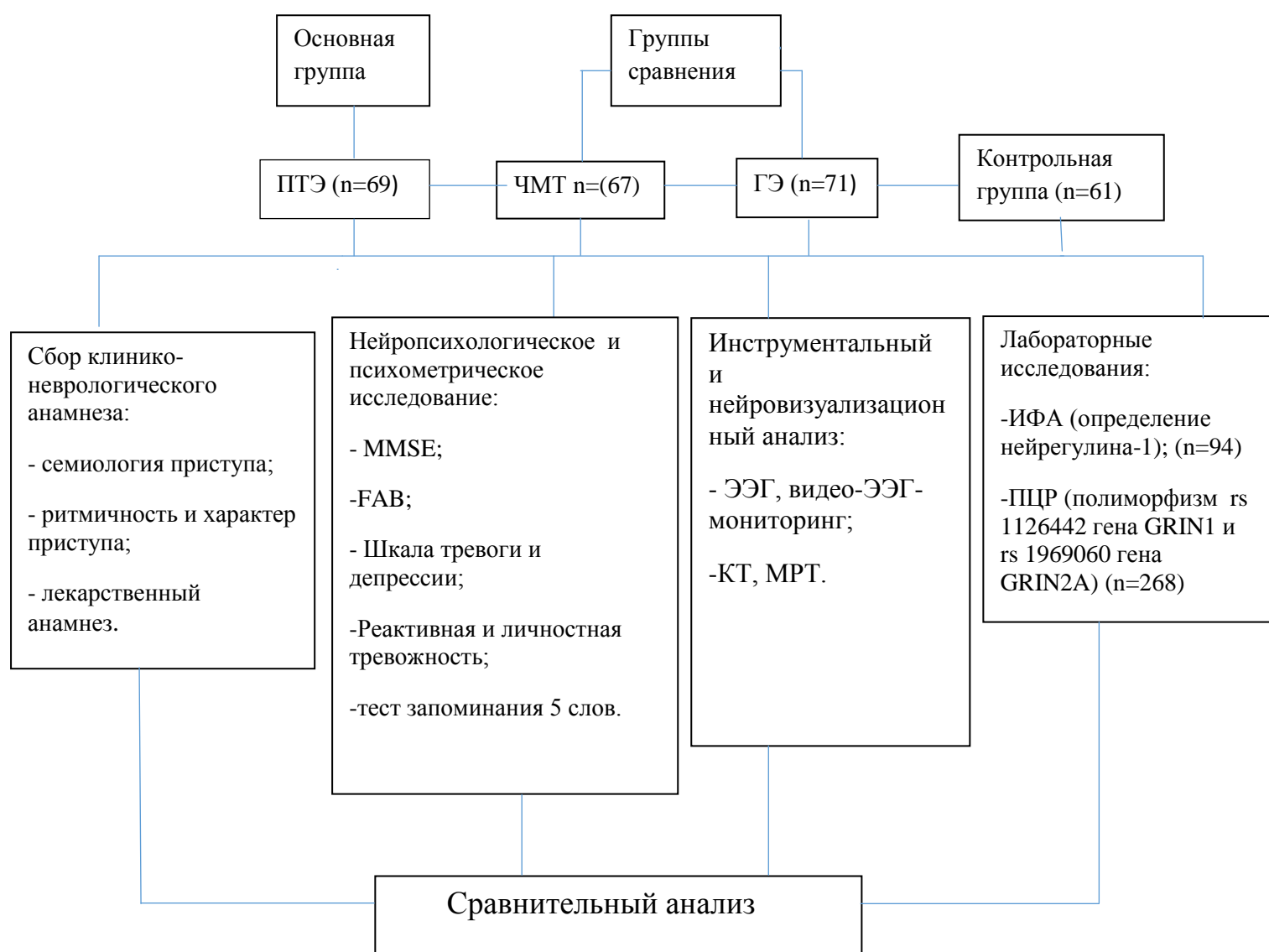


Рисунок 2. Дизайн исследования

Проведено простое одномоментное контролируемое рандомизированное исследование (рисунок 2), подразумевающее один визит, в ходе которого проводилось клиническое обследование, анализ жалоб, анамнеза, данных

дополнительных методов исследования, нейропсихологическое и психометрическое исследование, забор крови для иммуноферментного и генетического анализов.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Анамнестическое и клиническое обследование

При сборе анамнеза уделялось особое внимание тяжести и частоте ЧМТ, обстоятельствам, при которых она была получена, продолжительности времени потери сознания, формирование посттравматических осложнений (посттравматические гематомы, гигромы, переломы костей черепа и т.д.), времени манифестации и характеру эпилептических припадков после перенесенной ЧМТ.

У основной части исследуемых пациентов наблюдался дебют ПТЭ после перенесенной ЧМТ средней степени тяжести (n=41) и тяжелой (n=20). Однако мы отмечаем, что в группе сравнения (у пациентов после перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии) в нашем исследовании также преобладали травмы средней степени тяжести (n=27) и тяжелые (n=20), что продемонстрировано на рисунке 3.

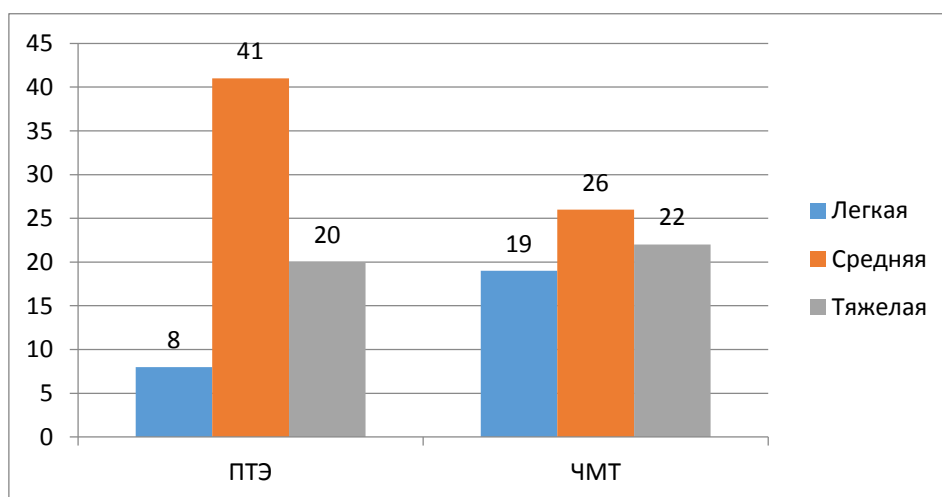


Рисунок 3. Распределение тяжести черепно-мозговой травмы в группе ПТЭ и ЧМТ

В большинстве случаев ПТЭ дебютировала в так называемое "критическое время", равное первым 18 месяцам после перенесенной черепно-мозговой травмы [57]. Опираясь на полученные данные, мы также отмечаем, что ПТЭ у большинства пациентов развивалась в течение первых 6 месяцев после перенесенной ЧМТ (n=40) и 12 месяцев (n=22); риск развития эпилепсии постепенно уменьшался в отдаленном периоде ЧМТ, как представлено в таблице 1.

Таблица 1. Время манифестации эпилепсии после перенесенной черепно-мозговой травмы

Дебют ПТЭ	Количество пациентов
6 месяцев	40
12 месяцев	22
24 месяца	1
36 месяцев	2
48 месяцев и более	4

При обследовании пациентов с генетической формой эпилепсии особое внимание уделялось возрасту дебюта заболевания, частоте, характеру, типу и времени возникновения припадков (по возможности получены описания приступов от очевидцев и близких родственников), а также оценке анамнеза антиэпилептического лечения. Учитывалось наличие известных провоцирующих факторов припадков (в частности связь с недосыпанием, употреблением алкогольных напитков, стрессового фактора, связь с менструальным циклом, мельканием света, чтением, испугом и т.д.).

У каждого пациента оценен неврологический и соматический статусы, проведено нейропсихологическое и психометрическое тестирование,

проведен анализ электроэнцефалографических и нейровизуализационных данных.

2.2.2. Оценка когнитивных и эмоциональных функций

Степень когнитивных нарушений определяли с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE). Тест условно делится на 2 части: первая оценивает ориентировку, внимание, восприятие и память, вторая — речь. Хочется отметить, что диагностическая чувствительность этой методики не является абсолютной, а носит в определенной степени избирательный характер. Однако данный метод широко применяется в практике невролога с целью выявления когнитивных нарушений. Чувствительность данного теста ниже при деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур и при деменциях с поражением лобных долей головного мозга [127]. Основными факторами, влияющими на чувствительность данного психометрического инструмента, являются тяжесть когнитивного дефицита, а также уровень образования пациента. К недостаткам MMSE можно отнести то, что он не включает оценку исполнительных функций [91]. При получении результата 29–30 баллов констатируют отсутствие когнитивных нарушений, 28 баллов - легкие когнитивные нарушения, 25–27 баллов - умеренные когнитивные нарушения, 20–24 балла - легкая деменция, 10–19 баллов - умеренная деменция, менее 10 баллов - тяжелая деменция [69].

Учитывая недостаточную чувствительность MMSE, нами использовалась батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB), (B.Dubois и соавт., 1999), которая выявляет дисфункции с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур [69]. Данный тест включает в себя 6 пунктов: концептуализация, интеллектуальная гибкость, чувствительность к интерференции, «стоп-контроль», независимость от внешних стимулов. Результат в 16–18 баллов соответствует легким когнитивным нарушениям или нормальным

когнитивным функциям; 12–15 баллов говорит об умеренной лобной дисфункции, 11 баллов и ниже свидетельствует о деменции лобного типа [69]. Однако это разделение также условно, и достаточно высокий балл по FAB может наблюдаться даже при наличии деменции [121].

Тест запоминания 5 слов [121]. Пациенту для запоминания предлагается список из 5 слов, которые необходимо распределить по семантическим группам (напиток, посуда, транспорт, здание, насекомое). Затем просим пациента повторить прочитанные слова (непосредственное воспроизведение). При затруднениях, возникающих у пациента, возможна подсказка по семантической категории. За каждое правильное слово, воспроизведенное с подсказкой или без неё, начисляется один балл (максимально – 5 баллов). После непосредственного воспроизведения выполняется интерферирующее задание, целью которого является отвлечение внимания пациента на достаточный промежуток времени (до 5 минут), затем просим пациента вновь вспомнить 5 слов (отсроченное воспроизведение). За каждое правильно воспроизведенное слово также начисляется один балл, максимально – 5 баллов. Суммарный результат теста получается путем сложения полученных баллов за непосредственное и отсроченное воспроизведение, максимально 10 баллов. Хотя данный тест и обладает существенно меньшей чувствительностью для диагностики умеренных когнитивных нарушений, однако снижает вероятность избыточной диагностики деменции.

Известно, что для пациентов с эпилепсией, особенно развернувшейся после ЧМТ, характерны эмоциональные нарушения [6,35,176]. Валидизированными инструментами скрининга тревоги при эпилепсии являются госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS-A) [6], а также реже используемая шкала Спилбергера-Ханина [55].

Шкала тревоги и депрессии разработана А. S. Zigmond и R. P. Snaithe в 1983 г. Данный метод достаточно прост в применении и обработке. Шкала обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении двух

расстройств: тревоги и депрессии. Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих две подшкалы: «тревога» (нечетные пункты — 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) и «депрессия» (четные пункты — 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Каждому утверждению соответствуют четыре варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой подшкале: 0-7 баллов - отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии, 8 - 10 баллов - субклинически выраженная тревога / депрессия, 11 баллов и выше - клинически выраженная тревога / депрессия [55].

Тест Спилбергера-Ханина состоит из двух частей, оценивающих реактивную (состояние человека в данный момент времени) и личностную (устойчивая индивидуальная характеристика) тревожность. Этот опросник состоит из 20 высказываний, относящихся к тревожности как состоянию (реактивная или ситуативная тревожность) и из 20 высказываний на определение тревожности как диспозиции, личностной особенности (личностная тревожность). В опроснике оценивается каждое утверждение относительно того, в какой степени они соответствуют представленному состоянию. Возможны 4 варианта выбора в зависимости от степени выраженности (от 0 до 4). Затем подсчитывается общее количество баллов по всем суждениям отдельно по каждой шкале. При анализе результатов самооценки нужно иметь в виду, что общий итоговый показатель по каждой из подшкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (ситуативной или личностной).

При интерпретации показателей можно использовать следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов – низкая, 31 - 44 балла - умеренная; 45 и более – высокая [6].

2.2.3. Электроэнцефалографическое исследование

С целью выявления эпилептиформной активности проанализированы предоставленные данные электроэнцефалографических исследований, проведенных у 53 пациентов с ГЭ и 68 пациентов с ПТЭ. ЭЭГ-обследование проводилось в состоянии активного и пассивного бодрствования, с включением функциональных проб: открывание и закрывание глаз, фотостимуляция и гипервентиляция. Продолжительность обследования до 30 минут. Проводилась оценка основного ритма с целью выявления замедлений фоновой ритмики в виде патологической продолженной или региональной медленноволновой активности в тета и дельта-диапазонах. Согласно Luders [12] данные изменения могут возникать в результате биохимических или синаптических нарушений в нейронах. Замедления фоновой ритмики также возможны в результате деструктивных поражений. Проанализированы патологические ЭЭГ паттерны, возникающие в ответ на функциональные пробы (реакция активации, проба с фотостимуляцией и гипервентиляцией) по классификации Luders. Обращали внимание на эпилептиформные паттерны, такие как острые волны, комплексы острая-медленная волна, пик и полипик-волновые комплексы, а также локализацию и характер эпилептиформной активности на ЭЭГ и сопоставление со структурными изменениями по данным нейровизуализации.

2.2.4. Анализ нейровизуализационных исследований

Оценка данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга проводилась по представленным пациентами медицинским документам с целью идентификации структурных повреждений мозга, предположительно связанных с эпилептогенезом. Локализация и тип морфологических изменений головного мозга оценивались по данным КТ и МРТ у 31 пациента ПТЭ, у 36 пациентов ЧМТ, которые были проведены в остром и отдаленном периодах ЧМТ; а также у 57 пациентов с ГЭ,

проведенные после дебюта заболевания, либо при неэффективности проводимой терапии.

Обращали внимание на посттравматические структурные изменения: атрофические, кистозно-рубцовые, глиозные изменения в различных отделах вещества головного мозга и сопоставляли с клиническими проявлениями и данными ЭЭГ-исследования.

2.2.5. Лабораторные методы исследования

2.2.5.1. Определение количественного содержания нейрегулина-1 методом иммуноферментного анализа

Иммуноферментный анализ (ИФА) — лабораторный метод выявления различных соединений, основанный на определении комплекса «антиген-антитело», при котором за счет введения в один из компонентов реакции ферментативной метки возможна оценка результата.

Уровень нейрегулина-1 в сыворотке пациентов исследовался методом твердофазного ИФА с использованием стандартных наборов тест-систем фирмы Cloud-Clone Corp. У обследуемых проводился забор крови из вены в стеклянную центрифужную пробирку в количестве 5,0 мл утром натощак. Сыворотку получали центрифугированием при 1000 оборотах в течение 10 минут. Отделенную сыворотку можно хранить 3 часа при комнатной температуре, до 12 часов при 4-8 градусах, и в течение длительного периода при -20 градусах и ниже. До лабораторного анализа образцы сывороток хранились при температуре ниже -20 градусов по Цельсию. Температурный режим во время хранения и транспортировки не нарушался. Процедура собственно определения основана на принципах конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа (конкурентной ELISA). Биотинилированный и небитинилированный антиген конкурируют за ограниченное число связывающих мест специфических антител, иммобилизованных на твердой фазе. Количество биотинилированного антигена обратно пропорционально концентрации анализируемого вещества

в образце. После установления равновесия и отмывания несвязанного антигена, оставшийся связанный антиген метят антителами к биотину, конъюгированными со щелочной фосфатазой. Затем его количество регистрируют фотометрически на длине волны 405 нм после проведения ферментативной реакции с субстратом. Концентрацию антигена, выраженную в нг/мл, рассчитывали путем экстраполяции полученных данных на калибровочный график, построенный по результатам анализа с серией стандартов. Отклонений от методики проведения лабораторной части исследования не было. Иммуноферментный анализ выполнялся на базе лаборатории «МедЛабЭкспресс». Выражаем искреннюю благодарность зав. отделением, к.м.н. Ненашевой О.Ю. за помощь в проведении исследования.

2.2.5.2. Молекулярно-генетическое исследование

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – экспериментальный метод молекулярной биологии, позволяющий провести амплификацию определённых фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК/РНК) в исследуемом биологическом материале. Для проведения ПЦР необходимы следующие компоненты: праймеры (искусственно синтезированные олигонуклеотиды, играющие основную роль в образовании продуктов реакции амплификации), Taq-полимераза – фермент, обеспечивающий достраивание 3'-конца второй цепи ДНК по принципу комплементарности, смесь дезоксинуклеотидтрифосфатов – материала для синтеза второй цепи ДНК, буфер (концентрированная смесь катионов и анионов, обеспечивающая оптимальные условия для реакции) и анализируемый образец – подготовленный препарат, который должен содержать искомую ДНК. Кроме того, в состав реакционной смеси могут быть включены и дополнительные компоненты. К ним относятся внутренние контроли и ДНК зонды. Внутренние контроли- альтернативная матрица ПЦР, позволяющая контролировать эффективность амплификации в каждой конкретной пробирке, а также ДНК-зонды – искусственно синтезированные

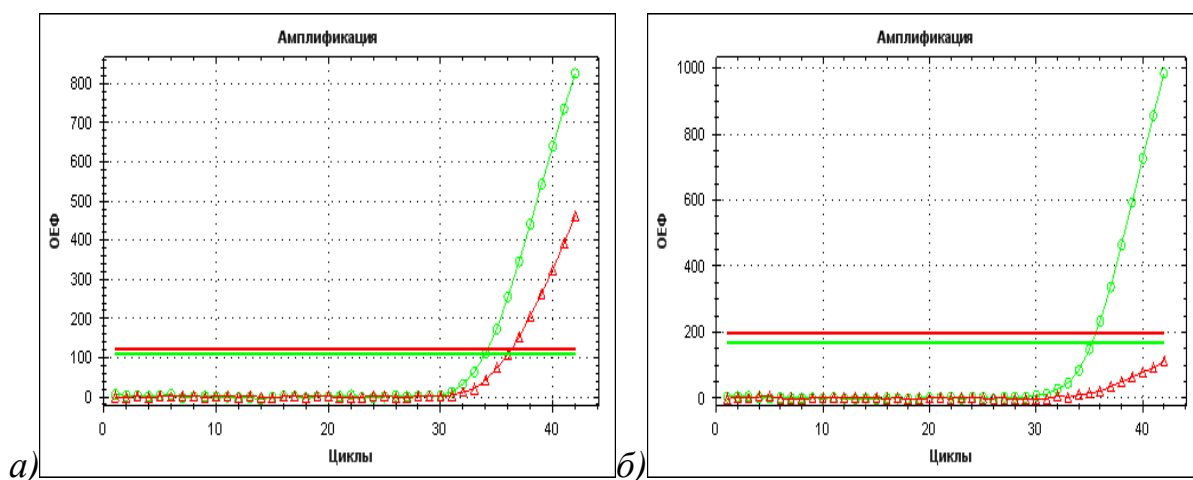
олигонуклеотиды небольшого размера для возможной детекции продуктов реакции. Каждый цикл амплификации состоит из трех этапов. На этапе денатурации под влиянием высокой температуры происходит разрыв водородных связей между комплементарными парами оснований, вследствие чего происходит переход двунитевой ДНК в одонитевую. Далее в реакционную смесь вводят праймеры, которые соединяются с одонитевой ДНК по правилу комплементарности. И на третьем этапе (элонгация) Taq-полимераза начинает достраивание второй цепи ДНК с 3'-конца праймера [16].

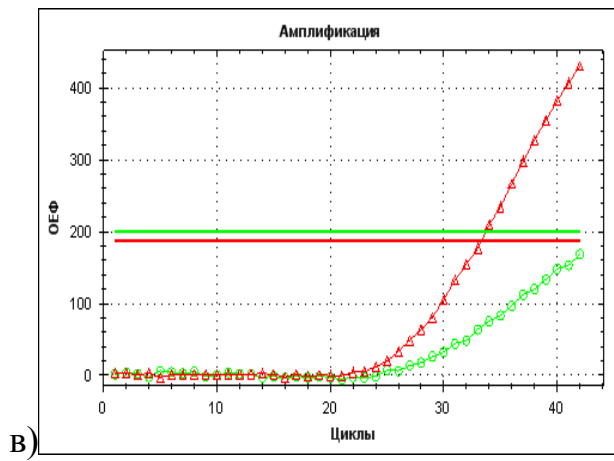
У каждого пациента проводился забор венозной крови в объеме 5-7 мл в пробирки, содержащие ЭДТА в качестве антикоагулянта, независимо от приема пищи. После тщательного перемешивания образцы помещались в морозильную камеру и хранились при температуре -20°C . Перед проведением ПЦР проводилась пробоподготовка биологического материала, т.е. выделение ДНК из полученных проб. 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 ДНК ТЕ-буфером (смесь 10 mM трис- HCl и 1 mM ЭДТА, pH=8,0). Экстракт подвергали центрифугированию, полученная надосадочная жидкость содержала очищенную ДНК. Полученный препарат ДНК готов к внесению в реакционную смесь для ПЦР-амплификации. ПЦР проводят на детектирующем амплификаторе с гибридационно-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) и *GRIN2A* (rs 1969060). Далее проводили реакцию амплификации, которая достигается тем, что для исследования аллелей каждого гена у отдельного человека готовили реакционную смесь. В каждую лунку планшетки вносили 0,1мкл готовой смеси праймеров и зондов для выбранных полиморфизмов генов: *GRIN1* (rs1126442) и *GRIN2A* (rs 1969060). В планшечку в каждую лунку добавляли остальные компоненты, необходимые для осуществления ПЦР, согласно инструкции коммерческого набора 2,5xРеакционная смесь для проведения ПЦР, ЗАО «Синтол», Россия, нуклеотиды (дезоксинуклеотидтрифосфаты: по 10 мМ д АТФ, д ТТФ, дГТФ, дЦТФ), буфера (100 мМ трис-НСI- буфера, 500 мМ КСI, 40 мМ MgСI₂) и Tag F полимеразы. Планшечка плотно закрывалась и устанавливалась в амплификатор. При проведении ПЦР амплификацию и детекцию проводили на детектирующем амплификаторе CFX96 фирмы Bio-Rad. Использовалась универсальная программа амплификации, подобранная производителем реактивов. Она включает в себя несколько этапов: 1 этап – активация TaqF-полимеразы (режим «горячего старта») продолжается 15 мин при 95 °С; 2 этап – установочные циклы амплификации без измерения флуоресценции (5 циклов); 3 этап – рабочие циклы амплификации с измерением флуоресценции (40 циклов). Каждый цикл амплификации включает в себя денатурацию ДНК (5 с при 95 °С), отжиг праймеров (20 с при 60 °С) и саму реакцию полимеризации ДНК (15 с при 72 °С). Регистрация сигнала флуоресценции, возникающего при накоплении продуктов амплификации участков ДНК проводится в режиме «реального времени» после стадии отжига праймеров для выбранных генов по каналу VIC – для детекции одного из аллельных вариантов генов, и по каналу FAM – для альтернативного варианта. Результаты интерпретируются на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции с установленной на заданном уровне пороговой линией, что соответствует наличию (или отсутствию) значения порогового цикла (N) в

соответствующей графе в таблице результатов, отображаемой в программном обеспечении для амплификатора CFX96.

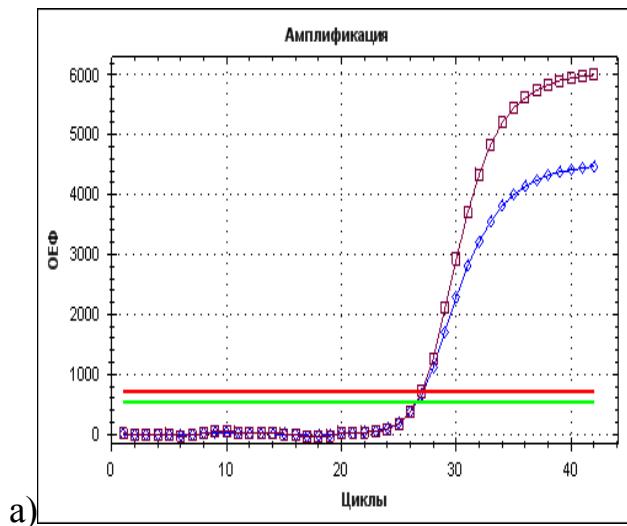
По соотношению пороговых циклов, полученных по двум каналам детекции, определяют состояние полиморфизмов rs 1969060 гена *GRIN2A* и rs 1126442 гена *GRIN1* в исследуемом участке ДНК T(-3499) C (метод аллельной дискриминации). Возможных вариантов состояния гена было два: гомозиготное – в случае, когда одно из значений порогового цикла не определяется (ниже пороговой линии) и гетерозиготное – в случае, когда получено два значения пороговых циклов и по этим каналам получены параболические кривые флюоресценции. В зависимости от того, накопление какого продукта амплификации происходит в реакции, устанавливается гетерозиготное, или нормальное гомозиготное, или вариантное гомозиготное состояние полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1* (рисунок 4) и rs 1969060 гена *GRIN2A* (рисунок 5).



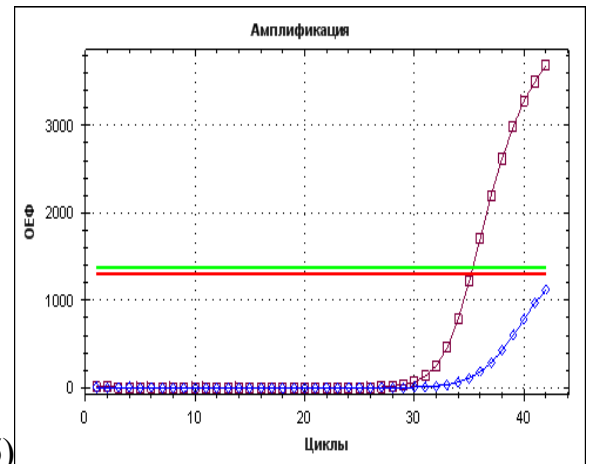


в)

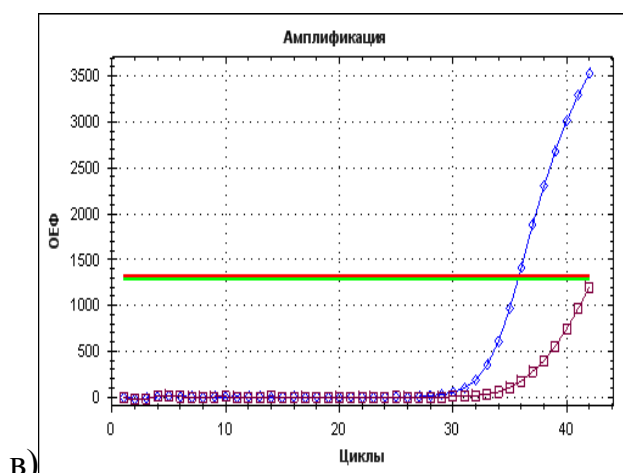
Рисунок 4. Детекция генотипов rs 1126442 гена *GRIN1*, а) гетерозигота, б) гомозигота, в) вариантная гомозигота.



а)



б)



в)

Рисунок 5. Детекция генотипов rs1969060 гена *GRIN2A*, а) гетерозигота, б) гомозигота, в) вариантная гомозигота.

Лабораторные исследования проводились на базе лаборатории иммуногенетики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Выражаем искреннюю благодарность заведующему лабораторией, к.м.н. Кривцову А. В и генетику Мазуниной А. А за помощь в проведении исследования.

2.2.6. Контрольная группа

Контрольную группу составили здоровые лица (n=61), 42 мужчины и 19 женщин. Средний возраст лиц контрольной группы составил 34 [23,0; 46,0] года. Критериями включения в группу контроля явились отсутствие данных, указывающих на черепно-мозговую травму и эпилепсию в анамнезе, отсутствие соматической патологии, возраст более 18 лет, отсутствие клинических признаков неврологических и психических заболеваний. Каждый из обследуемых в контрольной группе также подписывал информированное согласие о добровольности участия в исследовании в соответствии с этическим стандартом пересмотренного варианта Хельсинкской декларации 2002 г. по проведению биомедицинских исследований на людях. У всех здоровых обследуемых проводился сбор анамнестических данных, учитывались данные наследственного анамнеза, анализировались когнитивные и психометрические данные. У 11 человек проводился забор крови для осуществления ИФА на определение уровня нейрегулина-1 в сыворотке крови. Всем испытуемым в контрольной группе методом ПЦР определяли мутации полиморфизмов rs 1969060 гена *GRIN2A* и rs 1126442 гена *GRIN1*, кодирующие субъединицы NMDA-рецепторов.

2.2.7. Статистическая обработка полученного материала

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета программ Statistica-10. Использовались методы описательной статистики, с помощью которых оценивались значения медианы (Me), стандартного отклонения и

квартилей ($Q_1; Q_2$). 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 том числе в малых выборках. Для сравнения двух независимых выборок непараметрических данных использовался U -критерий Манна-Уитни, при сравнении более двух независимых групп - H -критерий Краскелла-Уоллиса. Для оценки вероятности справедливости нулевой гипотезы для двух групп использовался порог $p < 0,005$. Мощность объема выборки для каждого из полиморфизмов рассчитана с учетом их характеристик при помощи онлайн калькулятора GAS Power Calculator.

Анализ ассоциированных с эпилепсией генотипов проводили с использованием программы SNPstats (Institut Català d'Oncologia, Испания), в которой используется в качестве основных тестов OR (ODDS RATIO) - отношение шансов – это статистический показатель, определяемый как шанс наличия воздействия в основной группе, деленный на шанс наличия воздействия в группе контроля (использовался с доверительным интервалом CI (95%)). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считался равным 0,05.

ГЛАВА 3. Результаты клинического исследования

3.1. Неврологический статус и данные дополнительных методов исследования больных посттравматической эпилепсией.

В структуре жалоб среди пациентов с ПТЭ основными являлись страх возникновения приступа, головные боли, снижение памяти, в меньшей степени пациенты указывали на снижение внимания, повышенную раздражительность и тревожность (рисунок 6).

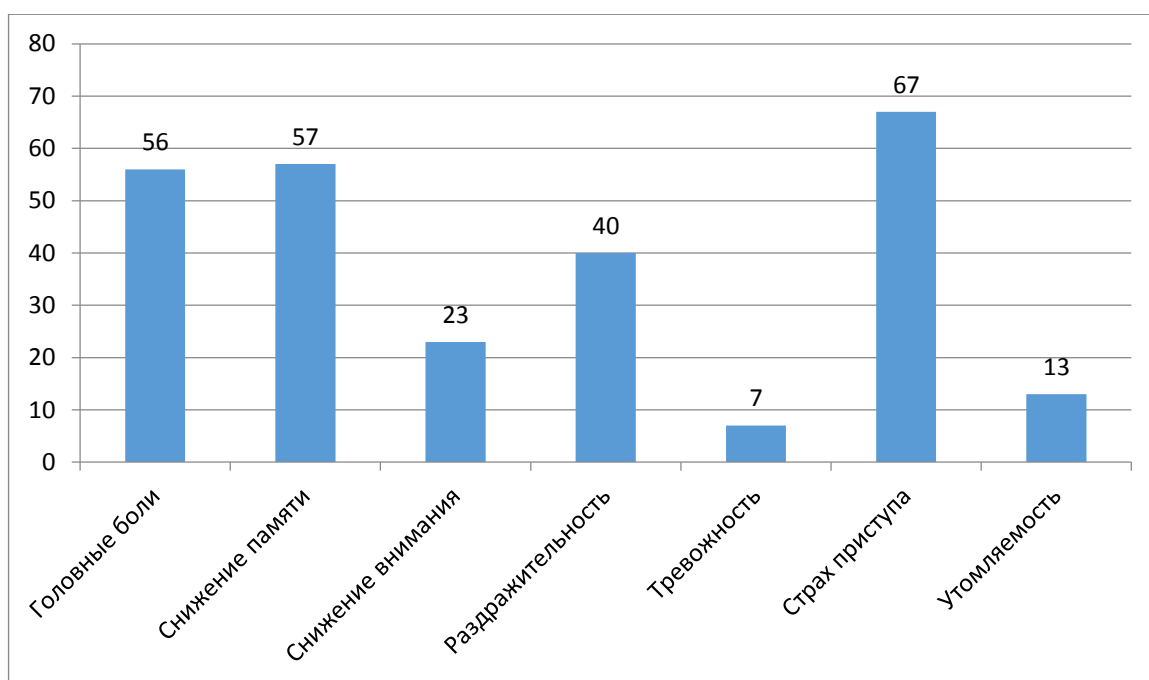


Рисунок 6. Распределение жалоб среди пациентов с ПТЭ

В структуре жалоб пациентов с ГЭ также преобладали страх приступа, головные боли и снижение памяти (рисунок 7). Больные после перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии жаловались на раздражительность и снижение памяти (рисунок 8). При этом каждая исследуемая группа пациентов достоверно чаще предъявляли жалобы на головные боли в отличие от контрольной группы ($p=0,000000$), в которой только 8 человек периодически отмечали цефалгию, преимущественно после умственных нагрузок. Пациенты группы сравнения (8 человек с ГЭ и 28 человек с перенесенной ЧМТ без последующего развития эпилепсии) жалобы не предъявляли.

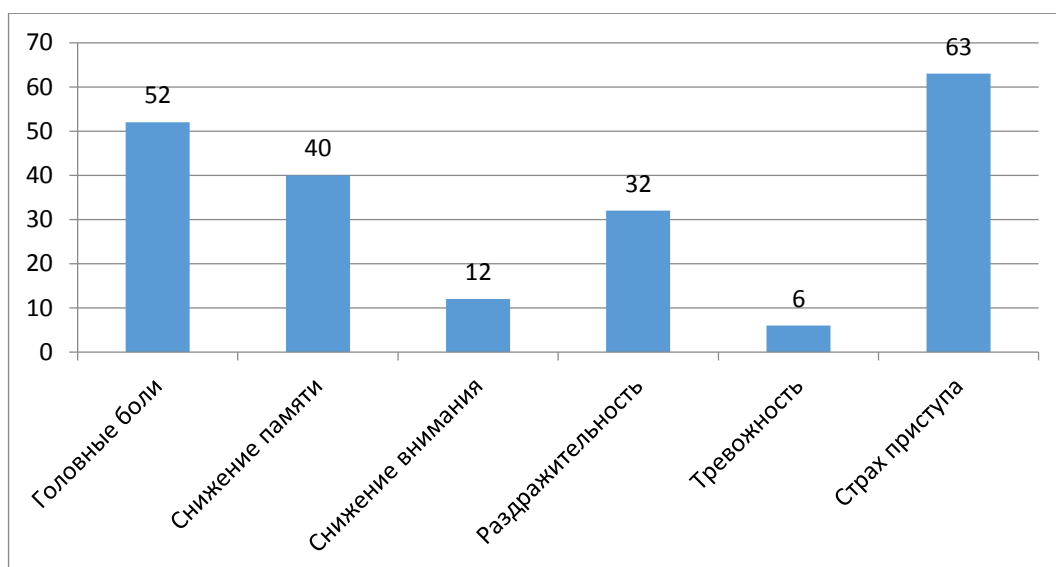


Рисунок 7. Распределение жалоб среди пациентов с генетической эпилепсией

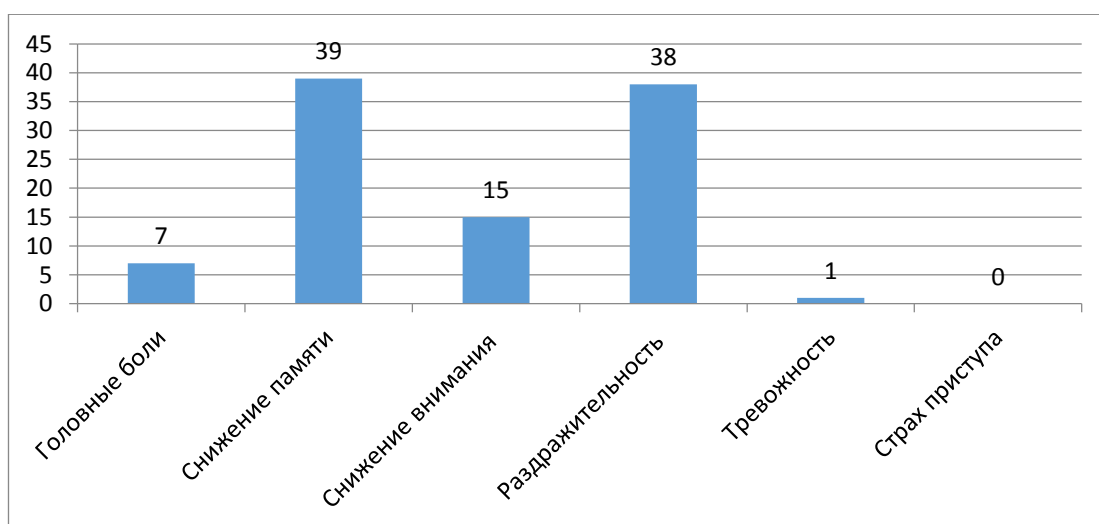


Рисунок 8. Распределение жалоб среди пациентов с перенесенной ЧМТ без последующего развития эпилепсии

При анализе клинических форм, имевшихся в остром периоде у пациентов с ПТЭ, чаще всего выявлялись гематомы, преимущественно эпидуральной и субдуральной локализации, несколько реже встречались внутримозговые гематомы, проникающие ранения головного мозга, разможжения вещества мозга (таблица 2). В отдаленном периоде ЧМТ в единичных случаях наблюдались гигромы (таблица 3), которые несомненно, могут принимать участие в формировании посттравматического эпилептогенного очага. При

этом отмечено, что данные осложнения в таком же соотношении, как у пациентов с ПТЭ, встречались и у пациентов с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии.

Таблица 2. Клинические формы черепно-мозговой травмы в остром периоде у пациентов с ПТЭ

Осложнения ЧМТ	ПТЭ (n=40)	ЧМТ (n=26)
В/мозговая гематома	9	5
Субдуральная гематома	13	17
Эпидуральная гематома	12	2
САК (субарахноидальное кровоизлияние)	4	2
Проникающее ранение головного мозга	1	0
Размножение вещества головного мозга	1	0

Таблица 3. Осложнения отдаленного периода перенесенной черепно-мозговой травмы

Осложнения ЧМТ	ПТЭ (n=29)	ЧМТ (n=41)
Гигрома	3	2
ВПШ (вентрикулоперитонеальное шунтирование)	0	1
Без структурных изменений	26	33
Гидроцефалия	0	4
Хроническая субдуральная гематома	0	1

Известно, что ПТЭ чаще всего формируется впервые 18 месяцев после перенесенной черепно-мозговой травмы. Представленный рисунок 9 демонстрирует данную закономерность. У большинства обследуемых нами пациентов ПТЭ дебютировала в первые 12 месяцев после перенесенной ЧМТ. Причем наблюдаются временные пики формирования эпилепсии через 6 месяцев и 12 месяцев. Затем частота возникновения посттравматической эпилепсии постепенно снижалась. Хотя, у двоих пациентов после перенесенной ЧМТ средней степени тяжести и у одного пациента с тяжелой ЧМТ констатировалось возникновение эпилепсии через 5 и 10 лет.

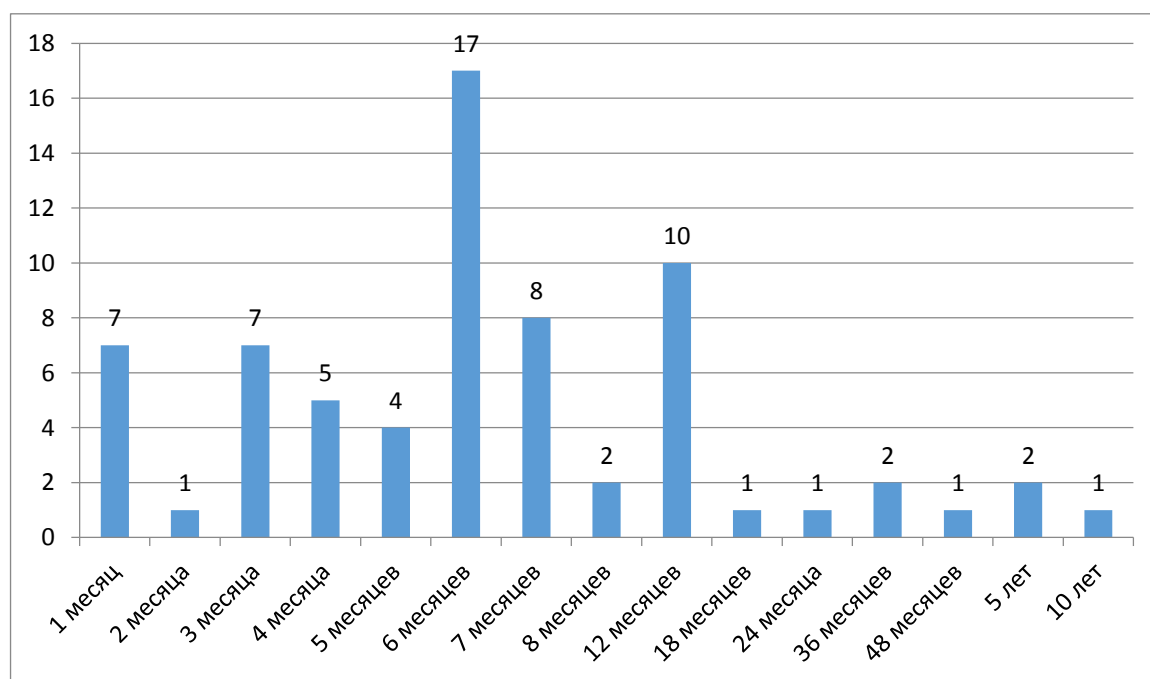


Рисунок 9. Время манифестации ПТЭ после перенесенной черепно-мозговой травмы

У большинства пациентов с генетической эпилепсией пик заболеваемости приходился на детский и подростковый период (рисунок 10). Более чем в половине случаев клиническое проявление болезни начиналось в возрастном диапазоне от 6 до 17 лет на фоне полного благополучия без влияния экзогенного воздействия, в частности травматического фактора.

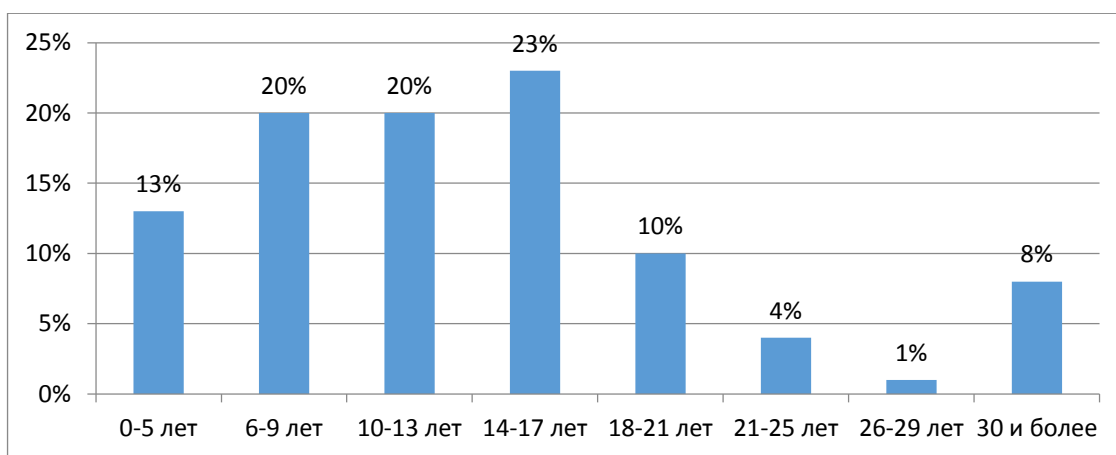


Рисунок 10. Возраст начала заболевания у пациентов с генетической эпилепсией

В клинической картине у большей части пациентов с ПТЭ встречались фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические, чуть реже наблюдались фокальные припадки и изолированные билатеральные тонико-клонические припадки (рисунок 11), 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, реже встречались фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические и у небольшой части выявлялись абсансы и миоклонические приступы (рисунок 11).

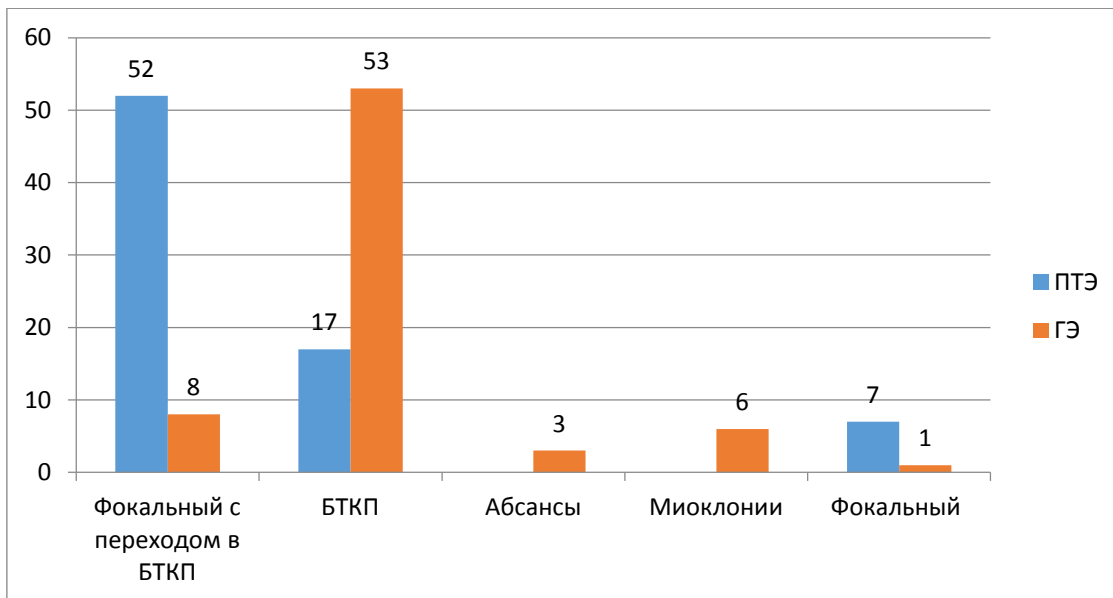


Рисунок 11. Характеристика типа приступов у пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией

Как показано на рисунке 12, эпилептические приступы разворачивались с различной частотой. У большей части пациентов с ПТЭ и ГЭ припадки возникали до 3 раз в месяц, в меньшей степени до 1 раза в 2 месяца. У 18 человек с ПТЭ и 15 человек с ГЭ достигнут контроль над приступами (частота припадков до 1 раза в 12 месяцев). Стойкая ремиссия (отсутствие припадков более 1 года) выявлена у 1 пациента с ПТЭ и у 3 пациентов с ГЭ.

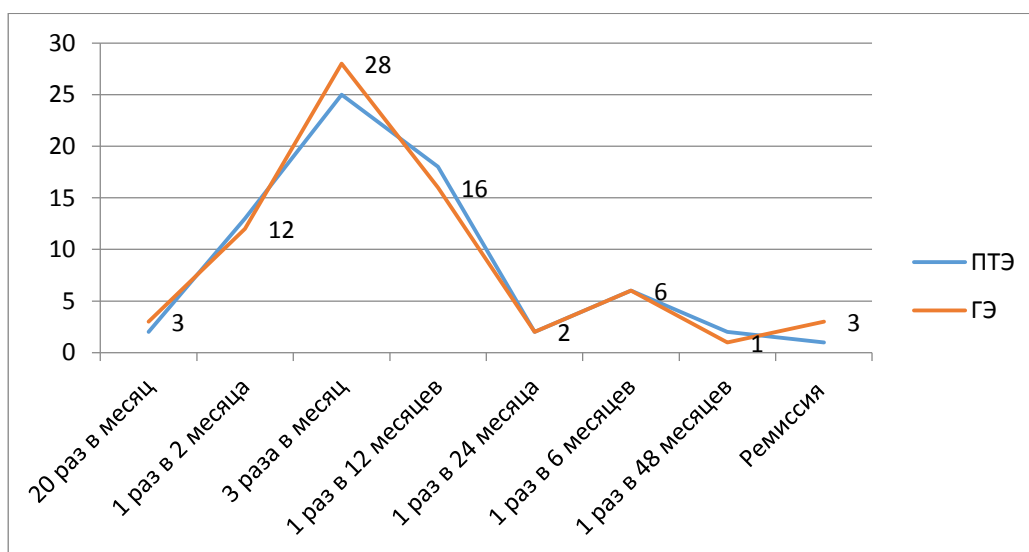


Рисунок 12. Частота эпилептических припадков у пациентов с ПТЭ и ГЭ

Одной из особенных черт ГЭ являлась приуроченность отдельных приступов к определенному времени суток [10]. Более чем у половины пациентов с ГЭ (n=40) припадки разворачивались в утреннее время, зачастую провоцировались пробуждением, реже - в дневное и вечернее время; в ночное время приступы наблюдались у 13 человек (рисунок 13). У большей части пациентов с ПТЭ (n=52) припадки не зависели от времени суток, однако у 12 пациентов наблюдалась отнесенность припадков к ночному времени суток. Реже приступы разворачивались утром и вечером (рисунок 13).

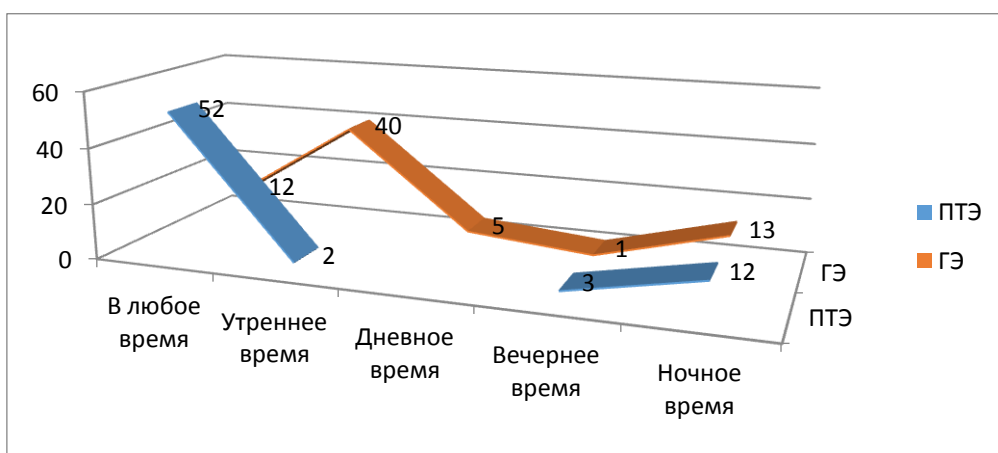


Рисунок 13. Суточное распределение приступов среди пациентов с ПТЭ и ГЭ

При сборе анамнеза установлено, что у большей части пациентов с диагнозом ПТЭ (n=66) и ГЭ (n=51) отягощенность по эпилептической болезни отсутствовала. Лишь у 4 человек с ПТЭ наблюдалась наследственная отягощенность по эпилепсии. У пациентов с ГЭ фактор наследственности встречался чаще (n=14) (рисунок 14).

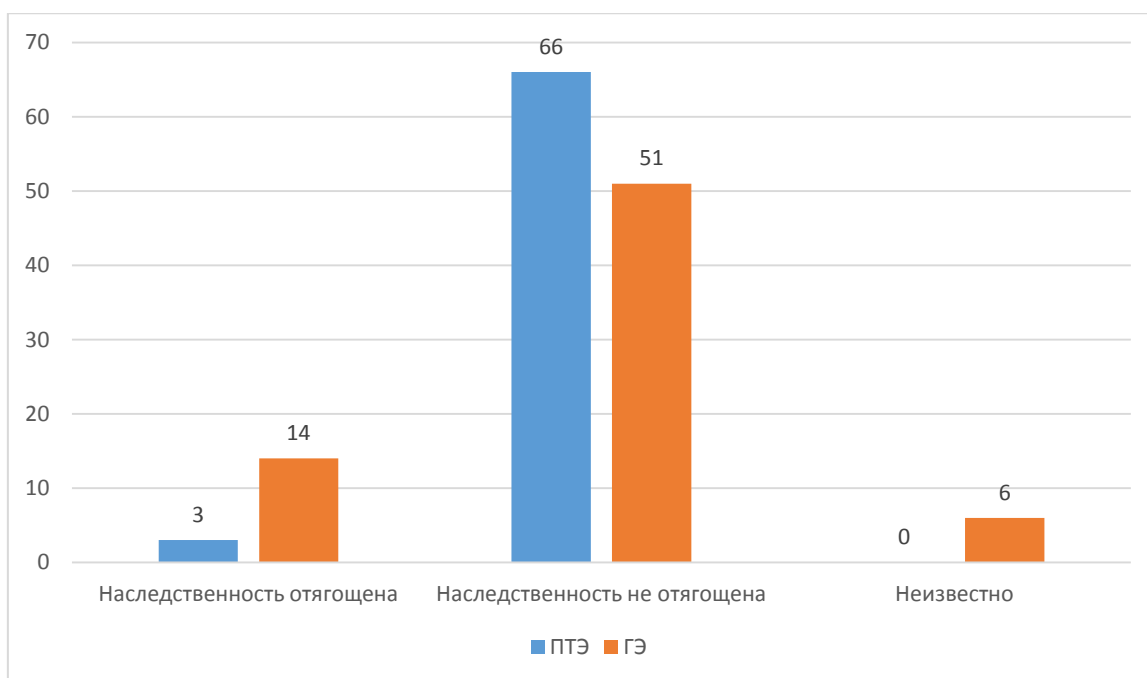


Рисунок 14. Роль наследственной отягощенности в формировании посттравматической и генетической эпилепсии

При оценке неврологического статуса пациентов с ПТЭ в половине (n=33) случаев (таблица 7) неврологический дефицит не определялся. Однако у 20 пациентов имели место нарушения в двигательной сфере в виде левостороннего и правостороннего гемипареза, тетрапареза. Нарушение координации движений представлено в виде атактического синдрома у 9 пациентов, нарушения речи в виде моторной и сенсо-моторной афазии выявлены у 2 человек, у 1 пациента - признаки дизартрии.

У пациентов с ЧМТ без развития эпилепсии в клинической картине также наблюдался неврологический дефицит в виде нарушений координации движений, гемипареза (у 10 человек), нарушения речи в виде дизартрии у 4 больных. Кроме этого, выявлены дисфункции черепно-мозговых нервов: нейропатия вестибуло-кохлеарного нерва (n=1), парез лицевого нерва (n=1), anosmia (n=1), сходящееся или расходящееся косоглазие (n=4), амавроз, анизокория (по 1 клиническому случаю), один пациент находился в вегетативном состоянии. У половины наблюдаемых пациентов с перенесенной ЧМТ без последующего формирования ПТЭ (n=33)

неврологический дефицит не определялся. При оценке неврологического статуса у пациентов с верифицированным диагнозом ГЭ в большей части случаев (n=57) отклонений не выявлено (таблица 4). Однако в связи с длительным стажем заболевания, высокой частотой эпилептических припадков, характеризующихся внезапными падениями с последующей травматизацией, у 2 пациентов имел место гемипарез, развившийся в результате ЧМТ, полученных во время билатерального тонико-клонического приступа. У 5 человек наблюдался атактический синдром легкой степени выраженности.

Таблица 4. Неврологический статус всех обследуемых пациентов

Неврологический дефицит	Пациенты с ПТЭ (n=69)	Пациенты с перенесенной ЧМТ (n=67)	Пациенты с ГЭ (n=71)
Гемипарез левосторонний	10	5	1
Гемипарез правосторонний	6	4	1
Тетрапарез	4	3	
Атактический синдром	11	9	5
Недостаточность лицевого нерва периферического характера	1	2	
Сенсо-моторная афазия	2	1	
Дизартрия	1	3	
Отсутствие неврологического дефицита	33	33	57
Патология глазодвигательных нервов		4	
Аносмия		1	
Нейропатия вестибуло-кохлеарного нерва		1	
Амавроз			1
Выраженный когнитивный дефицит			6
Мидриаз	1		
Вегетативное состояние		1	

Большинство пациентов с ПТЭ и ГЭ получали противозепилептическую терапию – 66 и 67 человек соответственно. Однако 3 пациента с ПТЭ и 4 пациента с ГЭ отказались от приема антиконвульсантов, считая их неэффективными.

Из таблицы 5, видно, что для лечения пациентов с ПТЭ и ГЭ использовался широкий спектр антиконвульсантов. Больным с ПТЭ лечение проводилось в режиме монотерапии (n=48) с использованием препаратов вальпроевой кислоты, карбамазепина, топирамата, леветирацетама, фенобарбитала и окскарбазепина.

Большая часть пациентов с ГЭ также придерживались монотерапии (n=52). Чаще всего назначались препараты вальпроевой кислоты, карбамазепина, леветирацетама, ламотриджина, окскарбазепина, клоназепама, топирамата и фенобарбитала. Таким образом, проводимая антиэпилептическая терапия принципиально в группах не отличалась (p=1,000)

Таблица 5. Противозепилептические препараты, используемые в монотерапии пациентов с ПТЭ и ГЭ

АЭП	Пациенты с ПТЭ (n=48)	Пациенты с ГЭ (n=52)
Вальпроевая кислота	26	34
Карбамазепин	17	8
Леветирацетам	1	2
Оскарбазепин	2	1
Топирамат	1	2
Ламотриджин	0	3
Клоназепам		1
Фенобарбитал	1	1

В связи с неэффективностью монотерапии, у некоторой части пациентов с ПТЭ (n=18) и ГЭ (n=15) использована дуотерапия (таблица 6). Пациентам с ПТЭ чаще всего назначали сочетания вальпроевой кислоты с карбамазепином, топираматом и ламотриджином. У одного пациента с ПТЭ проводилась политерапия вальпроевой кислотой, топираматом и

карбамазепином. Больным с ГЭ в основном использовали комбинацию вальпроевой кислоты с карбамазепином и ламотриджином.

Таблица 6. Политерапия противозепилептическими препаратами среди пациентов ПТЭ и ГЭ

АЭП	Пациенты с ПТЭ (n=18)	Пациенты с ГЭ (n=15)
ВК+КБЗ	4	1
ВК+ТПМ	6	3
ВК+ЛМТ	3	3
КБЗ+ФБТ	1	1
ВК+ОКЗ	1	
ВК+КБЗ+ТПМ	1	
КБМ+ЛМТ		1
Дифенин+бензонал		1
ФБТ+суксилеп		1
ЛТЦ+КБЗ		1
ОКЗ+ТПМ		1
ВК+дифенин		1
ВК+ЛТЦ	1	
КБЗ+ТПМ		1
ФБТ+бензонал	1	

Локализация и тип морфологических изменений головного мозга оценивались по данным КТ и МРТ у 31 пациента ПТЭ, у 36 пациентов ЧМТ, которые были проведены в остром и отдаленном периодах ЧМТ; а также у 57 пациентов с ГЭ, обследованных после дебюта заболевания, либо при неэффективности терапии.

По данным нейровизуализации 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), контузионно-геморрагические очаги в левой лобной доле (n=2), кистозно-глиозные изменения (n=3), признаки лейкоареоза (n=1), церебеллярная атрофия (n=1), гигрома (n=1) и последствия оскольчатых ранений (n=1).

У 6 пациентов с перенесенной церебральной травмой без развития эпилепсии выявлялись кистозно-глиозные изменения, кистозные изменения (n=4), корковая атрофия (n=2), признаки наружной гидроцефалии (n=4), контузионно-геморрагические очаги (n=5), признаки лейкоареоза (n=1), cerebellar атрофия (n=3), гигрома (n=1) и последствия оскольчатых ранений (n=1).

У большей части пациентов с ГЭ (n=37) структурных изменений головного мозга не определялось (таблица 7). 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.

Таблица 7. Структура нейровизуализационных изменений головного мозга у пациентов с ПТЭ, ГЭ и среди обследуемых с перенесенной ЧМТ без эпилепсии

Структурные изменения вещества головного мозга	Пациенты с ПТЭ (n=31)	Пациенты с ЧМТ, без развития ПТЭ (n=36)	Пациенты с ГЭ (n=57)
Корковая атрофия	10	2	3
Кистозные изменения	3	4	7
Признаки наружной гидроцефалии	5	4	4
Кистозно-глиозные изменения	3	6	
Цереbellar атрофия	1	3	
Контузионно-геморрагические очаги	2	5	
Лейкоареоз	1	1	
Гигрома	1	1	
Последствия оскольчатого ранения	1	1	
Без структурных изменений		9	37
Латероventрикулоасимметрия			2
Дистрофические изменения	4		4

Таким образом, при анализе предоставленных данных нейровизуализационных исследований у каждого пациента с ПТЭ выявлялись морфологические изменения вещества головного мозга различной локализации. У пациентов с церебральной травмой без развития эпилепсии также визуализировались морфологические изменения, однако обращает на себя внимание тот факт, что у 9 человек структурные изменения не определялись. У 20 пациентов с ГЭ зафиксированы структурные изменения вещества головного мозга, которые были получены в результате падения во время билатерального эпилептического припадка. Эти данные указывают на то, что морфологические изменения вещества мозга, вероятно, принимают участие в формировании эпилептогенного очага, однако не могут быть первопричиной развития ПТЭ.

При анализе данных электроэнцефалографического исследования (таблица 8), проведенного в состоянии активного и пассивного бодрствования, обращает внимание регистрация нормальной биоэлектрической активности мозга у 30 пациентов с ПТЭ и у 21 пациента с ГЭ.

Тем не менее, у пациентов с ПТЭ регистрировалась эпилептиформная активность различной локализации. Зафиксирована эпилептиформная активность в виде комплексов острая-медленная (ОМВ) в лобно-височных отведениях (n=2), в теменно-затылочно-височных отведениях (n=2), в лобно-центральных отведениях слева (n=5), пик-волновые комплексы зафиксированы в теменно-височных отведениях (n=2), комплексы пик-волна регистрировались бифронтально (n=2). У 2 пациентов регистрировалась эпилептиформная активность в лобных отведениях, сочетающаяся с феноменом вторичной билатеральной синхронизации. При проведении фотостимуляции у одного пациента спровоцирован билатеральный тонико-клонический приступ с регистрацией иктального паттерна на электроэнцефалограмме. Также выявлялись признаки органических изменений вещества мозга в виде продолженной региональной медленноволновой активности в тета-диапазоне в лобных (n=10), в

затылочных (n=1) отведениях, диффузная медленноволновая активность наблюдалась у 9 человек с ПТЭ.

У больных с ГЭ регистрировались генерализованная эпилептиформная активность в виде комплексов ОМВ (n=6) и пик-волновых комплексов (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 паттерны типичных абсансов – комплексы пик-волна 2,5-3 Гц в секунду и комплексы полипик-волна, указывающие на наличие миоклонических припадков.

Таблица 8. ЭЭГ- паттерны у пациентов с ПТЭ и ГЭ

ЭЭГ паттерны	Пациенты с ПТЭ (n=68)	Пациенты с ГЭ (n=53)
Нормальная БЭА мозга	30	21
ОМВ в лобно-височных отведениях	2	2
ОМВ в теменно-затылочных и височных отведениях	2	1
Комплексы пик-волна в теменно-височных отведениях	2	
ОМВ в отведениях левой гемисферы	3	1
ОМВ в лобно-центральных отведениях	5	6
ОМВ в лобных отведениях с ФВБС	2	
Иктальный паттерн на ФТС	1	
Медленноволновая активность в лобных и центральных отведениях	10	4
Диффузная медленноволновая активность	9	
Медленноволновая активность в затылочных отведениях	1	
Разряд диффузной эпилептиформной активности в виде комплекса пик-волна при ФТС		2
Генерализованная пик-волновая активность		6
Диффузная эпилептиформная активность в виде комплексов ОМВ		1
Комплексы ОМВ в отведениях правой гемисферы		1

Комплексы пик-волна в лобных и височных отведениях	1	4
Пароксизмальная активность		4

Сопоставив данные ЭЭГ и МРТ/КТ мы наблюдали, что зона структурных изменений вещества мозга по данным нейровизуализации зачастую не совпадала с региональностью эпилептиформных ЭЭГ-паттернов. Только у 8 человек с ПТЭ зона посттравматического морфологического повреждения вещества мозга соответствовала изменениям на электроэнцефалограмме в виде региональных комплексов ОМВ, острых волн. Кроме этого, на структурные изменения вещества мозга указывали периодические или продолженные региональные замедления в тета или дельта диапазонах, зарегистрированные у 10 человек. У 2-х пациентов отмечен феномен вторичной билатеральной синхронизации, распространяющийся из лобных отведений.

Таким образом, данные клинических и инструментальных методов исследования не имели специфических маркеров, которые можно использовать в качестве проведения дифференциальной диагностики посттравматической и генетической эпилепсии. Это в основном относилось к ЭЭГ- исследованию, при котором редко фиксируются типичные для ПТЭ или ГЭ паттерны.

3.2. Характеристика когнитивного и эмоционального статуса больных посттравматической эпилепсией

3.2.1. Когнитивный статус пациентов изучаемых групп

При анализе данных когнитивных шкал выяснилось, что у пациентов с генетической и посттравматической формами эпилепсии, в отличие от ЧМТ без эпилепсии и группы контроля, определялись легкие и умеренные когнитивные нарушения по результатам теста MMSE, FAB и теста запоминания 5 слов (таблица 9).

Таблица 9. Показатели когнитивного статуса в изучаемых группах

Группы Исследования	MMSE (баллы)	FAB (баллы)	Тест запоминания 5 слов (баллы)
ПТЭ	28 [27;29]*^	16 [14;17]*^	8 [8;9]*^
ГЭ	28[26;29]*^	16 [13;18]*^	9 [8;9]
ЧМТ	29 [28;30]*	17 [16;18]*	9 [8;9]
Контрольная группа	30 [30;30]	18[18;18]	10 [10;10]

*- Статистическая значимость различий с контрольной группой

^- Статистическая значимость различий с группой пациентов с ЧМТ, без формирования эпилепсии

При анализе когнитивных функций по результатам шкал MMSE достоверной разницы показателей в группах пациентов с ПТЭ и ГЭ не выявлено ($p=0,496$). У больных с ПТЭ определялся более выраженный когнитивный дефицит по результатам MMSE (рисунок 15) по сравнению с когнитивными показателями пациентов после перенесенной ЧМТ без последующего формирования эпилепсии ($p=0,004$) и здоровых лиц ($p=0,000000$) (рисунок 16).

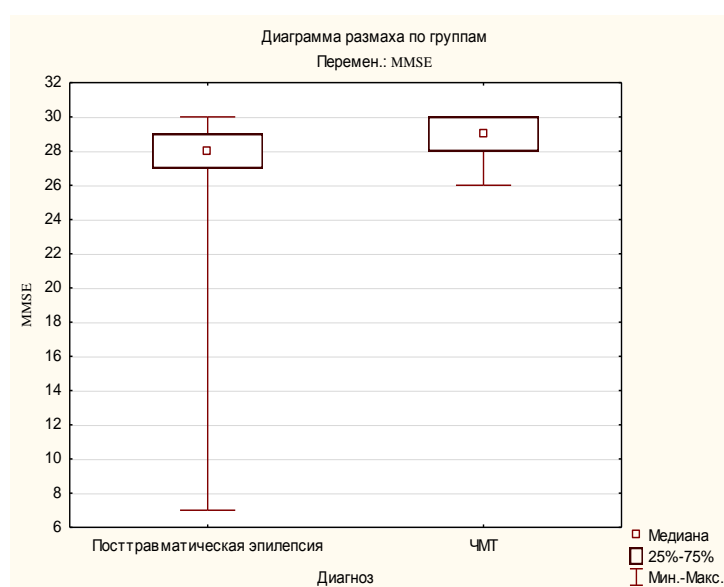


Рисунок 15. Сравнительная характеристика показателей когнитивного статуса среди пациентов ПТЭ и перенесенной ЧМТ без формирования эпилепсии по результатам теста MMSE

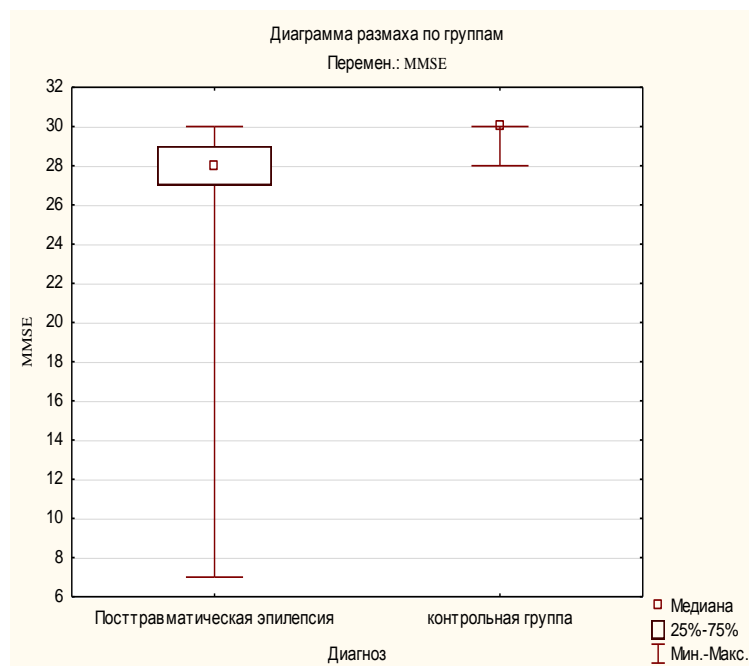


Рисунок 16. Сравнительная характеристика показателей когнитивного статуса пациентов ПТЭ и в контрольной группе по результатам теста MMSE

Анализируя когнитивные показатели по результатам MMSE-теста у пациентов с ГЭ, следует констатировать, что когнитивные нарушения в этой группе были более выражены, чем в контроле ($p=0,000000$) (рисунок 17).

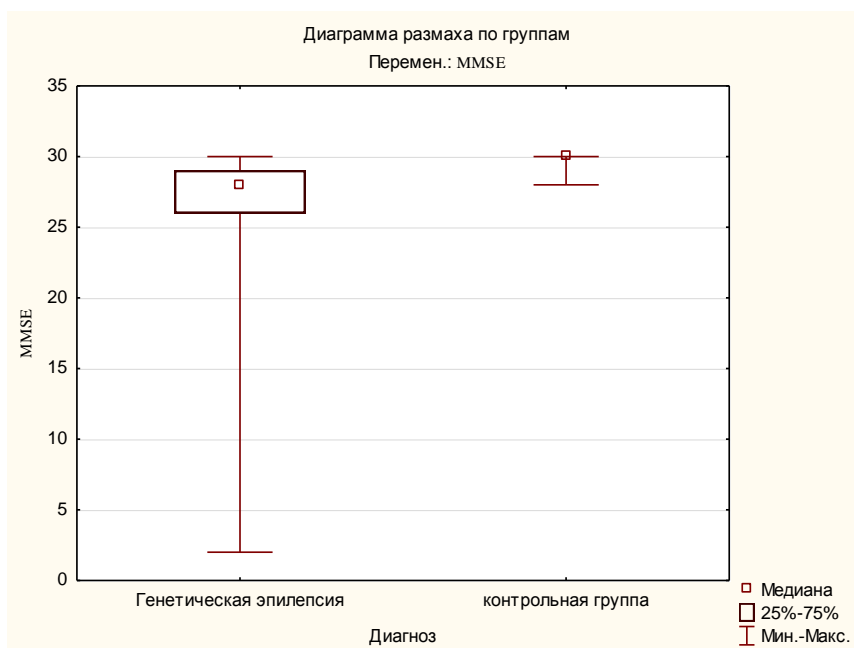


Рисунок 17. Сравнительная характеристика показателей когнитивного статуса (MMSE) пациентов ГЭ и в контрольной группе

Также установлено (рисунок 18), что у пациентов с перенесенной ЧМТ без последующего формирования ПТЭ когнитивные нарушения по результатам MMSE оказались более выражены в отличие от здоровых лиц ($p=0,000000$).

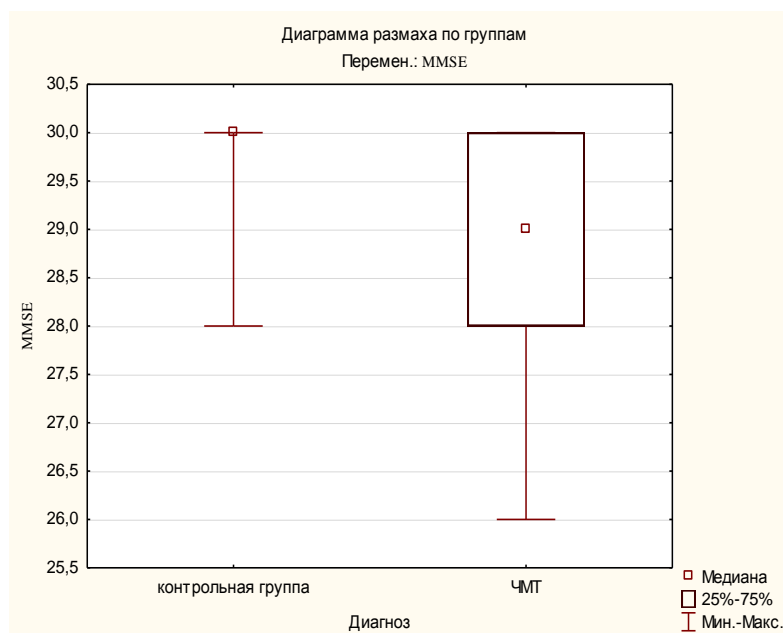


Рисунок 18. Сравнительная характеристика показателей когнитивного статуса (MMSE) среди пациентов с перенесенной ЧМТ без развития ПТЭ и в контрольной группе

Кроме этого, в данной группе выявленные показатели по шкале MMSE оказались различны в зависимости от тяжести перенесенной ЧМТ (рисунок 19). У пациентов с ЧМТ без развития эпилепсии когнитивный дефицит оказался более выражен после церебральной травмы средней степени тяжести в отличие от легкой ($p=0,01$). При этом не получено достоверной разницы между когнитивными показателями у пациентов с перенесенной тяжелой ЧМТ по отношению к ЧМТ средней степени тяжести ($p=0,34$) и легкой ($p=0,25$).

В основной группе разницы баллов по шкале MMSE не достигло уровня статистической значимости в когнитивной сфере в зависимости от степени тяжести ЧМТ ($p>0,05$).

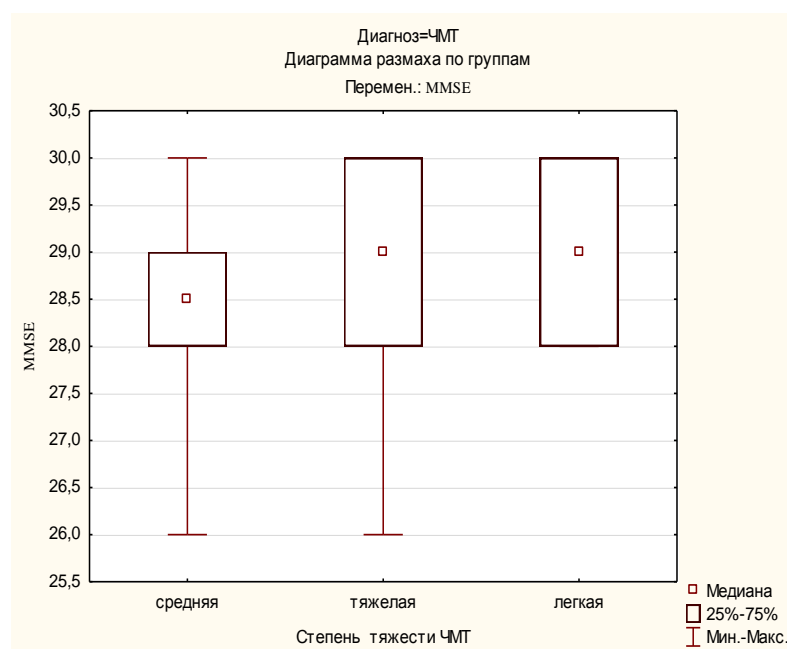


Рисунок 19. Показатели теста MMSE в зависимости от степени тяжести черепно-мозговой травмы в группе пациентов с перенесенной ЧМТ без развития ПТЭ

Также установлено, что выраженность когнитивных нарушений по показателям MMSE-теста не зависела от количества ЧМТ у пациентов с ПТЭ ($r=0,0001$; $p=0,737$) и пациентов с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии ($r=0,05$; $p=0,545$).

Установлено, что ранний возраст начала ГЭ имеет прямую корреляционную связь с выраженностью когнитивного дефицита по показателям MMSE ($r= 0,262$, $p=0,017$), а тип эпилептических припадков не влиял на суммарный показатель по тесту MMSE среди пациентов с ПТЭ и ГЭ ($p=0,788$).

Анализируя полученные результаты теста MMSE, выявлено, что у пациентов с генетической эпилепсией (рисунок 20) при достижении стойкой ремиссии когнитивные показатели оказались достоверно выше ($p=0,017$), чем у пациентов с частыми неконтролируемыми приступами. Однако контроль над приступами не оказывал влияния на балл когнитивного тестирования по шкале MMSE среди пациентов основной группы ($p=0,139$).

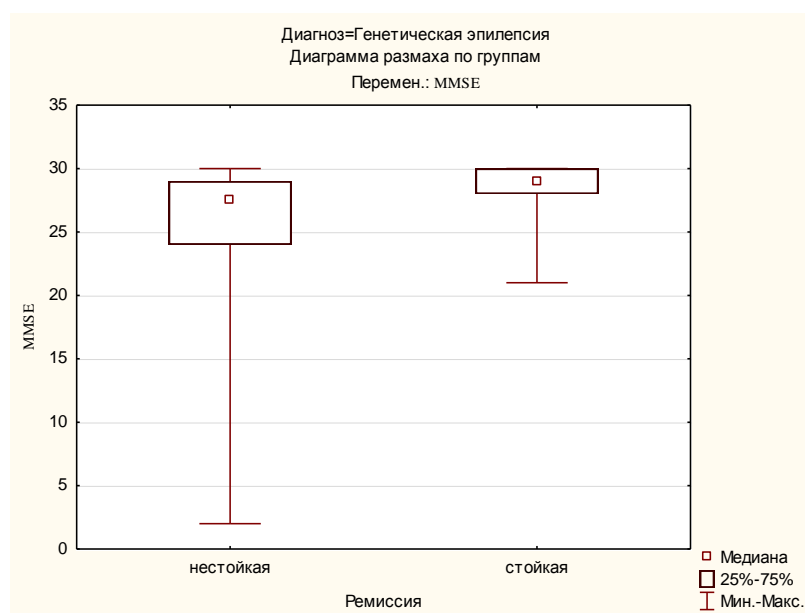


Рисунок 20. Показатели MMSE теста в зависимости от ремиссии среди пациентов с ГЭ

Далее нами проанализирована выраженность лобной дисфункции среди всех обследованных по результатам теста FAB. На основании анализа полученных результатов были выявлены признаки легкой и умеренной лобной дисфункции среди пациентов с ПТЭ и ГЭ (таблица 12). Статистически значимых различий в данных группах не получено ($p=0,670$). Определена более выраженная лобная дисфункция у пациентов с ПТЭ в отличие от групп с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии ($p=0,0001$) и у здоровых ($p=0,000000$). У пациентов с ГЭ более выражена лобная дисфункция в отличие от здоровых лиц ($p=0,000000$). В группе больных после перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии уровень когнитивных расстройств достоверно выше по сравнению с контролем ($p=0,000002$) (рисунок 21).

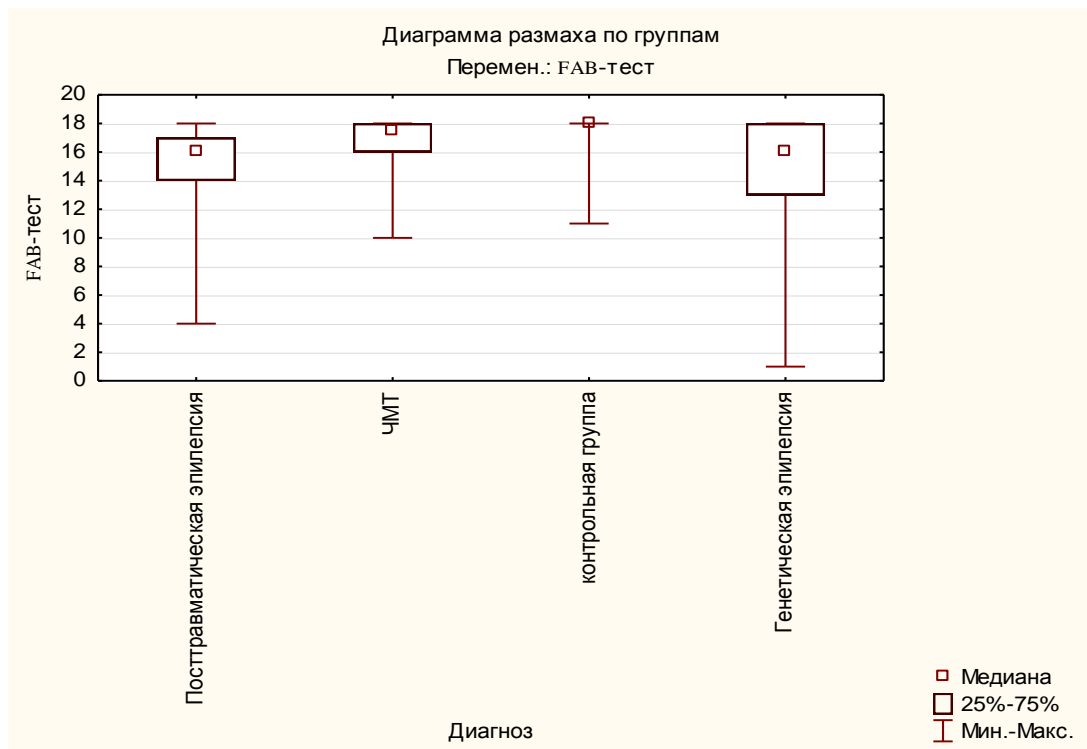


Рисунок 21. Сравнительная характеристика показателей когнитивного статуса по шкале FAB среди всех обследованных

По результатам теста FAB у пациентов с перенесенной ЧМТ средней степени тяжести без последующего формирования ПТЭ наблюдалась более выраженная лобная дисфункция в отличие от пациентов с легкой ЧМТ ($p=0,008$) (рисунок 22). Однако достоверной разницы выраженности лобной дисфункции между легкой и тяжелой ЧМТ не выявлено ($p=0,1$); между тяжелой ЧМТ и средней степени тяжести ($p=0,135$) отличия также не получены. В группе пациентов с ПТЭ степень тяжести черепно-мозговой травмы не влияла на выраженность лобной дисфункции ($p>0,05$).

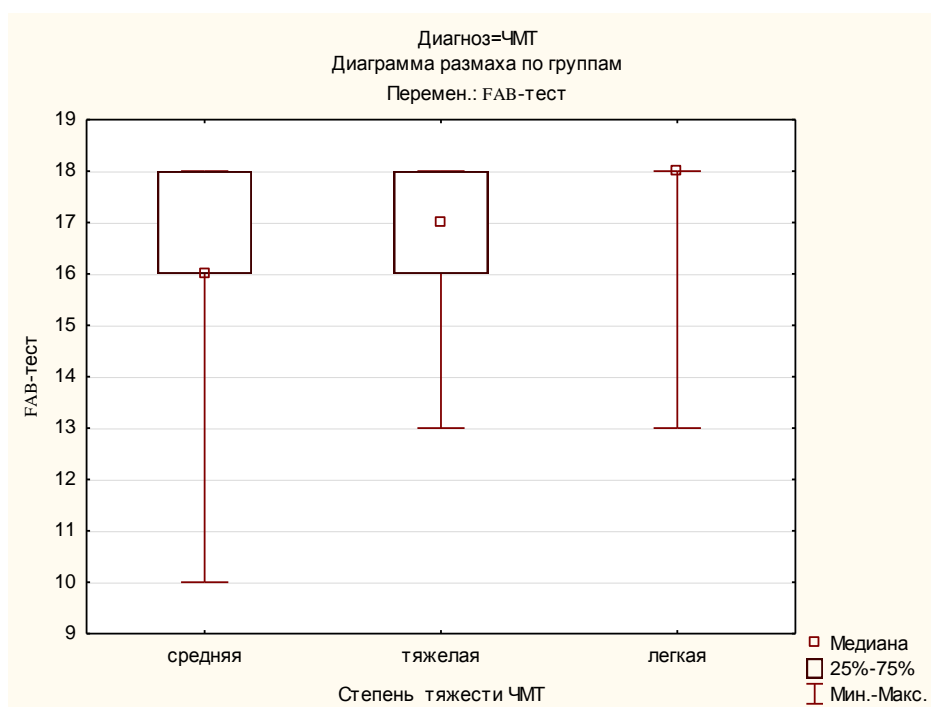


Рисунок 22. Показатели "батареи лобной дисфункции" в зависимости от тяжести ЧМТ в группе пациентов с перенесенной травмой без развития эпилепсии

Также установлено, что выраженность лобной дисфункции не зависела от количества ЧМТ у пациентов с ПТЭ ($r=-0,055$; $p=0,477$) и пациентов с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии ($r=0,024$; $p=0,760$).

Не выявлено взаимосвязи выраженности лобной дисфункции и частоты эпилептических приступов у пациентов с ПТЭ ($r=0,06$, $p=0,780$) и у больных с ГЭ ($r=0,001$, $p=0,588$).

Не наблюдалось корреляционных связей между полученными результатами FAB- теста относительно дебютируемого возраста у пациентов с ГЭ ($r=0,200$; $p=1,0$).

Суммарный показатель по FAB-тесту среди всех пациентов с эпилепсией, в клинической картине которых преобладали билатеральные приступы (с потерей сознания и последующей амнезией припадка), наблюдались более низкие показатели ($p=0,000000$). Однако при сравнении когнитивных показателей между группами ПТЭ и ГЭ достоверных различий не получено ($p=1,00$).

При анализе результатов теста запоминания 5 слов выявлены когнитивные нарушения в группе пациентов с ПТЭ в отличие от пациентов с ГЭ ($p=0,03$), здоровых лиц ($p=0,000000$) и пациентов после перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии ($p=0,04$). У пациентов с ГЭ определялся более выраженный когнитивный дефицит по сравнению с лицами контрольной группы ($p=0,000000$). Определена разница в когнитивной сфере по показателям теста запоминания 5 слов между контролем и группой пациентов с ЧМТ без развития эпилепсии ($p=0,000000$) (рисунок 23).

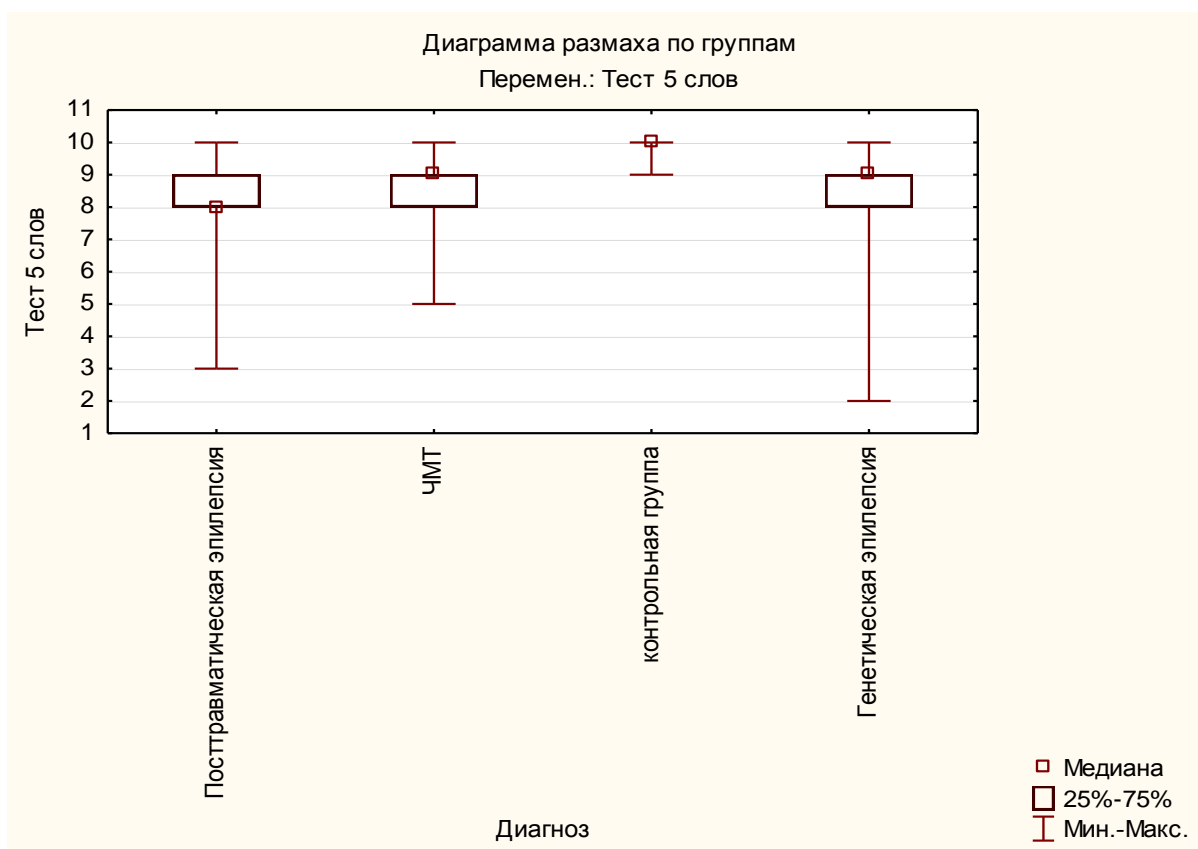


Рисунок 23. Сравнительная характеристика показателей когнитивного статуса по результатам теста запоминания 5 слов среди всех изучаемых групп

Далее проанализирована выраженность когнитивных нарушений (по результатам теста запоминания 5 слов) в зависимости от тяжести ЧМТ. Установлено, что в группе пациентов с перенесенной ЧМТ средней степени тяжести (без развития эпилепсии) выявлен более выраженный когнитивный

дефицит ($p=0,02$) в отличие от пациентов с легкой ЧМТ (рисунок 24). Не отмечалось разницы когнитивных показателей между пациентами, перенесшими тяжелую ЧМТ по отношению к средней ($p= 0,221$) и легкой степени тяжести ($p=0,401$).

В группе пациентов с ПТЭ достоверных различий по результатам теста запоминания 5 слов в зависимости от тяжести перенесенной ЧМТ не выявлено ($p> 0,05$).

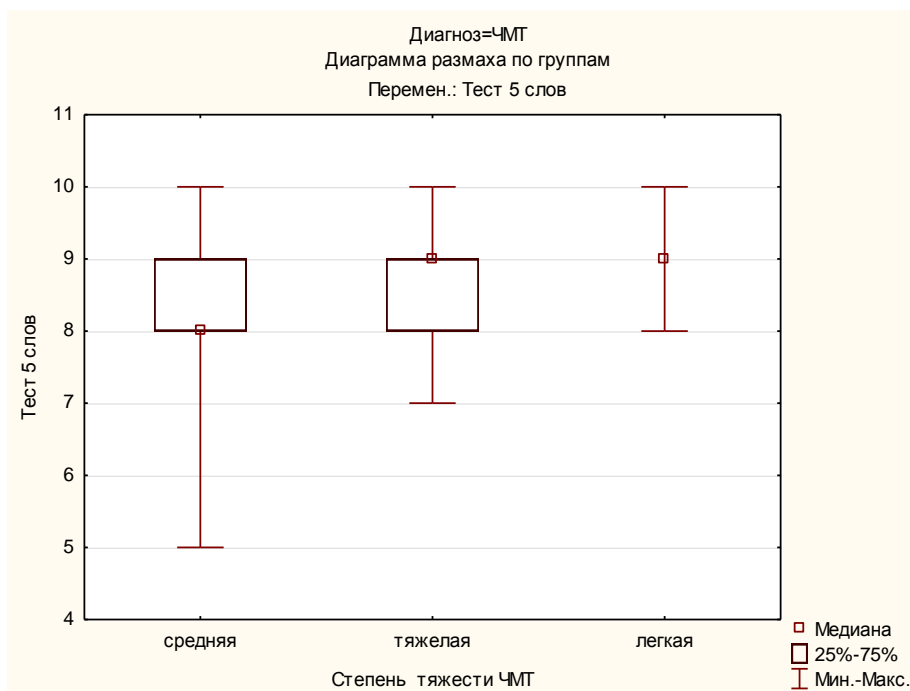


Рисунок 24. Показатели теста запоминания 5 слов в зависимости от степени тяжести черепно-мозговой травмы среди пациентов с ЧМТ без последующего развития ПТЭ

У пациентов с ПТЭ и ГЭ, в клинической картине которых наблюдались частые приступы, по показателям теста запоминания 5 слов выявлялся более выраженный когнитивный дефицит, чем у пациентов со стойкой ремиссией ($p=0,028$ и $p=0,011$ соответственно), как показано на рисунках 25 и 26.

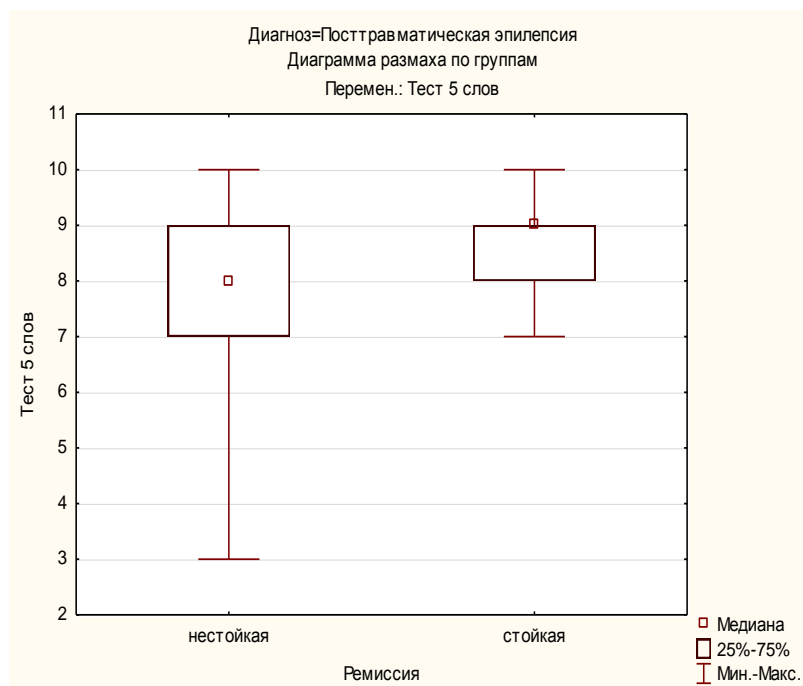


Рисунок 25. Показатели теста запоминания 5 слов в зависимости от контроля над приступами среди пациентов с ПТЭ

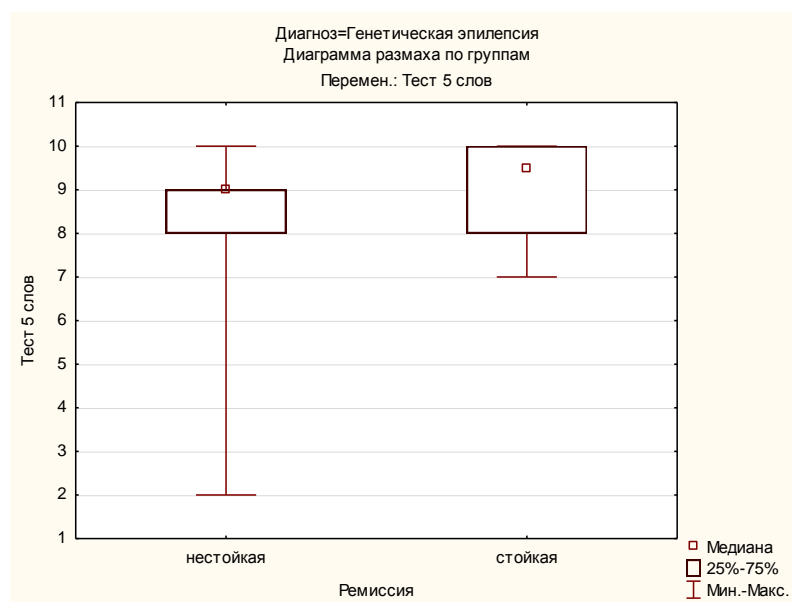


Рисунок 26. Показатели теста запоминания 5 слов в зависимости от контроля над приступами среди пациентов с ГЭ

Нами не получено корреляционной связи между возрастным дебютом ГЭ ($r=0,086$; $p=1,0$) с выраженностью когнитивного дефицита (по показателями теста запоминания 5 слов).

У пациентов с ПТЭ и ГЭ выявлен более низкий суммарный балл по тесту запоминания 5 слов, в клинической картине которых наблюдались билатеральные тонико-клонические приступы, в отличие от пациентов, припадки которых имели фокальное начало ($p=0,04$). При этом достоверных различий по выявленным изменениям между пациентами с ПТЭ ($p=0,461$) и с ГЭ ($p=0,633$) не обнаружено.

При оценке влияния интериктальной эпилептиформной активности на выраженность когнитивных нарушений нами получены следующие результаты. Показатели когнитивного тестирования не зависели от наличия эпилептиформной активности на ЭЭГ в интериктальном периоде в группах пациентов с ПТЭ по шкале MMSE ($p=0,153$), FAB-тесту ($p=0,362$), тесту запоминания 5 слов ($p=0,104$) и среди пациентов с ГЭ: MMSE ($p=1,0$), FAB ($p=1,0$), тест запоминания 5 слов ($p=0,476$).

Прослеживалась зависимость полученных результатов по всем используемым когнитивным тестам от уровня образования. Среди пациентов с ГЭ при наличии высшего образования показатели теста 5 слов ($p=0,017$), FAB теста ($p=0,002$) и MMSE ($p=0,001$) оказались достоверно выше в отличие от показателей данных тестов среди пациентов со средним образованием. Среди пациентов с ПТЭ и пациентов с ЧМТ без развития эпилепсии по показателям теста запоминания 5 слов не обнаружено отличий.

Таким образом, у большей части пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией выявлялись легкие и умеренные когнитивные нарушения. При этом отмечено, что среди пациентов с ГЭ при успешно проводимой антиэпилептической терапии с достижением стойкой ремиссии когнитивные показатели были выше в отличие от пациентов с ПТЭ при тех же условиях. По полученным результатам теста запоминания 5 слов у пациентов с ГЭ отмечается менее выраженный когнитивный дефицит, чем у пациентов с ПТЭ. Когнитивные показатели в обеих группах оказались ниже по сравнению с контролем. Снижение когнитивных функций у пациентов с

эпилепсией зависит от частоты и типа припадков (в особенности билатеральные приступы), а также длительности заболевания. Возможно, что негативное влияние на когнитивные функции при ПТЭ связаны с патоморфологическими изменениями вещества головного мозга. В случае пациентов с ГЭ нельзя исключить влияние генетических и нейрофизиологических факторов [21].

3.2.2. Эмоциональный статус пациентов изучаемых групп

При изучении эмоционального статуса обращает на себя внимание значение медианы балльной оценки по тесту Спилбергера-Ханина, соответствующее высокому уровню реактивной и личностной тревожности в группе больных ПТЭ и ГЭ, а также среднему уровню в группе больных, имеющих в анамнезе ЧМТ без развития эпилепсии (таблица 10).

Таблица 10. Показатели эмоционального статуса в исследуемых группах

Группа	Реактивная тревожность (баллы)	Личностная тревожность (баллы)	Шкала тревоги (HADS) (баллы)	Шкала депрессии (HADS) (баллы)
ПТЭ	47 [42;50]*^	48[40;55]*^	6[4;7]	5 [3;8]
ГЭ	46 [40;50]*^	50,5[44;56]*^	5[4;8]	5 [3;8]
ЧМТ	43,5[38;47]	44,5[36;52]	5 [3;8]	4 [2; 7]
Контрольная группа	39,5[33,5;46,5]	39,5[35,5;50,5]	5[3;8]	3 [2;5]

*- Статистическая значимость различий с контрольной группой

^- Статистическая значимость различий с пациентами после ЧМТ, без формирования эпилепсии

Однако достоверной разницы по данным показателям эмоционального функционирования между генетической и посттравматической эпилепсией не выявлено ($p=0,724$). При оценке уровня тревоги и депрессии по шкале HADS, показатели которой оценивались как низкие, не соответствующие

клинически проявленной тревоге или депрессии, статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p>0,05$).

При проведении сравнительного анализа (рисунок 27, таблица 10) установлено, что у пациентов с ПТЭ уровень регистрируемой реактивной тревожности выше, чем у пациентов с ЧМТ без развития эпилепсии ($p=0,009$) и в контрольной группе ($p=0,0003$). У пациентов с генетической эпилепсией уровень реактивной тревожности оказался выше, чем у пациентов с ЧМТ без эпилепсии ($p=0,04$) и здоровых лиц ($p=0,001$). При этом достоверных различий по показателям реактивной тревожности между группами пациентов с перенесенной ЧМТ без эпилепсии и здоровыми лицами не получено ($p=0,117$).

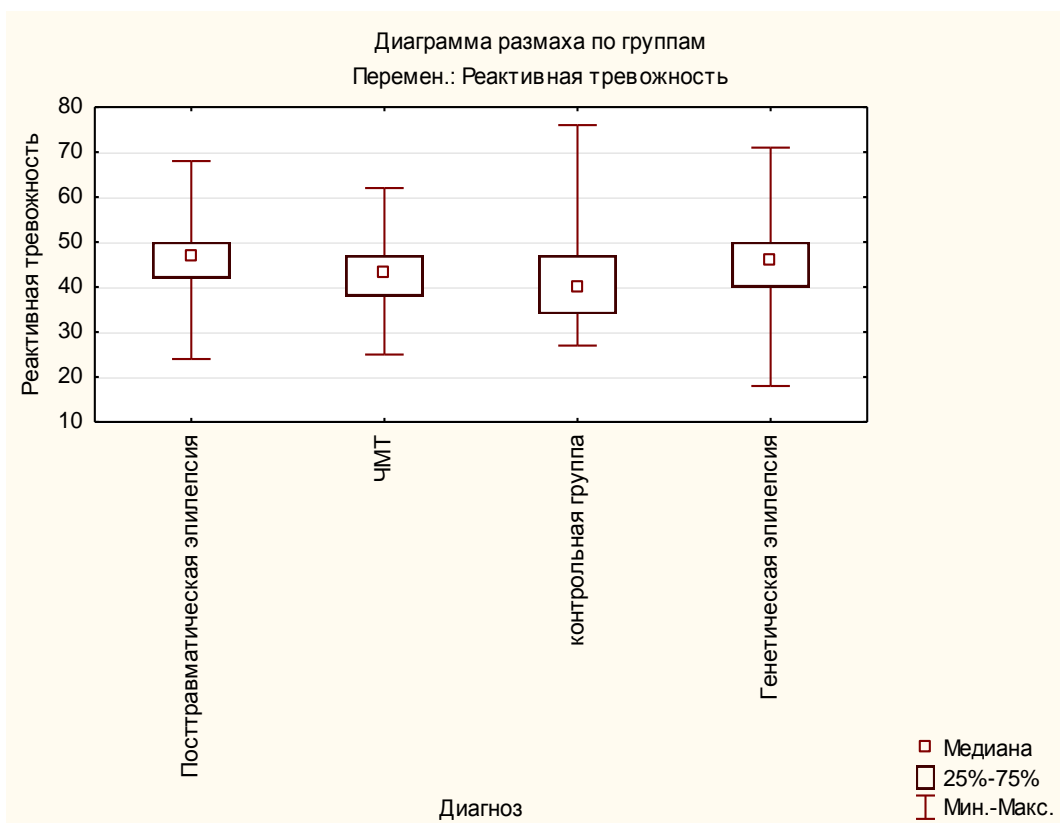


Рисунок 27. Сравнительный анализ реактивной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина среди пациентов всех групп

При оценке уровня реактивной тревожности в зависимости от типа приступа среди пациентов с ПТЭ и ГЭ не обнаружено достоверной разницы ($p>0,05$). Также не выявлено разницы количественных показателей

реактивной тревожности среди пациентов с ПТЭ и ГЭ в зависимости от манифестации заболевания ($p > 0,05$).

При оценке влияния степени тяжести ЧМТ на показатели реактивной тревожности не обнаружено достоверной разницы показателей в зависимости от степени тяжести полученной ЧМТ (без последующего развития эпилепсии и с развитием ПТЭ, $p > 0,05$).

У пациентов с ГЭ определялся более высокий уровень тревожности при частых эпилептических припадках ($p = 0,016$) в отличие от пациентов с ПТЭ ($p = 0,073$).

Среди пациентов с ПТЭ наблюдался более высокий уровень личностной тревожности при нестойкой ремиссии по припадкам ($p = 0,024$), а у пациентов с ГЭ личностная тревожность не зависела от частоты приступов ($p = 0,06$).

При сравнительном анализе, продемонстрированном на рисунке 28, установлено, что у пациентов с ПТЭ уровень личностной тревожности достоверно не отличался от пациентов с ГЭ ($p = 0,16$) и от пациентов с ЧМТ без развития эпилепсии ($p = 0,089$). Тем не менее, выраженность личностной тревожности у пациентов с ПТЭ оказалась выше по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,004$). Достоверных различий личностной тревожности между группами пациентов с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии и здоровыми лицами не получено ($p = 0,209$).

Нами не выявлено достоверных различий показателей личностной тревожности относительно частоты припадков и типов приступов среди пациентов с ПТЭ ($p = 0,53$) и с ГЭ ($p = 1,0$).

Также не получено достоверной разницы количественных показателей личностной тревожности в зависимости от тяжести полученной в анамнезе ЧМТ в группах пациентов с ПТЭ и с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии ($p > 0,05$).

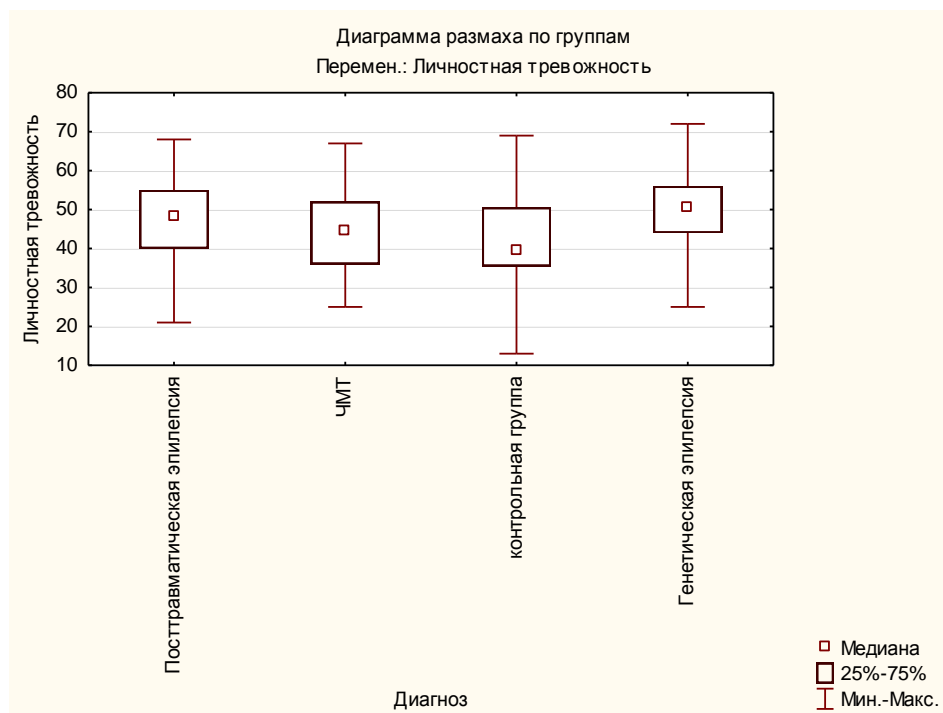


Рисунок 28. Сравнительная оценка личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина среди пациентов исследуемых групп

Результаты тестирования показали, что балльная оценка по субшкале депрессии (HADS) оказалась достоверно выше у пациентов с ПТЭ, которая сформировалась в более короткий срок после перенесенной ЧМТ ($p=0,023$). Среди пациентов с ГЭ не выявлено достоверной разницы показателей госпитальной шкалы тревоги и депрессии в зависимости от возрастных показателей манифестации заболевания ($p=1,0$).

Позитивное воздействие на уровень депрессии оказывало отсутствие приступов среди пациентов с ПТЭ (рисунок 29); наблюдались более выраженные депрессивные расстройства у обследуемых при отсутствии контроля над припадками ($p=0,032$).

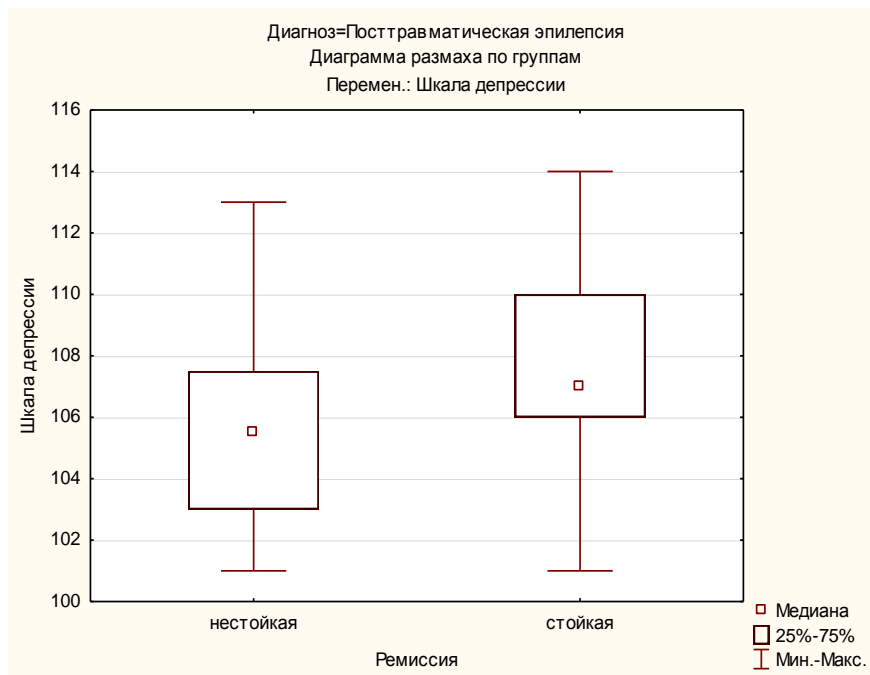


Рисунок 29. Сравнительная характеристика выраженности депрессии по шкале HADS в зависимости от степени контроля над припадками

В группе пациентов с ГЭ выявлены более выраженные тревожные расстройства при высокой частоте эпилептических припадков ($p=0,03$) (рисунок 30).

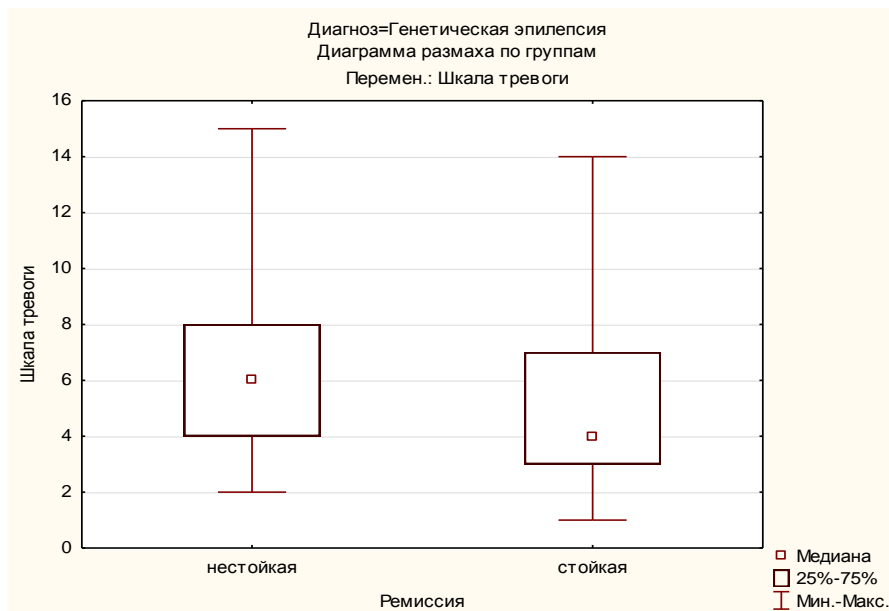


Рисунок 30. Сравнительная характеристика выраженности тревоги по шкале HADS в зависимости от степени контроля над припадками

Прием ПЭП не оказывал влияния на уровень тревожных и депрессивных расстройств среди пациентов с ПТЭ ($p=0,59$) и ($p=0,64$). У пациентов с ГЭ, не принимающих ПЭП, наблюдался более высокий уровень тревожности ($p=0,04$).

Более выраженные показатели тревожности по тесту HADS констатированы у пациентов с ГЭ, имеющих высшее образование ($p=0,02$). При этом не обнаружено достоверной разницы показателей тревожности по шкале Спилбергера-Ханина и депрессии по шкале HADS ($p>0,05$) в зависимости от уровня образования. В группах пациентов с ЧМТ с формированием ПТЭ и без таковой, а также в контрольной группе достоверных различий по полученным баллам психометрического тестирования и наличием образования не установлено. Возможно, что данные эмоциональные нарушения связаны со стигматизацией пациентов в обществе.

Далее нами проанализирована зависимость всех эмоциональных и когнитивных показателей между собой, результаты которой представлены в таблицах 11-13 (жирным шрифтом обозначены статистически значимые показатели).

При оценке взаимного влияния показателей когнитивных и эмоциональных шкал среди у пациентов с ЧМТ без последующего развития эпилепсии выявлена обратная корреляционная связь когнитивной дисфункции (по шкале MMSE) с выраженностью реактивной тревожности (по тесту Спилбергера-Ханина) и субшкалы тревоги по тесту HADS (таблица 11).

В группе пациентов с ПТЭ выявлена обратная корреляционная связь лобной дисфункции (по шкале FAB) с выраженностью реактивной и личностной тревоги по тесту Спилбергера-Ханина (таблица 12).

Таблица 11. Корреляционные связи эмоциональных и когнитивных шкал в группе пациентов с перенесенной ЧМТ без последующего формирования эпилепсии.

Переменные	Реактивная тревожность (Тест Спилбергера-Ханина)	Личностная тревожность (Тест Спилбаргера-Ханина)	Субшкала Тревоги (HADS)	Субшкала Депрессии (HADS)
MMSE	- 0,293	-0,179	- 0,245	-0,06
FAB	-0,169	-0,188	-0,182	-0,02
Тест запоминания 5 слов	-0,107	-0,226	-0,102	-0,006

Таблица 12. Корреляционные связи эмоциональных и когнитивных шкал в группе пациентов с ПТЭ

Переменные	Реактивная тревожность (Тест Спилбергера-Ханина)	Личностная тревожность (Тест Спилбаргера-Ханина)	Субшкала Тревоги (HADS)	Субшкала Депрессии (HADS)
MMSE	- 0,07	-0,125	-0,178	0,09
FAB	-0,272	-0,266	-0,228	0,01
Тест запоминания 5 слов	-0,08	-0,214	-0,228	0,07

У пациентов с ГЭ выявлена обратная корреляционная связь когнитивной дисфункции по всем применяемым шкалам и субшкалы тревоги по тесту HADS (таблица 13). Также установлена обратная корреляционная связь

лобной дисфункции (по шкале FAB) с выраженностью реактивной тревоги (по тесту Спилбергера-Ханина).

Таблица 13. Корреляционные связи эмоциональных и когнитивных шкал в группе пациентов с ГЭ.

Переменные	Реактивная тревожность (Тест Спилбергера-Ханина)	Личностная тревожность (Тест Спилбаргера-Ханина)	Субшкала Тревоги (HADS)	Субшкала Депрессии (HADS)
MMSE	- 0,204	-0,192	-0,274	0,013
FAB	-0,369	-0,190	-0,407	-0,01
Тест запоминания 5 слов	-0,08	-0,217	-0,344	0,101

Таким образом, у большей части пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией выявлялся высокий уровень личностной и реактивной тревожности. При наличии частых эпилептических припадков у пациентов с ГЭ отмечен высокий уровень реактивной тревожности в отличие от пациентов с ПТЭ, у которых выявлен более высокий уровень личностной тревожности. Также у пациентов с ПТЭ зарегистрирован более высокий балл по субшкале депрессии при частых приступах. При этом степень тяжести ЧМТ, тип приступов, сроки манифестации эпилепсии не оказывали влияния на уровень тревоги и депрессии среди всех пациентов. В результате оценки взаимного влияния эмоциональных и когнитивных нарушений среди пациентов с эпилепсией установлена связь между выраженностью личностной и реактивной тревожности, а также когнитивными нарушениями.

Глава 4. Концентрация нейрегулина-1 сыворотки крови у больных посттравматической эпилепсией

Определение количественного содержания нейрегулина-1 сыворотки крови проведено в 93 пробах биоматериала, в том числе у 30 пациентов с ПТЭ, 25 пациентов ГЭ и 28 пациентам с ЧМТ в анамнезе, не имеющих осложнения в виде эпилепсии, а также 10 здоровым лицам.

В результате проведенного иммуноферментного анализа установлено, что уровень нейрегулина-1 сыворотки крови у пациентов с ПТЭ оказался равным 45,0 [39,46; 57,96] пг/мл (таблица 14). Данный показатель превышал количественное содержание изучаемого нейротрофина у пациентов с генетической эпилепсией - 32,06 [25,59; 40,69] пг/мл ($p=0,0002$ по отношению к ПТЭ). У больных с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии концентрация нейрегулина-1 оказалась равной 35,14 [30,8; 41,9] пг/мл ($p=0,0002$ по отношению к ПТЭ, $p=0,003$ по отношению к контролю). Выявлено, что среди пациентов с ГЭ уровень нейрегулина-1 достоверно выше, чем в контрольной группе ($p=0,01$).

Таблица 14. Содержание нейрегулина-1 (пг/мл) в сыворотке крови обследованных

Характеристика	ПТЭ	ЧМТ	ГЭ	Контрольная группа
кол-во обследованных	30	28	25	10
медиана содержания нейрегулина (Me) и интерквартильный диапазон (25 – 75% процентиль)	45,0* [39,46; 57,96]	35,14* [30,8; 41,9]	32,06 * [25,59; 40,69]	28,64 [25,89; 30,3]

*- Статистическая значимость различий с контрольной группой

Таким образом, у пациентов, имеющих ЧМТ в анамнезе (независимо от развития эпилепсии), отмечалось повышенное количественное содержание нейрегулина-1. Более того, пациенты, получившие ЧМТ тяжелой и средней

степени, имели более высокий уровень сывороточного нейрегулина-1 - 40,69 [35,75;48,09] пг/мл и 43,16 [35,76;57,34] пг/мл соответственно (без разницы между собой, $p=0,43$), чем пациенты после легкой ЧМТ- 35,75 [32,06; 40,69] пг/мл ($p=0,03$ и $p=0,122$ соответственно) (рисунок 31).

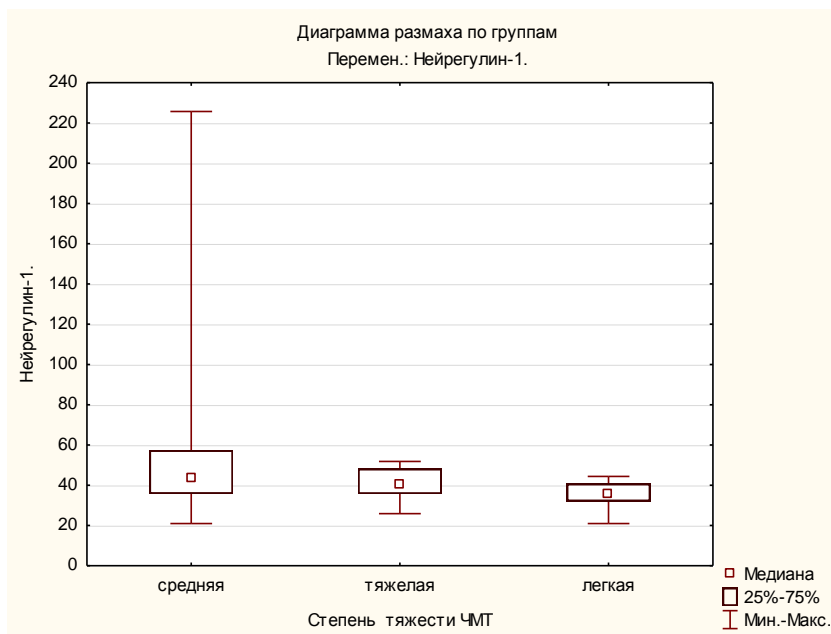


Рисунок 31. Сывороточное содержание нейрегулина-1 в зависимости от степени тяжести полученной ЧМТ в анамнезе

Как отмечено ранее, содержание нейрегулина-1 сыворотки пациентов ПТЭ оказалось выше, чем у больных с генетической эпилепсией. В связи с этим был проведен регрессионный анализ с использованием R-квадрата с целью определения границы количественного содержания изучаемого нейротрофина (нг/мл). В результате установлено, что диапазон значений нейрегулина-1 от 0 до 0,035 нг/мл определялся у пациентов с ГЭ, а значение от 0,035 нг/мл и выше констатировано у больных с ПТЭ.

Нами проанализировано влияние частоты припадков на концентрацию нейрегулина-1 в сыворотке крови. Согласно полученным данным (рисунок 32), установлена обратная корреляционная связь между уровнем нейрегулина-1 и частотой приступов у пациентов с ПТЭ. У пациентов с эпилепсией, проявляющейся частыми приступами, концентрация

нейрегулина-1 была ниже, чем у пациентов с меньшей частотой эпилептических припадков ($r = -0,369$, $p = 0,04$). При этом у пациентов с ГЭ (рисунок 33) корреляционной связи между частотой припадков и концентрацией нейрегулина-1 не получено ($r = -0,0073$, $p = 0,97$).

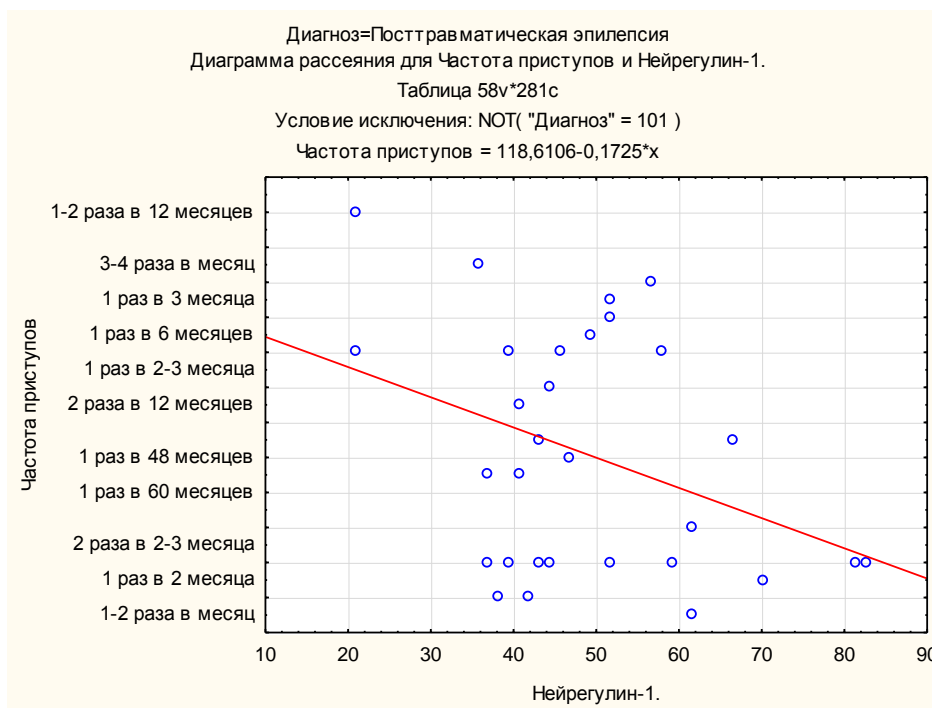


Рисунок 32. Сывороточное содержание нейрегулина-1 в зависимости от частоты эпилептических припадков среди пациентов с ПТЭ

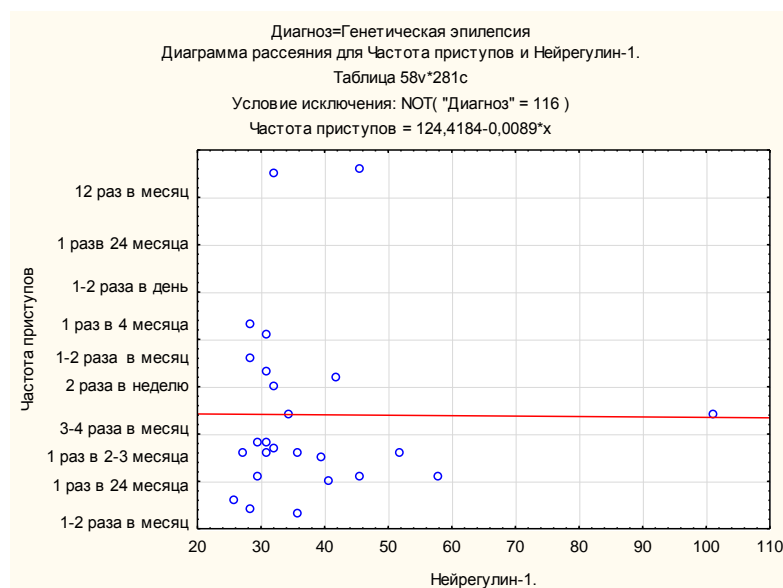


Рисунок 33. Сывороточное содержание нейрегулина-1 в зависимости от частоты эпилептических припадков среди пациентов с ГЭ

Установлено, что суточная отнесенность приступов также взаимосвязана с сывороточным содержанием нейрегулина-1 у пациентов с ГЭ. При разворачивании приступов в утреннее и ночное время уровень нейрегулина-1 был выше ($p=0,002$ и $p=0,02$ соответственно) по сравнению с пациентами без суточного распределения припадков. У больных основной группы достоверной разницы количественного содержания нейрегулина-1 в зависимости от суточного распределения приступов не установлено ($p=0,744$).

Нами не выявлено корреляций между дебютом припадков, типом эпилептических приступов, приемом ПЭП, клинических проявлений, наличием эпилептиформной активности на ЭЭГ и структурных изменений по данным нейровизуализации с уровнем нейрегулина-1 у пациентов ПТЭ и ГЭ ($p>0,05$).

Помимо этого, ни один психометрический показатель по изучаемым когнитивным и эмоциональным шкалам не зависел от количественного содержания изучаемого нейротрофина (таблица 15).

Таблица 15. Корреляционный анализ показателей психометрического тестирования и уровнем нейрегулина-1 в сыворотке крови среди всех обследованных

Диагноз	MMSE	FAB	Тест 5 слов	Реактивная тревожность (тест Спилбергера Ханина)	Личностная тревожность (тест Спилбергера Ханина)	Субшкала Тревоги (HADS)	Субшкала депрессии (HADS)
ПТЭ	$R=0,095$, $p=1,0$,	$R=0,347$, $p=0,888$	$R=0,079$, $p=0,375$	$R=-0,30$, $p=0,266$	$R=-0,269$, $p=1,0$	$R=-0,162$, $p=0,833$	$R=-0,0009$, $p=1,0$
ГЭ	$R=0,097$, $p=0,785$	$R=0,186$, $p=0,533$	$R=-0,047$, $p=0,342$	$R=0,127$, $p=1,0$	$R=0,197$, $p=1,0$	$R=0,052$, $p=0,367$	$R=0,202$, $p=1,0$
ЧМТ	$R=-$	$R=-$	$R=-0,173$,	$R=-0,137$,	$R=-0,133$,	$R=-$	$R=-0,162$,

	0,034, p=0,604	0,147, p=1,0	p=1,0	p=1,0	p=1,0	0,0004, p=0,342	p=1,0
Контроль	R=-0,523, p=1,0	R=-0,523, p=1,0	R=0,291 p=1,0	R=-0,04 P=1,0	R=0,079 P=1,0	R=-0,09 P=1,0	R=0,36 P=1,0

Таким образом, уровень нейрегулина-1 оказался повышенным у лиц, перенесших ЧМТ в большей степени средней и тяжелой степени. Среди пациентов с последующим развитием эпилепсии концентрация нейрегулина-1 оказалась достоверно выше, чем без последующего формирования ПТЭ. Среди пациентов с ГЭ также определялось более высокое содержание нейрегулина-1 в отличие от контрольной группы. В ходе исследования установлена достоверная разница количественного содержания нейрегулина-1 среди пациентов с ПТЭ и ГЭ, что позволяет использовать данный нейротрофин в качестве маркера при дифференциации двух форм заболевания. Среди пациентов с ПТЭ, в клинической картине которых наблюдались частые эпилептические припадки, уровень нейрегулина-1 оказался ниже, чем при достигнутом контроле над приступами. У пациентов с ГЭ наблюдалась более высокая концентрация нейрегулина-1 в сыворотке крови при возникновении припадков в утреннее и ночное время. Взаимосвязи семиологической характеристики приступов, стажа заболевания, проводимой противоэпилептической терапии и наличия патологических изменений по данным инструментальных методов исследования и концентрацией нейрегулина-1 не выявлено. Не обнаружено сопряженности нейрегулина-1 ни с одним показателем психометрического тестирования.

Глава 5. Результаты генетического исследования пациентов с посттравматической эпилепсией

5.1. Анализ распределения вариантов генотипов и частоты аллелей однонуклеотидных полиморфизмов генов rs 1126442 *GRIN1* и rs 1969060 *GRIN2A*

При проведении генотипирования среди всех обследованных нами групп наблюдалось следующее распределение генотипов rs 1126442 гена *GRIN1*.

У пациентов с ПТЭ, ГЭ и у пациентов с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии преобладал гетерозиготный генотип G/A - 46%, 48% и 46% соответственно (таблица 16). В контрольной группе преимущественно встречался гомозиготный генотип G/G - 69%, частота встречаемости гетерозиготного генотипа G/A равнялась 23%, вариантного генотипа A/A - 8%. У пациентов с ПТЭ гомозиготный генотип G/G определялся у 41%, вариантный генотип A/A - в 13% случаев. В группе пациентов с ГЭ частота встречаемости гомозиготного генотипа G/G составила 42%, вариантного - 10%. В группе пациентов с ЧМТ без развития эпилепсии гомозиготный генотип G/G встречался в 34%, вариантный A/A - в 20%.

Таблица 16. Распределение генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* среди всех обследованных

Генотипы	ПТЭ	ГЭ	ЧМТ	Контроль
A/A	13%	10%	20%	8%
G/A	46%	48%	46%	23%
G/G	41%	42%	34%	69%

Анализ распределения генотипов rs 1969060 гена *GRIN2A* показал, что у пациентов с ПТЭ и ГЭ преимущественно встречался гетерозиготный генотип G/A (49% и 82% соответственно), как представлено в таблице 17. В группе пациентов с ЧМТ без развития эпилепсии и контроле преобладал

гомозиготный генотип G/G: 49% и 66% соответственно. У пациентов с ПТЭ гомозиготный генотип G/G встречался у 31%, вариантный генотип A/A - в 20% случаев. Среди пациентов с ГЭ частота встречаемости гомозиготного генотипа G/G составила 10%, вариантного A/A - 8%. В группе пациентов с ЧМТ без развития эпилепсии гетерозиготный генотип отмечался в 37%, вариантный - в 13% случаев. В контрольной группе частота встречаемости гетерозиготного генотипа равнялась 23%, вариантного генотипа A/A- 11%.

Таблица 17. Распределение генотипов rs 1969060 гена *GRIN2A* во всех группах

Генотипы	ПТЭ	ГЭ	ЧМТ	Контроль
A/A	20%	8%	13%	11%
G/A	49%	82%	37%	23%
G/G	31%	10%	49%	66%

При анализе частоты встречаемости аллелей среди пациентов с ПТЭ и ГЭ наблюдалось преобладание аллели G rs1126442 гена *GRIN1* (64% и 66% соответственно) и аллели G rs1969060 гена *GRIN2A* (55% и 51%), что отображено на рисунках 34 и 35.

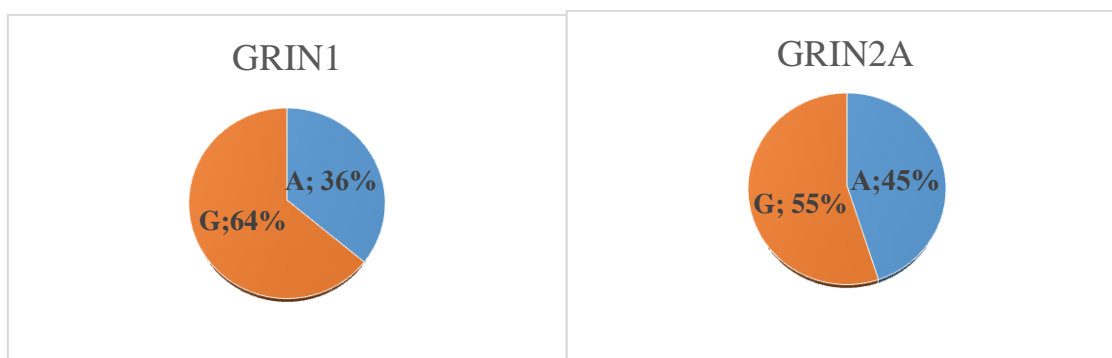


Рисунок 34. Распределение аллелей rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* у пациентов с ПТЭ

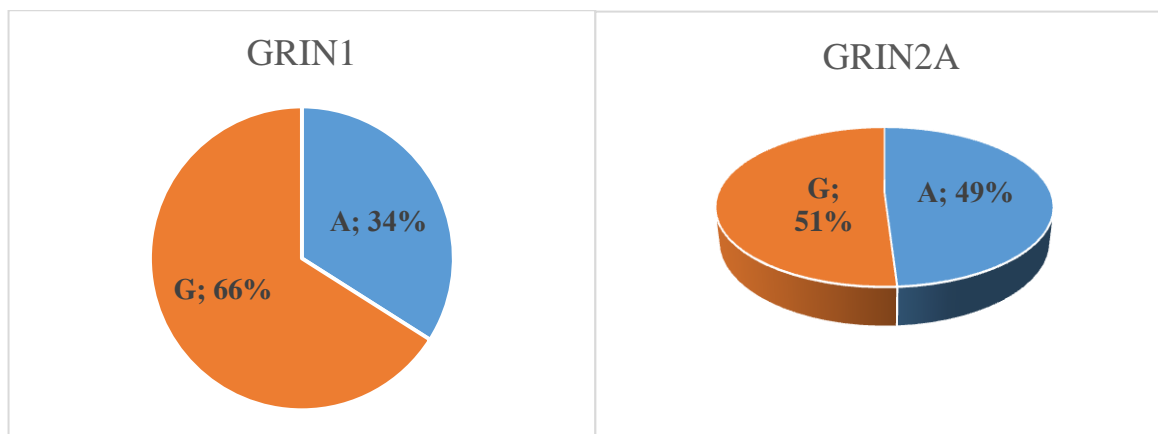


Рисунок 35. Распределение аллелей rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* у пациентов с ГЭ

В когорте пациентов с перенесенной церебральной травмой без развития эпилепсии и в контрольной группе аналогичным образом преобладали аллели G rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A*, но с большим процентным соотношением среди здоровых лиц (рисунки 36 и 37).

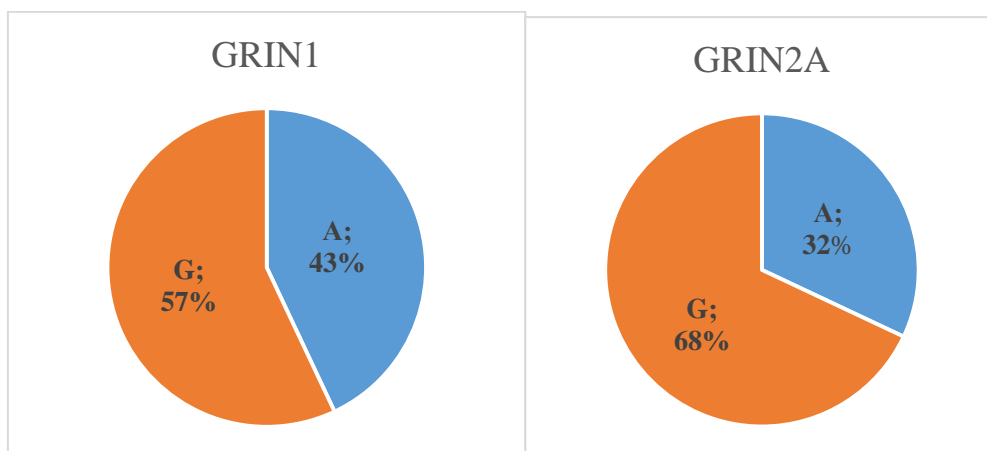


Рисунок 36. Распределение аллелей rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* у пациентов с перенесенной ЧМТ без развития посттравматической эпилепсии

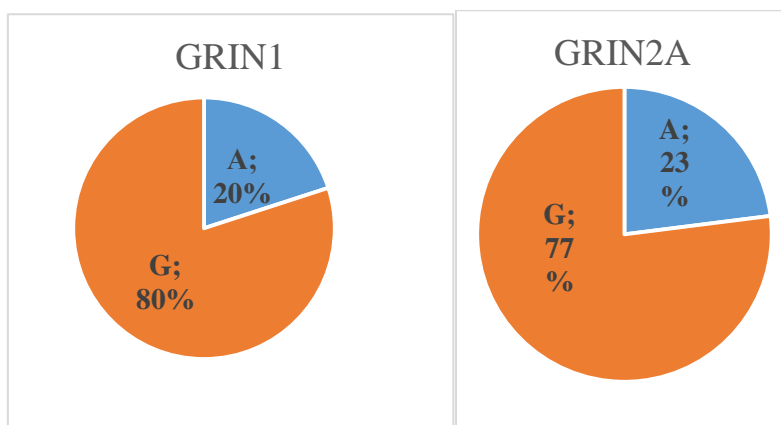


Рисунок 37. Распределение аллелей rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* среди здоровых лиц

Таким образом установлено, что среди пациентов с ПТЭ и ГЭ преобладает гетерозиготный генотип G/A полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A*. У пациентов с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии преобладает гетерозиготный генотип G/A rs 1126442 гена *GRIN1* в отличие от здоровых лиц, у которых преимущественно встречается гомозиготный генотип G/G rs 1126442 гена *GRIN1*. В группе пациентов с ЧМТ без развития эпилепсии и контрольной группе преобладал гомозиготный генотип G/G rs 1969060 гена *GRIN2A*.

Резюмируя вышеизложенное можно сказать, что у всех испытуемых наблюдается преимущественно преобладание аллели G изучаемых полиморфизмов, при этом достоверной разницы преобладания в исследуемых группах не выявлено.

5.2 Ассоциации носительства генотипов полиморфизмов генов *GRIN1* и *GRIN2A* с риском развития посттравматической эпилепсии

В ходе исследования выявлено, что среди пациентов основной группы, страдающих ПТЭ, достоверно чаще встречался гетерозиготный генотип G/A и A/A rs 1126442 гена *GRIN1* по общей (OR = 3,43; 95 % CI: 1,56 – 7,55; p=0,0047), доминантной (OR = 3,24; 95 % CI: 1,57 – 6,68; p=0,0011) и

сверхдоминантной моделям (OR = 2,90; 95 % CI: 1,36 – 6,22; p=0,0048) наследования (таблица 18).

Таблица 18. Ассоциации носительства генотипов полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* с наличием ПТЭ

Модель наследования	Генотип	Основная группа, ПТЭ	Контрольная группа	OR (95% CI)	P
Общая	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%)	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 %)	56 (91,8 %)	1,00	0,57
	A/A	9 (13%)	5 (8,2%)	1,68 (0,53-5,32)	
Сверх-доминантная	G/G- A/A	37 (3,6%)	47 (77%)	1,00	0,0048*
	G/A	32 (46,4%)	14 (22,9%)	2,90 (1,36-6,22)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

*P<0,05

Помимо этого определено, что в данной группе пациентов достоверно чаще встречался гетерозиготный генотип G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* по сверхдоминантной модели наследования (OR = 3,26; 95 % CI: 1,52 – 6,98; p=0,0017) (таблица 19).

Таблица 19. Ассоциация носительства генотипов полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* с наличием ПТЭ

Модель наследования	Генотип	Основная группа, ПТЭ	Контрольная группа	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	21 (30,4%)	40(65,6%)	1,00	3e-04
	G/A	34 (49,3%)	14 (22, 9%)	4,63 (2,04-10,46)	

	A/A	14 (20,3%)	7 (11,5%)	3,81 (1,33-10,88)	
Доминантная	G/G	21 (30%)	40 (65,6 %)	1,00	1e-04
	G/A-A/A	48 (69,9%)	21 (34,4%)	4,35 (2,09-9,09)	
Рецессивная	G/G-G/A	55 (79,7%)	54 (88,5 %)	1,00	0,17
	A/A	14 (20,3%)	7 (11,5%)	1,96 (0,74-5,24)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	35 (50,7%)	47 (77%)	1,00	0,0017*
	G/A	34 (49,3%)	14 (22,9%)	3,26 (1,52-6,98)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал. *P<0,0001

Установлено, что среди пациентов с генетической эпилепсией преобладал гетерозиготный генотип G/A rs 1126442 гена *GRIN1* по общей (OR = 0,29; 95 % CI: 0,13 – 0,64; p=0,0062) и сверхдоминантной (OR = 0,32; 95 % CI: 0,15 – 0,69; p=0,0027), а также гетерозиготный генотип G/A и гомозиготный генотип A/A по доминантной (OR = 0,33; 95 % CI: 0,16 – 0,68; p=0,002) моделям наследования (таблица 20).

Таблица 20. Ассоциации носительства генотипов полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* с наличием генетической эпилепсии

Модель наследования	Генотип	Пациенты с ГЭ	Контрольная группа	OR (95% CI)	P
Общая	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	0,002*
	G/A-A/A	41 (57,8%)	19 (31,1 %)	0,33 (0,16-0,68)	
Рецессивная	G/G-G/A	64 (90,51%)	56 (91,8%)	1,00	0,74
	A/A	7 (9,9%)	5 (8,2%)	0,82 (0,25-2,72)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	37 (52,1%)	47 (77%)	1,00	0,0027*
	G/A	34 (47,9%)	14 (22,9%)	0,32 (0,15-0,69)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

*P<0,05

При анализе генотипов полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* у больных ГЭ, в отличие от контрольной группы, выявилось преобладание гетерозиготного генотипа G/A (OR = 0,04; 95 % CI: 0,02 – 0,11; p=0,0001) и вариантного генотипа A/A (OR = 0,20; 95 % CI: 0,05 – 0,79; p=0,0001) по общей, доминантной (OR = 0,06; 95 % CI: 0,02 – 0,15; p=0,0001) и гетерозиготного генотипа G/A по сверхдоминантной (OR = 0,07; 95 % CI: 0,03 – 0,16; p=0,0001) моделям наследования (таблица 21).

Таблица 21. Ассоциация носительства генотипов полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* с наличием генетической эпилепсии

Модель наследования	Генотип	Пациенты с ГЭ	Контрольная группа	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	7 (9,9%)	40 (65,6%)	1,00	<0,0001*
	G/A	58 (81,7%)	14 (22,9%)	0,04 (0,02-0,11)	
	A/A	6 (8,4%)	7 (11,5%)	0,20 (0,05-0,79)	
Доминантная	G/G	7 (9,9 %)	40 (65,6%)	1,00	<0,0001*
	G/A-A/A	64 (90,1%)	21 (34,4 %)	0,06 (0,02-0,15)	
Рецессивная	G/G-G/A	65 (91,5%)	54 (88,5%)	1,00	0,56
	A/A	6 (8,4%)	7 (11,5%)	1,40 (0,45-4,43)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	13 (18,3%)	47 (77%)	1,00	<0,0001*
	G/A	58 (81,7%)	14 (22,9%)	0,07 (0,03-0,16)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

*P<0,05

С целью выяснения роли ОНП для прогнозирования риска развития эпилепсии после перенесенной ЧМТ проведен сравнительный анализ между двумя формами эпилепсии. Как представлено в таблице 22, достоверных различий по генотипическим частотам полиморфизма rs1126442 гена *GRIN1* между пациентами с посттравматической и генетической эпилепсией не обнаружено (p>0,05).

Таблица 22. Сравнительный анализ частот генотипов полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* у пациентов с ПТЭ и ГЭ

Модель наследования	Генотип	Пациенты с ГЭ	Пациенты с ПТЭ	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	30 (42,2%)	28 (40,6%)	1,00	0,84
	G/A	34 (47,9%)	32 (46,4%)	1,01 (0,50-2,04)	
	A/A	7 (9,9%)	9 (13%)	1,38 (0,45-4,20)	
Доминантная	G/G	30 (42,2%)	28 (40,6%)	1,00	0,84
	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%)	1,00	0,55
	A/A	7 (9,9%)	9 (13%)	1,37 (0,48-3,91)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	37 (52,1%)	37 (53,6%)	1,00	0,86
	G/A	34 (47,9%)	32 (46,4%)	0,94 (0,48-1,83)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Однако при сравнительном анализе генотипических частот полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* (таблица 23), нами выявлено достоверное преобладание гетерозиготного генотипа G/A (OR= 0,22; 95%CI: 0,10-0,47; p=0,0001) по сверхдоминантной модели наследования, а также преобладание вариантного генотипа A/A и гетерозиготного генотипа G/A (OR = 0,25; 95 % CI: 0,10 – 0,64; p=0,002) по доминантной модели наследования среди пациентов с ГЭ. У пациентов с ПТЭ достоверно чаще встречался вариантный генотип A/A по рецессивной модели наследования (OR = 2,71; 95 % CI: 0,98 – 7,52; p=0,043).

Таблица 23. Сравнительный анализ генотипических частот полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* у пациентов с ГЭ и ПТЭ

Модель наследования	Генотип	Пациенты с ГЭ	Пациенты с ПТЭ	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	7 (9,9%)	21 (30,4%)	1,00	2e-04
	G/A	58 (81,7%)	34 (49,3%)	0,20 (0,08-0,51)	
	A/A	6 (8,4%)	14 (20,3%)	0,78 (0,22-2,81)	

Доминантная	G/G	7 (9,9 %)	21 (30,4%)	1,00	0,002*
	G/A-A/A	64 (90,1%)	48 (69,6%)	0,25 (0,10-0,64)	
Рецессивная	G/G-G/A	65 (91,5%)	55 (79,7%)	1,00	0,043*
	A/A	6 (8,4%)	14 (20,3%)	2,76 (0,99-7,66)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	13 (18,3%)	35 (50,7%)	1,00	<0,0001*
	G/A	58 (81,7%)	34 (49,3%)	0,22 (0,10-0,47)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

*P<0,05

Установлено, что среди пациентов с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии преобладал гетерозиготный генотип G/A (OR = 4,04; 95 % CI: 1,80 – 9,09; p=4e-04) и гомозиготный генотип A/A rs 1126442 гена *GRIN1* (OR = 4,75; 95 % CI: 1,50 – 14,99; p=4e-04) по общей, гетерозиготный генотип G/A и вариантный гомозиготный генотип A/A (OR = 4,23; 95 % CI: 2,02 – 8,87; p=1e-04) по доминантной, и гетерозиготный генотип G/A (OR = 2,89; 95 % CI: 1,34 – 6,22; p=0,0053) по сверхдоминантной моделям наследования по сравнению с контрольной группой (таблица 24).

Таблица 24. Сравнительный анализ генотипических частот полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* среди пациентов с перенесенной ЧМТ и у здоровых лиц

Модель наследования	Генотип	Пациенты с ЧМТ, без развития ПТЭ	Контрольная группа	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	23(34,3%)	42 (68,8%)	1,00	4e-04*
	G/A	31 (46,3%)	14 (22,9%)	4,04 (1,80-9,09)	
	A/A	13 (19,4%)	5 (8,2%)	4,75(1,50-14,99)	
Доминантная	G/G	23 (34,3 %)	42 (68,8%)	1,00	1e-04*
	G/A-A/A	44 (65,7%)	19 (31,1 %)	4,23 (2,02-8,87)	
Рецессивная	G/G-G/A	54(80,6%)	56 (91,8%)	1,00	0,064

	A/A	13 (19,4%)	5 (8,2%)	2,70 (0,90-8,08)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	36 (53,7%)	47 (77%)	1,00	0,0053*
	G/A	31 (46,3%)	14 (22,9%)	2,89 (1,34-6,22)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

*P<0,05

При сравнительном анализе генотипов полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* у больных с перенесенной церебральной травмой без последующего формирования эпилепсии с контрольной группой статистически значимых различий по генетическим частотам не выявлено (p>0,05), (таблица 25).

Таблица 25. Сравнительный анализ генотипических частот полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* среди пациентов с перенесенной ЧМТ и у здоровых лиц

Модель наследования	Генотип	Пациенты с ЧМТ, без развития ПТЭ	Контрольная группа	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	33 (9,9%)	40 (65,6%)	1,00	0,15
	G/A	25 (81,7%)	14 (22,9%)	2,16 (0,97-4,82)	
	A/A	9 (8,4%)	7 (11,5%)	1,56 (0,52-4,64)	
Доминантная	G/G	33 (9,9 %)	40 (65,6%)	1,00	0,062
	G/A-A/A	34 (90,1%)	21 (34,4 %)	1,96 (0,96-4,00)	
Рецессивная	G/G-G/A	58 (91,5%)	54 (88,5%)	1,00	0,74
	A/A	9 (8,4%)	7 (11,5%)	1,20 (0,42-3,44)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	42 (18,3%)	47 (77%)	1,00	0,076
	G/A	25 (81,7%)	14 (22,9%)	2,00 (0,92-4,34)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

*P<0,05

Статистически значимых различий по генетическим частотам полиморфного варианта rs 1126442 гена *GRIN1* между пациентами в группах

с ГЭ и пациентов с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии не выявлено ($p>0,05$) (таблица 26). У пациентов с генетической эпилепсией преобладал гетерозиготный генотип G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* по общей (OR = 0,09; 95 % CI: 0,04 – 0,23; $p<0,0001$), гетерозиготный генотип G/A и вариантный генотип A/A по доминантной (OR = 0,11; 95 % CI: 0,05 – 0,28; $p<0,0001$), и гетерозиготный генотип G/A по сверхдоминантной моделям наследования (OR = 0,13; 95 % CI: 0,06 – 0,29; $p<0,0001$) в отличие от пациентов с перенесенной ЧМТ без последующих осложнений (таблица 27).

Таблица 26. Сравнительный анализ генотипических частот полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* среди пациентов с перенесенной ЧМТ без последующего развития ПТЭ и у пациентов с ГЭ

Модель наследования	Генотип	Пациенты с ГЭ	Пациенты с ЧМТ, без развития ПТЭ	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	30(42,2%)	23 (34,3%)	1,00	0,25
	G/A	34 (47,9%)	31 (46,3%)	1,19 (0,57-2,47)	
	A/A	7 (9,9%)	13 (19,4%)	2,42 (0,83-7,04)	
Доминантная	G/G	30 (42,2 %)	23 (34,3%)	1,00	0,34
	G/A-A/A	41 (57,8%)	44 (65,7%)	1,40 (0,70-2,79)	
Рецессивная	G/G-G/A	64 (90,1%)	54 (80,6%)	1,00	0,11
	A/A	7 (9,9%)	13 (19,4%)	2,20 (0,82-5,91)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	37 (52,1%)	36 (53,7%)	1,00	0,85
	G/A	34 (47,9%)	31 (46,3%)	0,94 (0,48-1,83)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 27. Сравнительный анализ генотипических частот полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* с наличием ГЭ и ЧМТ без развития эпилепсии

Модель наследования	Генотип	Пациенты с ГЭ	Пациенты с ЧМТ, без формирования ПТЭ	OR (95% CI)	P
---------------------	---------	---------------	--------------------------------------	-------------	---

Общая	G/G	7 (9,9%)	33 (49,2%)	1,00	<0,0001*
	G/A	58 (81,7%)	25 (37,3%)	0,09 (0,04-0,23)	
	A/A	6 (8,4%)	9 (13,4%)	0,32 (0,09-1,19)	
Доминантная	G/G	7 (9,9 %)	33 (49,2%)	1,00	<0,0001*
	G/A- A/A	64 (90,1%)	34 (50,8 %)	0,11 (0,05-0,28)	
Рецессивная	G/G- G/A	65 (91,5%)	58 (86,6%)	1,00	0,35
	A/A	6 (8,4%)	9 (13,4%)	1,68 (0,56-5,01)	
Сверх- доминантная	G/G- A/A	13 (18,3%)	42 (62,7%)	1,00	<0,0001*
	G/A	58 (81,7%)	25 (37,3%)	0,13 (0,06-0,29)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

*P<0,05

Статистической разницы между генотипами rs 1126442 гена *GRIN1* в группах пациентов с ПТЭ и ЧМТ без развития эпилепсии (таблица 28) нами не было выявлено (p>0,05).

Таблица 28. Сравнительный анализ генотипических частот полиморфизма rs1126442 гена *GRIN1* среди пациентов после перенесенной ЧМТ и ПТЭ

Модель наследования	Генотип	Пациенты с ЧМТ	Пациенты с ПТЭ	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	23 (34,3%)	28 (41,2%)	1,00	0,43
	G/A	31 (46,3%)	32 (47,1%)	1,18 (0,56-2,47)	
	A/A	13 (19,4%)	8 (11,8%)	1,98 (0,70-5,59)	
Доминантная	G/G	23 (34,3%)	28 (41,2%)	1,00	0,41
	G/A- A/A	44 (65,7%)	40 (58,8%)	1,34 (0,67-2,69)	
Рецессивная	G/G- G/A	54 (80,6%)	60 (88,2%)	1,00	0,22
	A/A	13 (19,4%)	8 (11,8 %)	1,81 (0,70-4,69)	
Сверх- доминантная	G/G- A/A	36 (53,7%)	36 (52,9%)	1,00	0,93
	G/A	31 (46,3%)	32 (47,1%)	0,97 (0,49-1,91)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Определено, что у пациентов с ПТЭ достоверно чаще встречается гетерозиготный генотип G/A и вариантный генотип A/A rs 1969060 гена *GRIN2A* по доминантной (OR = 0,40; 95 % CI: 0,20-0,82; p=0,011) и гетерозиготный генотип G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* по общей моделям наследования (OR = 0,41; 95 % CI: 0,19-0,88; p=0,037) по сравнению с группой пациентов с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии (таблица 29).

Таблица 29. Сравнительный анализ генотипов полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* среди пациентов с перенесенной черепно-мозговой травмой с формированием ПТЭ и без данного осложнения

Модель наследования	Генотип	Пациенты с ЧМТ	Пациенты с ПТЭ	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	33 (49,2%)	19 (27,9%)	1,00	0,037*
	G/A	25 (37,3%)	35 (51,5%)	0,41 (0,19-0,88)	
	A/A	9 (13,4%)	14 (20,6%)	0,37 (0,13-1,02)	
Доминантная	G/G	33 (49,2 %)	19 (27,9%)	1,00	0,011*
	G/A-A/A	34 (50,8%)	49 (72,1%)	0,40 (0,20-0,82)	
Рецессивная	G/G-G/A	58 (86,6%)	54 (79,4%)	1,00	0,27
	A/A	9 (13,4%)	14 (20,6%)	0,60 (0,24-1,50)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	42 (62,7%)	33 (48,5%)	1,00	0,097
	G/A	25 (37,3%)	35 (51,5%)	0,56 (0,28-1,12)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

*P<0,05

При сравнительном анализе генотипических частот полиморфизмов генов *GRIN1* и *GRIN2A* среди пациентов с эпилепсией установлено преобладание гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* по доминантной модели наследования и гетерозиготного генотипа G/A полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* по

сверхдоминантной модели наследования среди пациентов с ГЭ. У пациентов с ПТЭ наблюдалось преобладание вариантного генотипа А/А полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* по рецессивной модели наследования. Статистической разницы между генотипами rs 1126442 гена *GRIN1* в группах пациентов с ПТЭ и ГЭ не выявлено.

На основе полученных результатов предложен способ прогнозирования индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии. Рассчитана частота встречаемости генотипов в популяции, участвующих в развитии заболевания в зависимости от среднего популяционного риска, значение которого известно как 0,52%: средний популяционный риск / процентное соотношение генотипа в общей популяции. Затем рассчитан средний популяционный риск для конкретного генотипа: частота встречаемости генотипа в популяции + средний популяционный риск.

Используя данное значение, проведен расчет индекса индивидуального риска развития (ИИР) заболевания у обследуемых. При значении ИИР более 1,03 достоверно увеличивается вероятность развития эпилепсии. При значении ИИР менее или равном 1,03 риск развития заболевания отсутствует, прогноз благоприятный. Данный расчет индекса индивидуального риска проводился для каждого генотипа. При носительстве гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* и гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs1126442 гена *GRIN1* у пациентов увеличивается риск развития эпилепсии после перенесенной черепно-мозговой травмы (патент на изобретение «Способ прогнозирования индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии» №2019143381 от 30.06.2020г).

5.3. Ассоциации сочетания аллелей генов *GRIN1* и *GRIN2A* с риском развития посттравматической эпилепсии

В проведенном исследовании нами обнаружена ассоциативная связь сочетания аллелей G (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*) (OR=2,88, 95%CI 1,39-5,94, p=0,005); а также сочетание аллелей A (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*) (OR=3,07,

95%CI 1,27-7,43, $p=0,014$) с большим риском развития ПТЭ (Таблица 30). Сочетание аллелей А (*GRIN1*) и G (*GRIN2A*) ассоциировано с меньшим риском развития ПТЭ (OR=2,43, 95%CI 1,15-5,11, $p=0,021$).

Таблица 30. Множественный анализ частоты встречаемости аллелей генов *GRIN1* и *GRIN2A* и его ассоциации с наличием ПТЭ

№	GRIN 1	GRIN 2A	Частота встречаемости общая	Частота встречаемости в группе пациентов с ПТЭ	Частота встречаемости в контрольной группе	OR (95%CI)	P
1	G	G	0,5099	0,664	0,3517	1,0	--
2	G	A	0,2059	0,1393	0,286	2,88(1,39-5,94)	0,005*
3	A	G	0,1439	0,1065	0,199	2,43 (1,15-5,11)	0,021*
4	A	A	0,1407	0,0902	0,1633	3,07 (1,27-7,43)	0,014*

* $P<0,05$

В таблице 31 продемонстрирована ассоциация сочетания аллелей полиморфизмов генов *GRIN1* и *GRIN2A* с риском развития ГЭ. Выявлено влияние сочетания аллелей G (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*) с большим риском развития ГЭ (OR=0,23, 95%CI 0,10-0,52, $p=7e-04$). Сочетание аллелей А (*GRIN1*) и А (*GRIN2A*) ассоциировано с меньшим риском развития генетической эпилепсии (OR=0,15, 95%CI 0,06-0,39, $p=1e-04$).

Таблица 31. Множественный анализ частоты встречаемости аллелей *GRIN1* и *GRIN2A* и его ассоциации с наличием ГЭ

№	GRIN 1	GRIN2 A	Частота встречаемости общая	Частота встречаемости в группе пациентов с ГЭ	Частота встречаемости в контрольной группе	OR (95%CI)	P
---	--------	---------	-----------------------------	---	--	------------	---

1	G	G	0,5187	0,3544	0,664	1,0	--
2	G	A	0,2086	0,3076	0,1393	0,23 (0,10-0,52)	7e-04*
3	A	A	0,1627	0,1854	0,0902	0,15 (0,06-0,39)	1e-04*
4	A	G	0,1101	0,1537	0,1065	0,67 (0,27-1,68)	0,4

*P<0,05

При анализе влияния частоты встречаемости аллелей генов *GRIN1* и *GRIN2A* на клинические проявления эпилепсии ассоциативные связи нами не установлены, $p > 0,05$ (Приложение, таблицы 15-17).

5.4. Ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих субъединицы NMDA- рецепторов, с клиническими проявлениями посттравматической и генетической эпилепсиями

Среди пациентов, страдающих ПТЭ и ГЭ, не установлены ассоциации генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* с типом эпилептических припадков (таблица 32). При проведении сравнительного анализа между этими двумя группами пациентов достоверных различий также не обнаружено ($p=0,33$).

Таблица 32. Ассоциации генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* с типом приступов среди пациентов с ПТЭ и ГЭ

Модель наследования	Генотип	Фокальные + БТКП	БТКП	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	22 (36,7%)	36 (45%)	1,00	0,19
	G/A	32 (53,3%)	34 (42,5%)	2,05 (0,80-5,27)	
	A/A	6 (10%)	10 (12,5%)	0,72 (0,18-2,92)	
Доминантная	G/G	22 (36,7%)	36 (45%)	1,00	0,27
	G/A- A/A	38 (63,3%)	44 (55%)	1,63 (0,68-3,92)	
Рецессивная	G/G-	54 (90%)	70 (87,5%)	1,00	0,3

	G/A				
	A/A	6 (10%)	10 (12,5%)	0,50 (0,13-1,86)	
Сверх-доминантная	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)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 33 демонстрирует тот факт, что среди пациентов, страдающих эпилепсией, носителей гомозиготного генотипа A/A rs 1969060 гена *GRIN2A* по рецессивной (OR =0,16; 95 % CI: 0,05-0,54; p=0,0023) и гетерозиготного генотипа G/A по сверхдоминантной (OR = 3,27; 95 % CI: 1,14-9,39; p=0,02) моделям наследования, достоверно чаще встречаются билатеральные тонико-клонические приступы. При проведении сравнительного анализа между пациентами с ПТЭ и ГЭ достоверных различий не обнаружено (p=0,39).

Таблица 33. Ассоциации генотипов гена rs 1969060 гена *GRIN2A* с типом приступов среди пациентов с ПТЭ и ГЭ

Модель наследования	Генотип	Фокальные + БТКП	БТКП	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	16 (26,7%)	11 (13,8%)	1,00	0,0066
	G/A	38 (63,3%)	55 (68,8%)	1,70 (0,49-5,85)	
	A/A	6 (10%)	14 (17,5%)	0,22(0,05-0,90)	
Доминантная	G/G	16 (26,7%)	11 (13,8%)	1,00	0,86
	G/A-A/A	44 (73,3%)	69 (86,2%)	0,91 (0,31-2,62)	
Рецессивная	G/G-G/A	54 (90%)	66 (82,5%)	1,00	0,0023*
	A/A	6 (10%)	14 (17,5%)	0,16(0,05-0,54)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	22 (36,7%)	25 (31,2%)	1,00	0,02*
	G/A	38 (63,3%)	55 (68,8%)	3,27 (1,14-9,39)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

*P<0,05

При оценке роли наследственной отягощенности в формировании эпилепсии среди пациентов с ПТЭ и ГЭ ассоциативных связей с рассматриваемыми полиморфизмами генов *GRIN1* и *GRIN2A* нами не выявлено ($p=0,37$ и $p=0,99$ соответственно) (таблицы 34 и 35).

Таблица 34. Ассоциации генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* с наследственным фактором среди пациентов с ПТЭ и ГЭ

Модель наследования	Генотип	Наследственность не отягощена	Наследственность отягощена	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	45(40,9%)	13 (43,3%)	1,00	0,49
	G/A	54 (49,1%)	12 (40%)	0,77 (0,32-1,86)	
	A/A	11 (10%)	5 (16,7%)	1,65 (0,48-5,67)	
Доминантная	G/G	45 (40,9 %)	13 (43,3%)	1,00	0,83
	G/A-A/A	65 (59,1%)	17 (56,7%)	0,91 (0,40-2,07)	
Рецессивная	G/G-G/A	99 (90%)	25 (83,3%)	1,00	0,3
	A/A	11 (10%)	5 (16,7%)	1,89 (0,59-5,99)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	56 (50,9%)	18 (60%)	1,00	0,36
	G/A	54 (49,1%)	12 (40%)	0,68 (0,30-1,56)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 35. Ассоциации генотипов rs 1969060 гена *GRIN2A* с наследственной отягощенностью среди пациентов с ПТЭ и ГЭ

Модель наследования	Генотип	Наследственность не отягощена	Наследственность отягощена	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	24 (21,8%)	3 (10%)	1,00	0,28
	G/A	69 (62,7%)	24 (80%)	2,53 (0,67-9,52)	
	A/A	17 (15,4%)	3 (10%)	1,40 (0,25-7,79)	
Доминантная	G/G	24 (21,8 %)	3 (10%)	1,00	0,19
	G/A-	86 (78,2%)	27 (90%)	2,26 (0,61-8,30)	

	A/A				
Рецессивная	G/G-G/A	93 (84,5%)	27 (90%)	1,00	0,55
	A/A	17 (15,4%)	3 (10%)	0,67 (0,18-2,52)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	41 (37,3%)	6 (20%)	1,00	0,12
	G/A	69 (62,7%)	24 (80%)	2,17 (0,78-6,01)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

При выявлении ассоциаций генотипов полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* с переносимостью ПЭП среди пациентов с ПТЭ и ГЭ достоверных зависимостей нами не обнаружено (таблицы 36, 37). При сравнительном анализе генотипических частот между группами пациентов, страдающих эпилепсией, ассоциативные связи с переносимостью ПЭП также не обнаружены ($p>0,05$).

Таблица 36. Ассоциации генотипов гена rs 1126442 *GRIN1* с переносимостью противоэпилептических препаратов среди пациентов с ПТЭ и ГЭ

Модель наследования	Генотип	Плохая переносимость	Хорошая	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	2 (28,6%)	55 (41,7%)	1,00	0,44
	G/A	3 (42,9%)	63 (47,7%)	0,77 (0,12-4,76)	
	A/A	2 (28,6%)	14 (10,6%)	0,26 (0,03-2,03)	
Доминантная	G/G	2 (28,6 %)	55 (41,7%)	1,00	0,49
	G/A-A/A	5 (71,4%)	77 (58,3%)	0,56 (0,11-3,02)	
Рецессивная	G/G-G/A	5 (71,4%)	118 (89,4%)	1,00	0,21
	A/A	2 (28,6%)	14 (10,6%)	0,30 (0,05-1,72)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	4 (51,7%)	69 (52,3%)	1,00	0,8
	G/A	3 (42,9%)	63 (47,7%)	1,21 (0,26-5,64)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 37. Ассоциации генотипов гена rs 1969060 *GRIN2A* с переносимостью противоэпилептических препаратов среди пациентов с ПТЭ и ГЭ

Модель наследования	Генотип	Плохая переносимость	Хорошая переносимость	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	2 (28,6%)	25 (18,9%)	1,00	0,88
	G/A	4 (57,1%)	88 (66,7%)	1,61 (0,25-10,27)	
	A/A	1 (14,3%)	19 (14,4%)	1,51(0,13-17,90)	
Доминантная	G/G	2 (28,6%)	25 (18,9%)	1,00	0,62
	G/A-A/A	5 (71,4%)	107 (81,1%)	1,59 (0,27-9,24)	
Рецессивная	G/G-G/A	6 (85,7%)	113 (85,6%)	1,00	0,93
	A/A	1 (14,3%)	19 (14,4%)	1,10 (0,12-9,94)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	3 (42,9%)	44 (33,3%)	1,00	0,7
	G/A	4 (57,1%)	88 (66,7%)	1,38 (0,27-7,10)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблицы 38 и 39 демонстрируют отсутствие ассоциаций между генотипами полиморфизмов генов rs 1126442 *GRIN1* и rs 1969060 *GRIN2A* с частотой достижения ремиссии. При сравнительном ассоциативном анализе полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1* ($p=0,31$) и rs 1969060 гена *GRIN2A* ($p=0,33$) между группами пациентов с ПТЭ и ГЭ достоверных различий не выявлено.

Таблица 38. Ассоциации генотипов гена rs 1126442 *GRIN1* с ремиссией среди пациентов с ПТЭ и ГЭ

Модель наследования	Генотип	Ремиссия нестойкая	Ремиссия стойкая	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	20 (42,5%)	37 (40,2%)	1,00	0,28

	G/A	19 (40,4%)	47 (51,1%)	1,34 (0,63-2,89)	
	A/A	8 (17%)	8 (8,7%)	0,55 (0,18-1,68)	
Доминантная	G/G	20 (42,5 %)	37 (40,2%)	1,00	0,78
	G/A-A/A	27 (57,5%)	55 (59,8%)	1,11 (0,54-2,26)	
Рецессивная	G/G-G/A	39 (83%)	84 (91,3%)	1,00	0,16
	A/A	8 (17%)	8 (8,7%)	0,47 (0,16-1,34)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	28 (59,6%)	45 (48,9%)	1,00	0,23
	G/A	19 (40,4%)	47 (51,1%)	1,54 (0,75-3,13)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 39. Ассоциации генотипов гена rs 1969060 *GRIN2A* с ремиссией среди пациентов с ПТЭ и ГЭ

Модель наследования	Генотип	Не стойкая ремиссия	Стойкая ремиссия	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	11 (23,4%)	17 (18,5%)	1,00	0,29
	G/A	32 (68,1%)	59 (64,1%)	1,10 (0,44-2,77)	
	A/A	4 (8,5%)	16 (17,4%)	2,57(0,68-9,74)	
Доминантная	G/G	11 (23,4 %)	17 (18,5%)	1,00	0,55
	G/A-A/A	36 (76,6%)	75 (81,5%)	1,32 (0,54-3,20)	
Рецессивная	G/G-G/A	43 (91,5%)	76 (82,6%)	1,00	0,12
	A/A	4 (8,5%)	16 (17,4%)	2,40 (0,74-7,75)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	15 (31,9%)	33 (35,9%)	1,00	0,53
	G/A	32 (68,1%)	59 (64,1%)	0,76 (0,35-1,68)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

В работе проанализирована взаимосвязь между генотипами рассматриваемых генов и наличием интериктальной активности на ЭЭГ, как показано в таблицах 40 и 41. При носительстве гетерозиготного генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* по сверхдоминантной (OR = 2,40; 95 % CI: 1,11-5,20; p=0,024) модели наследования достоверно чаще регистрируется эпилептиформная активность на ЭЭГ (таблица 40). При поиске ассоциаций

генотипов полиморфизмов rs 1969060 гена *GRIN2A* с наличием интериктальной активности среди пациентов с ПТЭ и ГЭ ассоциативные связи нами не установлены (таблица 41). При сравнительном ассоциативном анализе полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1* ($p=0,097$) и rs 1969060 гена *GRIN2A* ($p=0,76$) между группами пациентов с ПТЭ и ГЭ достоверных различий не выявлено.

Таблица 40. Ассоциации генотипов гена rs 1126442 *GRIN1* с наличием интериктальной активности среди пациентов с ПТЭ и ГЭ

Модель наследования	Генотип	Эпиактивности нет	Эпиактивность есть	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	29 (46,8%)	18 (32,7%)	1,00	0,075
	G/A	25 (40,3%)	33 (60%)	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
	G/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	0,32
	A/A	8 (12,9%)	4 (7,3%)	0,53 (0,14-1,92)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	3 (59,7%)	22 (40%)	1,00	0,024*
	G/A	25 (40,3%)	33 (60%)	2,40 (1,11-5,20)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

* $P<0,05$

Таблица 41. Ассоциации генотипов гена rs 1969060 *GRIN2A* с наличием интериктальной активности среди пациентов с ПТЭ и ГЭ

Модель наследования	Генотип	Эпиактивности нет	Эпиактивность есть	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	8 (12,9%)	9 (16,4%)	1,00	0,63
	G/A	41 (66,1%)	39 (70,9%)	0,69 (0,23-2,05)	

	A/A	13 (21%)	7 (12,7%)	0,51 (0,13-2,00)	
Доминантная	G/G	8 (12,9 %)	9 (16,4%)	1,00	0,42
	G/A- A/A	54 (87,1%)	46 (83,6%)	0,64 (0,22-1,88)	
Рецессивная	G/G- G/A	49 (79%)	48 (87,3%)	1,00	0,49
	A/A	13 (21%)	7 (12,7%)	0,69 (0,25-1,97)	
Сверх- доминантная	G/G- A/A	21 (33,9%)	16 (29,1%)	1,00	0,95
	G/A	41 (66,1%)	39 (70,9%)	0,97 (0,42-2,23)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

При оценке роли влияния генотипов на выраженность когнитивных и эмоциональных функций также не выявлено достоверной взаимосвязи генотипов полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* с выраженностью когнитивного дефицита и эмоциональных нарушений среди всех обследуемых ($p>0,05$).

Таким образом, в нашем исследовании выявлена ассоциативная связь гетерозиготного генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* с наличием эпилептиформной активности по данным электроэнцефалографического обследования среди пациентов с генетической и посттравматической эпилепсией без групповых отличий между ними. При носительстве гомозиготного генотипа A/A и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* у пациентов с ПТЭ и ГЭ в клинической картине преобладали билатеральные тонико-клонические припадки без достоверной разницы в обследуемых группах. Возможно, что носительство гомозиготного генотипа A/A и гетерозиготного генотипа G/A rs 196960 гена *GRIN2A* является предиктором развития билатеральных тонико-клонических припадков. Генотипы рассматриваемых полиморфизмов генов не оказывали существенного влияния на выраженность когнитивных и эмоциональных нарушений среди всех пациентов, страдающих посттравматической и генетической эпилепсией (Приложение, таблицы 1-14).

5.5. Ассоциации генотипов полиморфизмов генов NMDA- рецепторного комплекса с нейрегулином-1 сыворотки крови

При поиске ассоциации генотипов полиморфного варианта rs 1126442 гена *GRIN1* с количественным содержанием нейрегулина-1 у пациентов с ПТЭ взаимосвязи не выявлено, что представлено в таблице 42.

Таблица 42. Ассоциация носительства генотипов полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* с количественным содержанием нейрегулина-1 в сыворотке крови среди пациентов с ПТЭ

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение нейрегулина-1	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	13	46,1 (3,34)	0,00	0,21
	G/A	13	53,5 (4,42)	7,40 (-3,57-18,37)	
	A/A	4	40,08 (7,71)	-6,02 (-22,02-9,97)	
Доминантная	G/G	13	46,1 (3,34)	0,00	0,44
	G/A- A/A	17	50,34 (3,98)	4,24 (-6,38-14,86)	
Рецессивная	G/G- G/A	26	49,8 (2,81)	0,00	0,22
	A/A	4	40,08 (7,71)	-9,72 (-24,95- 5,50)	
Сверх-доминантная	G/G- A/A	17	44,68 (3,07)	0,00	0,1
	G/A	13	53,5 (4,42)	8,82 (-1,41-19,04)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

В исследовании выявлена обратная ассоциативная связь гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с количественным содержанием нейрегулина-1 по общей (OR = -17,16; 95 % CI: -29,67- -4,65, p=0,04) и сверхдоминантной (OR = -10,66; 95 % CI: -20,64- -0,68, p=0,046) моделям наследования, а также гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A по доминантной (OR = -15,67; 95 % CI: -27,64- -3,71, p=0,016) модели наследования в группе пациентов с ПТЭ, как продемонстрировано в таблице 43.

Таблица 43. Ассоциация носительства генотипов полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* с количественным содержанием нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с ПТЭ

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение нейрегулина-1	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	6	61,04 (9,8)	0,00	0,04*
	G/A	17	43,88 (2,31)	-17,16 (-29,67- -4,65)	
	A/A	7	48,97 (3,62)	-12,07 (-26,73—2,59)	
Доминантная	G/G	6	61,04 (9,8)	0,00	0,016*
	G/A-A/A	24	45,37 (1,96)	-15,67 (-27,64- -3,71)	
Рецессивная	G/G-G/A	23	48,36 (3,34)	0,00	0,93
	A/A	7	48,97 (3,62)	0,61 (-11,96-13,19)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	13	54,54 (5)	0,00	0,046*
	G/A	17	43,88 (2,31)	-10,66 (-20,64- -0,68)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

*P<0,05

У пациентов с генетической эпилепсией не установлено достоверных ассоциативных связей генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* с количественным содержанием нейрегулина-1 (таблица 44).

Таблица 44. Ассоциация носительства генотипов полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* с количественным содержанием нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с ГЭ

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	OR (95% CI)	Среднее значение нейрегулина-1	P
Общая	G/G	8	0,00	39,3 (4,08)	0,35
	G/A	12	-5,60 (-19,36-8,16)	33,7 (1,73)	

	A/A	5	6,32 (-10,87-23,51)	45,63 (13,92)	
Доминантная	G/G	8	0,00	39,3 (4,08)	0,76
	G/A- A/A	17	-2,10 (-15,33- 11,14)	37,21 (4,19)	
Рецессивная	G/G- G/A	20	0,00	35,94 (1,97)	0,22
	A/A	5	9,68 (-5,27-24,64)	45,63(13,92)	
Сверх- доминантная	G/G- A/A	13	0,00	41,74 (5,62)	0,2
	G/A	12	-8,03 (-19,98-3,91)	33,7 (1,73)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

У пациентов с генетической эпилепсией не обнаружено влияния генотипа rs 1969060 гена *GRIN2A* на количественное содержание нейрегулина-1 в сыворотке крови (таблица 45).

Таблица 45. Ассоциация носительства генотипов полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* с количественным содержанием нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с ГЭ

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение нейрегулина-1	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	1	28,36 (0)	0,00	0,71
	G/A	23	38,65 (3,31)	10,29 (-23,16-40,44)	
	A/A	1	29,59 (0)	1,23 (-42,83-45,29)	
Доминантная	G/G	1	28,36 (0)	0,00	0,54
	G/A- A/A	24	38,28 (3,2)	9,92 (-21,40-41,24)	
Рецессивная	G/G- G/A	24	38,23 (3,2)	0,00	0,59
	A/A	1	29,59 (0)	-8,64 (-40,02-22,75)	
Сверх- доминантная	G/G- A/A	2	28,98 (0,62)	0,00	0,41
	G/A	23	38,65 (3,31)	9,68 (-12,79-32,14)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Как представлено в таблицах 46 и 47, при сравнительном анализе частотного носительства генотипов гена *GRIN1* и *GRIN2A* с уровнем гуморального нейрегулина-1 между двумя формами эпилепсии различной концентрации NRG-1 не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 46. Сравнительный анализ частотного носительства генотипа с нейрегулином-1 гена *GRIN1* среди пациентов с ПТЭ и ГЭ

Гено тип	N	ПТЭ		N	ГЭ	
		Сред. значение NR-1	OR 95% CI		Сред. значение NR-1	OR 95% CI
GG	13	46,1 (3,34)	6,79 (-6,23-19,81)	8	39,3 (4,08)	0,00
GA	13	53,5 (4,42)	14,19 (1,17-27,21)	12	33,7 (1,73)	-5,60 (-18,83-7,62)
AA	4	40,08 (7,71)	0,07 (-16,97-18,51)	5	45,63 (13,92)	6,32 (-10,20-22,84)

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 47. Сравнительный анализ частотного носительства генотипа с нейрегулином-1 гена *GRIN2A* среди пациентов с ПТЭ и ГЭ

Гено тип	N	ПТЭ		N	ГЭ	
		Сред. значение NR-1	OR 95% CI		Сред. значение NR-1	OR 95% CI
GG	6	61,04 (9,8)	32,68 (1,70-63,66)	1	28,36 (-)	0,00
GA	16	44,16 (2,44)	15,80 (-13,77-45,37)	23	38,65(3,31)	10,29 (-19,01-39,60)
AA	8	47,78 (3,35)	19,42 (-11,00-49,85)	1	29,59 (-)	1,23 (-39,34-41,80)

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Среди пациентов после перенесенной ЧМТ с развитием эпилепсии и без нее не установлено влияния полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* на количественное содержание нейрегулина-1 в сыворотке крови ($p > 0,05$) – таблицы 48,49.

Таблица 48. Ассоциация носительства генотипов полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* с количественным содержанием нейрегулина-1 в сыворотке крови среди пациентов после ЧМТ с последующим развитием эпилепсии и без нее

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение нейрегулина-1	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	13	48,56 (5,56)	0,00	0,82
	G/A	31	46,39 (6,21)	-2,65 (-20,71-15,40)	
	A/A	14	42,19 (2,84)	-6,59 (-27,59-14,41)	
Доминантная	G/G	13	48,56 (5,56)	0,00	0,66
	G/A-A/A	45	45,08 (4,35)	-3,89 (-20,95-13,18)	
Рецессивная	G/G-G/A	44	47,03 (4,64)	0,00	0,58
	A/A	14	42,19 (2,84)	-4,72 (-21,31-11,87)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	27	45,26 (3,06)	0,00	0,92
	G/A	31	46,39 (6,21)	0,77 (-13,53-15,07)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 49. Ассоциация носительства генотипов полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* с количественным содержанием нейрегулина-1 в сыворотке крови с наличием ПТЭ и ЧМТ

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение нейрегулина-1	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	22	42,84 (2,33)	0,00	0,55
	G/A	25	45,57 (2,98)	3,22 (-12,63-19,07)	
	A/A	11	52,57 (17,57)	11,28 (-8,97-31,52)	
Доминантная	G/G	22	42,84 (2,33)	0,00	0,46
	G/A-A/A	36	47,71 (5,61)	5,60 (-9,09-20,29)	
Рецессивная	G/G-G/A	47	44,29 (1,92)	0,00	0,31
	A/A	11	52,57 (17,57)	9,53 (- 8,66-27,71)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	33	46,08 (5,93)	0,00	0,94
	G/A	25	45,57 (2,98)	-0,53 (-14,91-13,84)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

При проведении сравнительного анализа частотного носительства генотипов полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* с уровнем содержания нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов, перенесших ЧМТ без развития эпилепсии, ассоциаций также не установлено ($p>0,05$) – таблицы 50, 51.

Таблица 50. Сравнительный ассоциативный анализ носительства генотипов полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* с количественным содержанием нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов после перенесенной ЧМТ

Генотип	n	ПТЭ		n	ЧМТ	
		Сред. значение NR-1	OR 95% CI		Сред. значение NR-1	OR 95% CI
G/G	6	61,04 (9,8)	0,00	7	37,87 (2,25)	-23,17 (-53,26-6,92)
G/A	17	43,88 (2,31)	-17,16 (-42,84-8,52)	14	49,44 (13,71)	-11,60 (-37,99-14,79)
A/A	7	48,97 (3,62)	-12,07 (-42,16-18,02)	7	35,41 (2,58)	-25,63 (-55,72-4,45)

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 51. Сравнительный ассоциативный анализ носительства генотипов полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* с количественным содержанием нейрегулина-1 в сыворотке крови, у пациентов после ЧМТ с развитием эпилепсии и без эпилепсии

Генотип	n	ПТЭ		n	ЧМТ	
		Сред.знач ение NR-1	OR 95% CI		Сред. значение NR-1	OR 95% CI
G G	13	46,1 (3,34)	0,00	9	38,13 (2,46)	-7,97 (-37,18-15,24)
G A	13	53,5 (4,42)	7,40 (-13,59-28,39)	12	36,99 (2,11)	-9,11 (-30,53-12,32)
A/A	4	40,08 (7,71)	-6,02 (-36,63-24,58)	7	59,72 (27,71)	13,62 (-11,47-38,71)

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таким образом, при проведении генетического обследования выявлена ассоциация гетерозиготного генотипа G/A и гомозиготного генотипа A/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с уменьшением количественного содержания нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с посттравматической эпилепсией. При этом взаимосвязи между генотипами rs 1126442 гена *GRIN1* с нейрегулином-1 у пациентов с ПТЭ нами не получено. В группе пациентов с диагностированной генетической эпилепсией ассоциативных связей генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* с изучаемым нейротрофином нами не обнаружено.

Полученные результаты подтверждают сопряженность нейрегулина-1 и субъединичного состав NMDA - рецепторов, тем самым указывая на возможное участие нейрегулина-1 в процессах посттравматического эпилептогенеза.

Заключение

Известно, что ЧМТ встречается в подавляющем большинстве случаев среди лиц молодого и трудоспособного возраста [82]. Одним из тяжелых последствий ЧМТ является посттравматическая эпилепсия [53]. На сегодняшний день обсуждается вероятность генетически обусловленной предрасположенности к формированию посттравматической эпилепсии, однако молекулярно-генетические аспекты посттравматического эпилептогенеза изучены недостаточно. Особого внимания заслуживают вопросы прогнозирования эпилепсии после перенесенной ЧМТ. В настоящее время отсутствует алгоритм ранней диагностики ПТЭ [41], в связи с чем необходим поиск возможных биохимических и генетических маркеров, указывающих на возможное развитие эпилепсии в различные периоды ЧМТ. Обнаружение и использование таких маркеров позволит сократить диагностический поиск и оптимизировать тактику лечения. В результате перенесенной церебральной травмы в ответ на механизмы апоптоза активируются нейропротективные процессы, где важную функцию выполняют нейротрофические факторы, особое значение среди которых имеет белок нейрегулин-1 [68]. По данным литературных источников известно, что NRG-1 регулирует субъединичный состав NMDA-рецепторов, в частности отмечено влияние на фосфолирование NR-2 субъединицы NMDA-рецептора. Также отмечается воздействие NRG-1 на активацию ГАМК – ергической системы, в результате чего отмечается снижение судорожной активности нейронов. Множество исследований доказывают ключевую роль NMDA-рецепторного комплекса в эпилептогенезе [21, 95, 103]. Поэтому особого внимания заслуживает изучение генов и их вариантов, обусловленных однонуклеотидными полиморфизмами, кодирующих субъединицы NMDA-рецепторов. Учитывая влияние NRG-1 на субъединичный состав NMDA-рецепторного комплекса, в частности влияние на фосфолирование NR2-субъединицы, важно изучение взаимовлияния

NRG-1 и NMDA-рецепторов в формировании эпилептогенного очага после перенесенной ЧМТ.

Целью данного исследования явилось изучение роли однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих NR1 и NR2 субъединицы NMDA-рецепторного комплекса, а также нейротрофического фактора нейрегулина-1 в возможном формировании эпилепсии после перенесенной церебральной травмы. Проанализированы ассоциативные связи генетических и биохимических маркеров с риском развития эпилепсии после перенесенной ЧМТ с выраженностью клинических проявлений эпилепсии.

На первом этапе исследования проведена сравнительная клинко-инструментальная характеристика пациентов с ПТЭ и ГЭ, а также пациентов с ЧМТ без последующего развития эпилепсии.

При детальном анализе предъявляемых жалоб выяснилось, что пациенты чаще всего акцентировали внимание на «страхе возникновения приступа». Как известно, многие анксиогенные факторы, такие как непредсказуемость возникновения припадка, социальная стигма, влекущие за собой профессиональные и финансовые трудности, приводят к обострению ощущения тревоги и ухудшают качество жизни пациентов с эпилепсией [6]. При проведении сравнительной клинической характеристики в изучаемых группах установлено, что у пациентов с ПТЭ чаще наблюдались фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические, что указывает на первоначальную активацию определенного участка одного полушария (в отличие от пациентов с ГЭ, у которых, преобладали билатеральные тонико-клонические приступы, характеризующие вовлечение в эпилептогенез обоих полушарий).

У некоторой части пациентов (n=24) с перенесенной ЧМТ в анамнезе в клинической картине наблюдалась очаговая неврологическая симптоматика, зависящая от степени тяжести перенесенной ЧМТ и локализации морфологических посттравматических изменений вещества головного мозга. В основном выявлены нарушения в двигательной сфере, координации и речи.

Примечательно, что среди больных, страдающих ГЭ с длительным стажем заболевания, высокой частотой эпилептических припадков, характеризующихся внезапными падениями с последующей травматизацией, также наблюдался неврологический дефицит, возникший в результате ЧМТ, полученной во время билатерального тонико-клонического припадка.

Нами не обнаружено взаимосвязи наследственной отягощенности в формировании эпилепсии среди всех пациентов с ГЭ и ПТЭ. Данный результат еще раз подтверждает факт наличия мутаций *de novo* [9] и опровергает наследственный характер передачи эпилепсии потомству.

ПТЭ в большинстве случаев дебютировала в первые 18 месяцев после получения ЧМТ, что соответствовало «критическому времени формирования ПТЭ» [42]. У некоторых пациентов данной группы в остром периоде ЧМТ наблюдалась ранняя судорожная реакция, спровоцированная очагом первичного раздражения (субарахноидальное кровоизлияние, вдавленные переломы костей черепа, ушибы и сдавления головного мозга и т.д.). Следует отметить, что для формирования ПТЭ необходим ряд факторов, способствующих изменению заряда клеточных мембран, формированию эпилептогенного очага и подавлению функции антиэпилептической системы. Следовательно, необходима правильная интерпретация пароксизмальных событий в посттравматическом периоде. Чаще всего ПТЭ развивалась в результате тяжелых форм ЧМТ, однако легкая церебральная травма также способствовала формированию эпилепсии, что свидетельствует о наличии неблагоприятного преморбидного фона, а ЧМТ являлась лишь фактором, провоцирующим эпилептогенный процесс.

В большинстве случаев обследуемые пациенты с диагностированной эпилепсией принимали противоэпилептические препараты в виде монотерапии. Основной целью противоэпилептической терапии являлось полное прекращение припадков, т.е. достижение стойкой ремиссии, гарантирующие высокое качество жизни. Выбор ПЭП осуществлялся в зависимости от семиотики припадков. Проводимая антиэпилептическая

терапия принципиально в исследуемых группах не отличалась ($p=1,000$ критерий Манна-Уитни). Препаратами первого выбора среди пациентов с ПТЭ и ГЭ явились карбамазепин (финлепсин) и препараты вальпроевой кислоты. Однако только у 18 пациентов с ПТЭ удалось добиться снижения частоты припадков и лишь у единственного больного с ПТЭ наблюдалась стойкая ремиссия. По данным Л.Р. Зенкова, частота ремиссии при правильно подобранной терапии достигает 60-90%. В связи с тем, что эпилепсия является потенциально курабельным заболеванием, возможно, что низкая частота ремиссии у пациентов связана с ошибкой стартовой терапии, применением нерационально подобранной дозы препаратов, а также отсутствием оказания специализированной эпилептологической помощи [59].

При анализе морфологических изменений вещества головного мозга среди пациентов с ПТЭ (по данным нейровизуализации) выявлялись атрофические, кистозно-глиозные и дистрофические изменения, признаки наружной гидроцефалии, контузионно-геморрагические очаги и т.д. Возможно, что данные изменения играли определенную роль в формировании посттравматического эпилептогенного очага. Однако аналогичные морфологические изменения выявлялись и среди пациентов с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии. Соответственно, имело место предположение о развитии посттравматического эпилептогенного очага только у тех пациентов, которые имели определенную предрасположенность к эпилепсии. Следовательно, в нашем исследовании мы не могли рассматривать ЧМТ в качестве основной причины развития ПТЭ.

Анализируя данные ЭЭГ-обследования следует констатировать, что у половины пациентов с ПТЭ фиксировалась нормальная биоэлектрическая активность мозга ($n=30$). Кроме этого, регистрировались региональная эпилептиформная активность и патологическая медленноволновая активность, соответствующие морфологическим изменениям вещества мозга по данным нейровизуализационной картины.

Известно, что для пациентов с эпилепсией характерны эмоциональные и когнитивные нарушения [84], что подтвердилось и в нашем исследовании. Возможно, что в формировании данных расстройств важную роль играли структурные изменения мозга, полученные в результате черепно-мозговой травмы, частота эпилептических приступов, интериктальная эпилептиформная активность на ЭЭГ, а также побочные эффекты принимаемых ПЭП.

При анализе изучаемых когнитивных шкал выяснилось, что у всех испытуемых наблюдались легкие и умеренные когнитивные нарушения. При анализе когнитивных функций по результатам шкал MMSE и FAB достоверной разницы показателей в группах среди пациентов с ПТЭ и ГЭ не выявлено ($p=0,496$ и $p=0,670$ соответственно). Однако при анализе результатов теста запоминания 5 слов, характеризующего возможности оперативной памяти, когнитивные нарушения оказались более выражены в группе пациентов с ПТЭ в отличие от пациентов с ГЭ и пациентов с ЧМТ без развития эпилепсии. Установлено, что ранний возраст начала ГЭ имел прямую корреляционную связь с выраженностью когнитивного дефицита по показателям MMSE ($r=0,262$, $p=0,017$). Анализируя полученные результаты теста MMSE выявлено, что у пациентов с ГЭ при достижении стойкой ремиссии констатировались достоверно более высокие когнитивные показатели ($p=0,017$), чем у пациентов с частыми неконтролируемыми приступами. Однако контроль над приступами не оказывал влияния на суммарный балл когнитивного тестирования по шкале MMSE среди пациентов основной группы ($p>0,05$). У пациентов с ПТЭ и ГЭ, в клинической картине которых наблюдались частые приступы, по показателям теста запоминания 5 слов выявлялся более выраженный когнитивный дефицит, чем у пациентов со стойкой ремиссией ($p=0,028$ и $p=0,011$ соответственно). Суммарный показатель по FAB-тесту среди пациентов с ПТЭ и ГЭ, в клинической картине которых преобладали билатеральные приступы, отмечались более низкие показателями по FAB

тесту и тесту запоминания 5 слов ($p=0,000000$ и $p=0,04$ соответственно). Однако при сравнении когнитивных показателей между собой достоверных различий не получено ($p>0,05$).

Также в работе проведена оценка роли интериктальной эпилептиформной активности, регистрируемой электроэнцефалографически, на когнитивные функции у пациентов с эпилепсией. По мнению многих ученых, эпилептиформная активность, выявляемая при проведении ЭЭГ, сочетается с более выраженными нарушениями показателей нейропсихологического тестирования [69,136]. Однако в нашем исследовании показатели когнитивного тестирования не зависели от наличия эпилептиформной активности на ЭЭГ в интериктальном периоде в группах пациентов с ПТЭ и ГЭ.

Таким образом, у большей части пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией выявлялись легкие и умеренные когнитивные нарушения. При этом по результатам теста запоминания 5 слов у пациентов с ПТЭ отмечался более выраженный когнитивный дефицит, в отличие от пациентов с ГЭ. Негативное влияние на когнитивные функции оказывали частота, тип припадков, стаж заболевания. Возможно, что выраженность когнитивной дисфункции у пациентов с ПТЭ связана с патоморфологическими изменениями структуры вещества головного мозга.

В изученной нами литературе встречалось множество исследований, посвященных эмоциональным нарушениям пациентов с эпилепсией [6, 30, 154, 179]. При изучении эмоционального статуса в проведенной работе выявлен высокий уровень реактивной и личностной тревожности (по шкале Спилбергера-Ханина) в группах больных ПТЭ и ГЭ. При оценке уровня тревоги и депрессии по шкале HADS, показатели которой оценивались как низкие, не соответствующие клинически проявленной тревоге или депрессии, статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p>0,05$). У пациентов с ПТЭ и ГЭ определялся более высокий уровень реактивной тревожности при наличии частых эпилептических

припадков ($p=0,024$) и ($p=0,016$). При этом не обнаружено статистически достоверных различий показателей личностной тревожности относительно типа приступа и частоты припадков среди пациентов с ПТЭ и ГЭ ($p>0,05$). Также нами не определена взаимосвязь между типом приступа и выраженностью тревоги и депрессии (по шкале HADS) среди пациентов с ПТЭ и ГЭ ($p>0,05$). Определенное воздействие на уровень депрессии оказывали частота приступов у пациентов с ПТЭ, при этом наблюдались более выраженные депрессивные расстройства у обследуемых при отсутствии контроля над припадками ($p=0,032$). Выявлено, что балльная оценка по субшкале депрессии достоверно выше у пациентов с ПТЭ, которая сформировалась в более короткий срок после перенесенной ЧМТ ($p=0,023$). Среди пациентов с ГЭ не выявлено достоверной разницы количественных показателей шкалы тревоги и депрессии в зависимости от возраста манифестации заболевания ($p=1,0$). Установлено, что у пациентов с ГЭ, не принимающих ПЭП, наблюдался более высокий уровень тревожности по шкале HADS ($p=0,04$).

С целью выяснения роли возможных патогенетических механизмов в формировании ПТЭ нами определено количественное содержание нейрегулина-1 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Исследование показало, что пациенты, получившие ЧМТ, имеют более высокий уровень количественного содержания нейрегулина-1 сыворотки крови, что совпадает с данными полученными Конюченко Е.А с соавторами, изучавшими содержание нейрегулина-1 у пациентов с травматическими повреждениями головного мозга [68]. При этом концентрация нейрегулина-1 сыворотки крови у пациентов с ПТЭ оказалась равной 45,0 [39,46; 57,96] пг/мл, что достоверно выше, чем у пациентов без данного вида осложнений (концентрация нейрегулина-1 - 35,14 [30,8; 41,9] пг/мл). Среди всех обследованных, перенесших ЧМТ, концентрация нейрегулина-1 зависела от степени тяжести церебральной травмы. У пациентов с ЧМТ тяжелой и средней степени определен более высокий уровень сывороточного

нейрегулина-1 в отличие от пациентов после перенесенной легкой ЧМТ. Установлено, что уровень нейрегулина-1 достоверно выше у пациентов с ПТЭ, в отличие от пациентов с генетической эпилепсией ($p=0,0002$). Среди пациентов с ГЭ уровень нейрегулина-1 достоверно не отличался от показателей контрольной группы ($p>0,05$).

Полученный результат дает возможность рассматривать нейрегулин-1 не только в качестве нейротрофического фактора, способного подавлять процессы апоптоза, возникающего в ответ на травматическое воздействие, но и как фактора, принимающего определенное участие в процессах посттравматического эпилептогенеза. Стимулируя выработку ГАМК из интернейронов коры головного мозга, нейрегулин-1 способен подавлять повышенную экспрессию NMDA-рецепторов [162, 182], участвующих в процессах гипервозбудимости благодаря активации тирозинкиназного рецептора ErbB4. Соответственно, повышение количественного содержания нейрегулина-1 в сыворотке крови может косвенно указывать на повышенную возбудимость нейронов. В связи с этим данный нейротрофин можно рассматривать в качестве биохимического маркера, указывающего на риск развития эпилепсии после ЧМТ и позволяет использовать его в качестве дифференциально-диагностического критерия ПТЭ и ГЭ (патент на изобретение РФ «Способ дифференциальной диагностики посттравматической и идиопатической эпилепсии» № 2682175 от 15.03.2019г», рационализаторское предложение «Усовершенствование диагностических критериев посттравматической эпилепсии» № 2772 от 09.10.2018г:).

Установлена обратная корреляционная связь между количественным содержанием нейрегулина-1 сыворотки крови и частотой приступов у пациентов с ПТЭ: при наличии частых приступов концентрация нейрегулина-1 была ниже, чем у пациентов с меньшей частотой эпилептических припадков ($p=0,04$). Полученный результат демонстрирует возможное участие нейрегулина-1 в процессах нейропластичности. Частые

эпилептические приступы запускают процесс аксонального спраутинга, в результате которого образуются новые синапсы, содержащие глутаматные рецепторы, облегчающие генерацию эпилептической активности; при этом синапсы, содержащие ГАМК- рецепторы, обладают меньшей пластичностью. В условиях повышенной судорожной активности мозга ГАМК-ергические синапсы погибают без возможности восстановления [44]. Тем самым новые связи продуцируют избыточное возбуждение и снижают порог судорожной активности.

Среди пациентов с ПТЭ и ГЭ уровень нейрегулина-1 не зависел от типа приступов, дебюта заболевания, приема ПЭП и от полученных результатов психометрического тестирования.

Следующим этапом исследования явилось выявление генетической предрасположенности к формированию ПТЭ. В связи с доказанной ролью NMDA-рецепторного комплекса в эпилептогенезе, нами произведен анализ полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A*, кодирующих NR1 и NR2 субъединицы NMDA- рецептора.

Анализируя данные распределения генотипов, установлено одинаковое распределение генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* в группах пациентов с ПТЭ и ГЭ. У пациентов с ПТЭ и ГЭ преобладал гетерозиготный генотип G/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготный генотип G/A rs 1969060 гена *GRIN2A*. У пациентов с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии выявлено преобладание гетерозиготного генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гомозиготного генотипа G/G rs 1969060 гена *GRIN2A*. В контрольной группе установлено преобладание гомозиготного генотипа G/G rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A*.

Нами не выявлено достоверных различий распределения аллелей среди всех обследуемых, принявших участие в исследовании. У всей когорты испытуемых преобладала аллель G rs 1126442 гена *GRIN1* и аллель G rs 1969060 гена *GRIN2A*.

При поиске ассоциаций носительства генотипов полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* с риском развития посттравматической эпилепсии выявлена связь гетерозиготного генотипа G/A и вариантного A/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с риском развития ПТЭ. У пациентов с генетической эпилепсией преобладал гетерозиготный генотип G/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготный генотип G/A и вариантный генотип A/A полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A*.

С целью поиска генетической составляющей ПТЭ нами проведен сравнительный анализ распределения генотипических частот полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* между двумя формами эпилепсии. В результате выяснилось, что у пациентов с ПТЭ наблюдалось преобладание вариантного генотипа A/A по рецессивной модели наследования (OR = 2,71; 95 % CI: 0,98 – 7,52; p=0,043), в отличие от пациентов с ГЭ, у которых преимущественно встречался гетерозиготный генотип G/A (OR= 0,22; 95%CI: 0,10-0,47; p=0,0001) по сверхдоминантной модели наследования, а также гетерозиготный генотип G/A и вариантный генотип A/A (OR = 0,25; 95 % CI: 0,10 – 0,64; p=0,002) по доминантной модели наследования.

При сравнении генотипических частот полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* у пациентов с ПТЭ и перенесенной ЧМТ без последующего формирования эпилепсии выявлено, что у пациентов с ПТЭ достоверно чаще встречается гетерозиготный генотип G/A и вариантный генотип A/A rs 1969060 гена *GRIN2A* по доминантной (OR = 0,40; 95 % CI: 0,20-0,82; p=0,011) и гетерозиготный генотип G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* по общей моделям наследования (OR = 0,41; 95 % CI: 0,19-0,88; p=0,037) в сравнении с группой пациентов с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии. Достоверных различий по полиморфизму rs 1126442 гена *GRIN1* между всеми испытуемыми нами не обнаружено (p>0,05).

Опираясь на полученные данные можно предположить, что среди пациентов - носителей гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа

A/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* в результате перенесенной ЧМТ (независимо от ее тяжести) увеличивается риск развития ПТЭ (патент на изобретение «Способ прогнозирования индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии» №2019143381 от 30.06.2020 г).

Сочетание аллелей G (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*), а также сочетание аллелей A (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*) ассоциировано с большим риском развития ПТЭ. Сочетание аллелей G (rs1126442 *GRIN1*) и A (rs 1969060 *GRIN2A*) ассоциировано с риском развития ГЭ.

При анализе влияния частоты встречаемости генотипов на клинические проявления и выраженность когнитивно-эмоциональных нарушений среди пациентов с эпилепсией установлено, что при носительстве гомозиготного генотипа A/A и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* у пациентов с ПТЭ и ГЭ в клинической картине преобладали билатеральные тонико-клонические припадки (без достоверной разницы в обследуемых группах). Изучаемые полиморфизмы генов *GRIN1* и *GRIN2A* не влияли на выраженность когнитивно-эмоциональных нарушений у пациентов с ПТЭ и ГЭ. Также выявлена ассоциативная связь гетерозиготного генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* с наличием интериктальной эпилептиформной активности по данным электроэнцефалографического обследования среди пациентов с генетической и посттравматической эпилепсией, без достоверной разницы в группах.

Учитывая функциональную сопряженность NRG-1 и субъединичного состава NMDA рецепторов [160], нами проведен поиск ассоциаций генотипов полиморфизмов генов *GRIN1* и *GRIN2A* с количественным содержанием нейрегулина-1 в сыворотке крови.

В группе пациентов с ПТЭ обнаружена обратная ассоциативная связь носительства гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с количественным содержанием нейрегулина-1. Носительство гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs

1969060 гена *GRIN2A* ассоциировано не только с риском развития ПТЭ, но и с меньшей выработкой нейрегулина-1, столь необходимого для подавления процессов посттравматического эпилептогенеза (в частности снижения повышенной экспрессии NMDA- рецепторов и активации ГАМК-ергической системы), а также участия в процессах нейропластичности.

При этом взаимосвязи между генотипами rs 1126442 гена *GRIN1* с нейрегулином-1 у пациентов с ПТЭ нами не получено. Примечательно, что у пациентов с генетической эпилепсией, а также с перенесенной ЧМТ без последующего развития эпилепсии не обнаружены взаимосвязи генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* с количественным содержанием нейрегулина-1 в сыворотке крови.

Полученные результаты доказывают роль нейрегулина-1 не только как нейротрофического фактора, концентрация которого увеличивается в ответ на травматическое воздействие, но и подтверждают сопряженность нейрегулина-1 и субъединичного состав NMDA - рецепторов, тем самым выступая в качестве маркера, указывающего на возможность данной точечной мутации (rs 1969060 гена *GRIN2A*) кодировать сниженное количество нейротрофина. На наш взгляд, предполагаемая возможность участия нейрегулина-1 в процессах эпилептогенеза позволяет рассматривать новые возможности таргетной терапии и профилактики ПТЭ, так как экспериментально на животных был доказан противосудорожный эффект при введении экзогенного нейрегулина-1 [96].

Таким образом, опираясь на полученные данные проведенного исследования предполагается, что полиморфизмы гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* определяют предрасположенность к развитию эпилепсии, а черепно-мозговая травма является лишь катализатором, провоцирующим развитие посттравматической эпилепсии. Носительство гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1969060 гена *GRIN2A* предопределяет недостаточную выработку

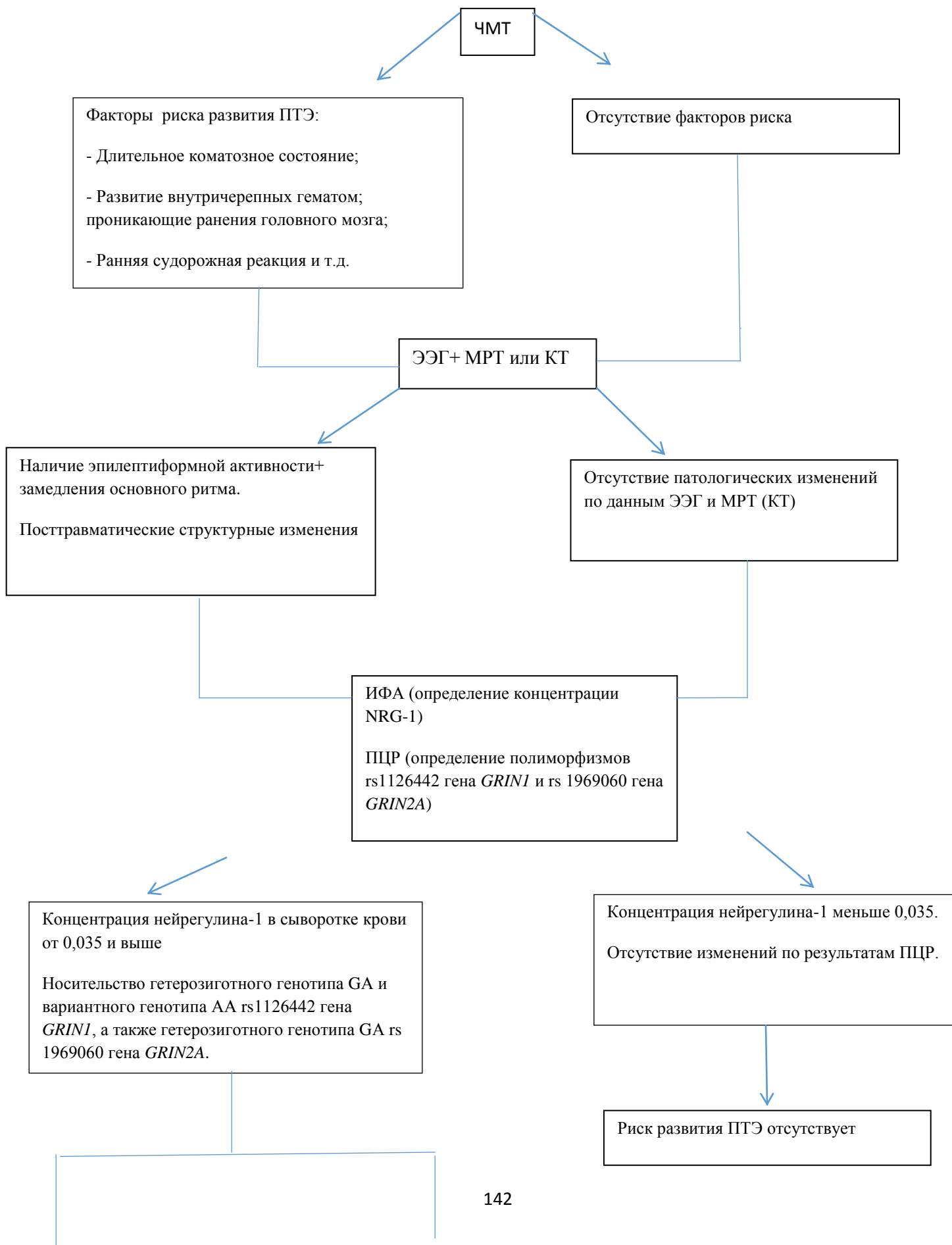
нейрегулина-1, который необходим для подавления процессов посттравматического эпилептогенеза.

В заключение предлагаем алгоритм ранней диагностики ПТЭ (рисунок 38) и дифференциальной диагностики посттравматической и генетической эпилепсии (таблица 52).

Таблица 52. Дифференциальная диагностика посттравматической и генетической эпилепсии

Признаки	ПТЭ	ГЭ
Наличие ЧМТ	Обязательно	Не исключается
Тяжесть ЧМТ	Любая (чаще средней степени тяжести и тяжелая)	Любая
Дебют заболевания	Чаще первые 18 месяцев после ЧМТ	В любом возрасте (преимущественно подростковый и детский)
Семиологическая характеристика припадка	Чаще фокальные, с переходом в билатеральные тонико-клонические, реже БТКП	Чаще изолированные БТКП, реже фокальные с переходом в БТКП.
Суточная зависимость припадка	Нет	Есть
ЭЭГ паттерны	Регистрация фокального эпилептогенного очага. Продолженное или периодическое региональное или диффузное тета и дельта замедления.	Основной ритм не изменен, чаще регистрируется диффузная эпилептиформная активность.
Нейровизуализация	Структурные посттравматические изменения вещества мозга.	Не исключаются структурные изменения вещества мозга.

Нейрегулин-1	Более 0,035 нг/мл	От 0 до 0,035 нг/мл
Генотипы rs 1126442 <i>GRIN1</i>	Гетерозиготный генотип GA и вариантный генотип AA	Гетерозиготный генотип GA
Генотипы rs 1969060 <i>GRIN2A</i>	Гетерозиготный генотип GA	Гетерозиготный генотип GA и вариантный генотип AA
Ассоциация генотипов rs 1969060 <i>GRIN2A</i> с нейрегулином-1	Обратная ассоциация генотипов GA и AA гена <i>GRIN2A</i> с нейрегулином-1.	Ассоциаций генотипов гена <i>GRIN2A</i> с нейрегулином-1 не обнаружено.
Ассоциация генотипов rs 1126442 <i>GRIN1</i> с нейрегулином-1	Ассоциаций генотипов гена <i>GRIN1</i> с нейрегулином-1 не обнаружено.	Ассоциаций генотипов гена <i>GRIN1</i> с нейрегулином-1 не обнаружено.
Тип наследования	Рецессивный тип	Доминантный и сверхдоминантный тип



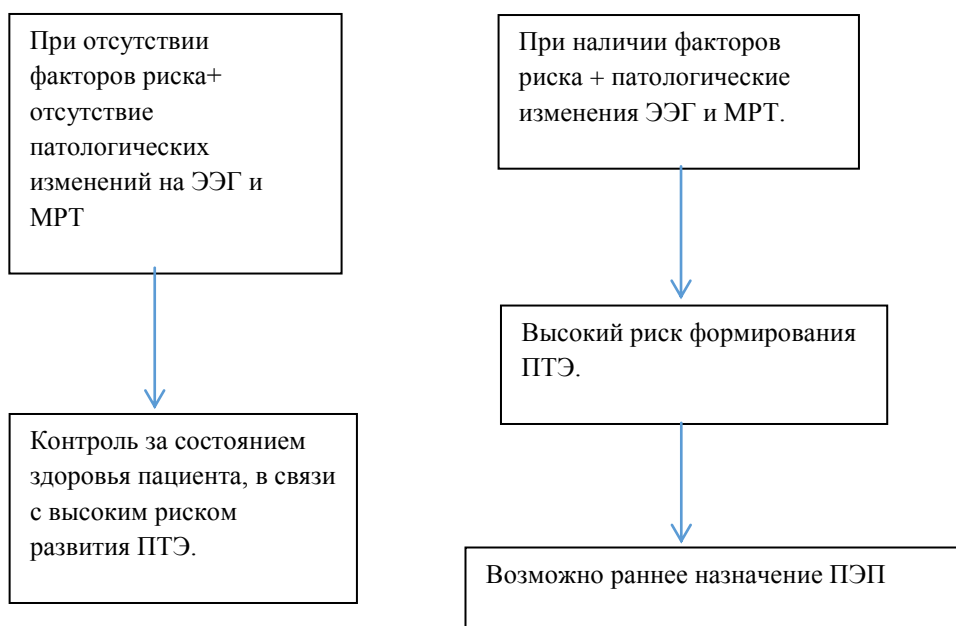


Рисунок 38. Алгоритм диагностики возможного развития ПТЭ

Выводы

1. Посттравматическая эпилепсия клинически чаще проявляется в виде локализованных приступов с переходом во вторичные билатеральные тонико-клонические. Выявляемые когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с эпилепсией зависят от частоты и типа припадков, рациональности антиэпилептической терапии, длительности заболевания.
2. Электроэнцефалографическая картина у пациентов с посттравматической эпилепсией характеризуется дезорганизацией основного ритма, эпилептиформной активностью в виде комплексов острая-медленная волна, пик-волна, а также региональных замедлений в тета и дельта диапазонах.
3. С риском развития посттравматической эпилепсии ассоциированы: гетерозиготный генотип G/A и A/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготный генотип G/A rs 1969060 гена *GRIN2A*; сочетание аллелей G (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*); аллелей A (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*), а также аллелей A (*GRIN1*) и G (*GRIN2A*). При носительстве гетерозиготного генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготного генотипа G/A, и вариантного генотипа A/A полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* увеличивается риск развития генетической эпилепсии.
4. Для пациентов с посттравматической эпилепсией характерен рецессивный тип наследования гена *GRIN2A*, в отличие от генетической эпилепсии с доминантным и сверхдоминантным типами.
5. У пациентов с посттравматической эпилепсией определяется повышенный уровень нейрегулина-1 сыворотки крови, превышающий количественное содержание изучаемого нейротрофина у пациентов с генетической эпилепсией, в связи с чем определение его уровня можно использовать в качестве объективного дифференциального диагностического критерия.
6. У пациентов с посттравматической эпилепсией выявлена обратная ассоциативная взаимосвязь гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с количественным содержанием нейрегулина-1.

Практические рекомендации

1. Пациентам после полученной черепно-мозговой травмы показано проведение генетического исследования с целью определения индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии в раннем периоде ЧМТ с целью определения дальнейшей тактики лечения.
2. Генотипирование по однонуклеотидным полиморфизмам rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* и определение сывороточного нейрегулина-1 рекомендуется использовать в качестве дифференциально-диагностического критерия между посттравматической и генетической формами эпилепсии.
3. Предложенный алгоритм диагностики посттравматической эпилепсии рекомендуется использовать для определения нозологической принадлежности при наличии впервые возникшего эпилептического припадка после перенесенной черепно-мозговой травмы любой степени тяжести.

Список сокращений

- BDNF- (Brain-derived neurotrophic factor)- нейротрофический фактор
- CREB (cAMP response element binding protein — цАМФ) - зависимый транскрипционный фактор
- DAPK- специфическая протеинкиназа
- EGF - эпидермальный фактор роста
- ErbB4- тирозинкиназный рецептор
- FAB- (Frontal Assessment Batter)- Батарея лобной дисфункции
- GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor) – глиальный нейротрофический фактор
- GRIN1*- Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 1
- GRIN2A*- Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A
- HADS- (Hospital Anxiety and Depression Scale)- Госпитальная шала тревоги и депрессии
- HCE- нейронспецифическая енолаза
- MMSE- (Mini-Mental State Examination)- Краткая шкала оценки психического статуса
- NMDA - N-метил-D-аспартат
- NRG – 1- нейрегулин- 1
- OR – odds ratio, отношение шансов
- rs- обозначение полиморфизмоф по референсному сиквенсу человека
- SNP – single nucleotide polymorphism
- апоЕ - аполипопротеин
- АТФ – аденозинтрифосфат
- БТКП- билатеральные тонико-клонические приступы
- ГАМК- гамма-аминомасляная кислота
- ГЭ – генетическая эпилепсия
- ГЭБ – гемато-энцефалический барьер
- ДНК- дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИРР ПТЭ- индивидуальный риск развития посттравматической эпилепсии

ИФА- иммуноферментный анализ
КТ- компьютерная томография
МРТ- магнитно-резонансная томография
ОНМК- острое нарушение мозгового кровообращения
ОНП - однонуклеотидный полиморфизм
ПОЛ- перекисное окисление липидов
ПТЭ - посттравматическая эпилепсия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭП – противоэпилептические препараты
РНК- рибонуклеиновая кислота
ЧМТ – черепно- мозговая травма
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭЭГ- электроэнцефалограмма

Список использованной литературы

1. Аббасова, К.Р. Роль гематоэнцефалического барьера при развитии детских фебрильных приступов и височной эпилепсии/ К. Р. Аббасова, А. М. Зыбина, К. Н. Куличенкова, Р. В. Солодков// Физиология человека. - 2016.- Т. 42.- №5.- С. 1-7.
2. Абрамов, А.А. Полиморфизм гена MDR1 и фармакорезистентность к противосудорожным препаратам при эпилепсии/ А.А. Абрамов, В.В. Шахтарин, С.О. Айвазян, С.С. Жилина, К.В. Осипова, М.М. Яворская, М.С. Бачманова, Г.Р. Мутовин, А.Г. Притыко// Журнал - детская больница. - 2011.- № 4 (46). – С. 12-15.
3. Авакян, Г. Н. Классификация эпилепсии Международной Противозэпилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года/ Г.Н. Авакян, Д.В. Блинов, А.В. Лебедева, С.Г. Бурд, Г.Г. Авакян// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. - Т. 9 (1). - С. 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
4. Авакян, Г. Н. Экспериментальная и клиническая эпилептология/ Г.Н. Авакян, О.Л. Бадалян, С.Г. Бурд, Е.А. Вальдман, Т.А. Воронина// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2010.- Т. 2.- №4.- С. 41-53.
5. Авакян, Г.Н Трансформация эпилептической системы. Состояние вопроса и возможности решения проблемы/ Г.Н. Авакян, Г.Г. Авакян// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2017. -Т.9.- №2. – С. 6-17.
6. Аведисова, А.С. Тревожные расстройства при эпилепсии/ А.С. Аведисова, А.В. Лебедева, Е.В. Пашнин, Г.В. Кустов, Р.Г. Акжигитов, А.Б. Гехт// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2018.- Т.118.- №10-2. – С. 37-44.
7. Айвазян, С.О. Неэпилептические пароксизмальные состояния, имитирующие эпилепсию у детей/ С.О. Айвазян// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2016.- Т. 4.- С. 23-33.
8. Аксенова, М.Г. Анализ полиморфизма гена FABP2 и его связи с эффективностью действия препаратов вальпроевой кислоты / М.Г.

- Аксенова, С.Г. Бурд, Е.Ю. Качалин, Г.Н. Авакян, О.Л. Бадалян, А.А. Савенков, О.Ю. Тертышник, М.Ю. Дорофеева, Е.Д. Белоусова, Е.И. Гусев// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2007. - Т. 7.- №1. - С 42-46.
9. Алафи, З. Современные достижения в области генетических исследований идиопатических генерализованных эпилепсий/ З. Алафи, Р. Г. Гамирова, А. Х. Джаксыбаева, Р. Г. Есин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. - Т.118.- №10-2. - С. 56-60 . 10.17116/jnevro201811810256.
10. Алфимова, М.В. Связь полиморфизма гена нейрегулина (NRG1) с когнитивными функциями у больных шизофренией и здоровых/ М.В. Алфимова, Е.В. Абрамова, Л.Ф. Голубев и др.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. - № 6. – С. 53–57.
11. Аляутдин, Р.Н. Рекомбинантный нейротрофический фактор головного мозга (Brain derived nerve factor; BDNF): панацея для мозга?/ Р.Н. Аляутдин, Б.К. Романов, В.К. Лепяхин, И.В. Халин, Н.Д. Бунатян// Обзорная статья. - 2014. - Т.50.- №2. – С. 22-30.
- 12.Архипенко, И.В. Электроэнцефалографические симптомы и синдромы/ И.В. Архипенко, С.А. Гуляев, С.Е. Гуляева// Тихоокеанский медицинский журнал. - 2013. - №4. - С. 916. УДК. 616.8-008.6-073.97
- 13.Архипенко, И.В. Эпидемиология эпилепсии/ И.В. Архипенко, С.А. Гуляев, И.К. Могильницкая// Тихоокеанский медицинский журнал. - 2005.- С. 94.
14. Астахин, А.В. Клиническое и диагностическое значение белка миелина и нейронспецифической енолазы в медицинской практике// А.В. Астахин, О.О. Евлашева, Б.Н. Левитан// Научные обзоры. - 2016.- Т. 11.- №4. – С. 9-17.
- 15.Аханов, Г.Ж. Клинико-эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы/ Г.Ж. Аханов, Е.С. Утеулиев, Е.К. Дюсембеков, А.Н. Нурбакыт, Т.В. Попова// Вестник КазНМУ. - 2018. - №3. - С.113-115.

16. Ахмадеева, Л.Р. Генетические основы эпилепсий / Л.Р. Ахмадеева, А.Г. Вашкевич, Л.М. Воронцова // Журнал научных статей здоровье и образование. - 2018. - №8. –С. 46- 49.
17. Батышева, Т.Т. Методические рекомендации: Современные подходы к диагностике и лечению эпилепсии у детей, ассоциированных с электрическим эпилептическим статусом медленного сна/ Т.Т. Батышева, О.В. Квасова, С.В. Трепилец, О.Л. Бадалян, С.Г. Бурд, В.М. Трепилец, С.В. Балканская, С.В. Глазкова, А.Н. Платонова// М.: ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии». - 2015.- С. 32.
18. Бахтин, И.С. Тяжелая эпилептическая энцефлопатия раннего детского возраста, ассоциированная с мутацией в гене SCN2A/ И.С. Бахтин, Е.Д. Белоусова, П.А. Шаталов, С.О. Айвазян// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2007.- Т. 7.- №1.- С. 35-39.
19. Белоусова, Е.Д. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией/ Е.Д. Белоусова// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2014. №1. - С.4-8.
20. Белоусова, Е.Д. Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне: обзор литературы/ Е.Д. Белоусова, А.Ю. Ермаков// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014.- Т. 114.- №4-2.- С. 52-58.
21. Беспалов, А. Ю. Пособие для специалистов: Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов/ А.Ю. Беспалов, Э.Э. Звартау- СПб.: Невский Диалект.- 2000.- С. 297 .
22. Блинов, Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 2 функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера/ Д.В. Блинов// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2014. – Т.6.- № 1.- С. 70-78.
23. Бойко, А.С. Полиморфизмы генов глутаматергической системы при лекарственно-индуцированных дискинезиях у больных шизофренией и

- болезнью Паркинсона/ А.С. Бойко, Ю.С. Миронова, Д.З. Османова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2018. - № 1 (98). - С. 5–10. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1\(98\)-5-10](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1(98)-5-10).
24. Бонь, Е.И. Роль эксайтотоксичности в патогенезе повреждений головного мозга при ишемии / Е. И. Бонь, Н. Е. Максимович// Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2004. - Т. 1.- №2. - С 112-117.
25. Бородинова, А.А. Различия биологических функций BDNF и proBDNF в центральной нервной системе/ А.А. Бородинова, С.В. Саложин// Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Пирогова. - 2016. - Т. 66.- №1. - С. 3–23.
26. Бочанова, Е.Н. Фармакогенетика противоэпилептических препаратов (обзор литературы)/ Е.Н. Бочанова// Качественная клиническая практика.- 2017.- №1.- С. 51-54.
27. Броун Томас Р. Эпилепсия. Клиническое руководство/ Р. Томас Броун, Грегори Л. Холмс- Пер. с англ. М.: «Издательство БИНОМ», - 2014. - 280 с.
28. Брюханова, Н.О. Возможности генетического тестирования при резистентных формах эпилепсии / Н.О. Брюханова, С.С. Жилина, М.С. Беленикин, Г.Р. Мутовин, С.О. Айвазян, А.Г. Притыко// Клиническая генетика в педиатрии. - 2014. - С. 77-79.
29. Булатникова , М.А. Синдромы хромосомных микроделений и микродупликаций / М.А. Булатникова, М.А. Глебова, В.И. Ларионова, А.Б. Смолянинов// Здоровья- основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. - 2012. - Т.7.- №2. - С. 823-824.
30. Бурд, С.Г. Депрессия и эпилепсия: две стороны одной медали/ С.Г. Бурд, Ф.К. Ридер, О.Л. Бадалян, Г.Г. Авакян, А.С. Чуканова// Русский медицинский журнал. - 2008. - Т. 16.- № 12. – С. 1-5.
31. Бывальцев, В.А. Учебное пособие: Черепно-мозговая травма/ В. А. Бывальцев, А.А. Калинин, Е.Г. Белых, С.И. Брянский, Б.Б. Санжин-

- Иркутск: ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра нейрохирургии и инновационной медицины. - 2018. – С. 113-123.
32. Вакуленко, И.П. Компьютерно-томографическая семиотика эпилепсии посттравматического генеза/ И.П. Вакуленко, О.В. Губенко, А.В. Гюлямерьянц// Украинский нейрохирургический журнал. - 2000. - №3. - С. 112-113.
33. Вениаминова, Е.А. Субъединичный состав глутаматных рецепторов при неонатальной патологии ЦНС: магистерская дис.../ Екатерина Андреевна Вениаминова- .: Санкт-Петербургский государственный политехнический университет.- 2014.
34. Воронкова, К.В. Идиопатические генерализованные эпилепсии: современный взгляд. Фокальные черты идиопатических генерализованных эпилепсий/ К.В. Воронкова, А.А. Холин, О.А. Пылаева, Т.М. Ахмедов, А.С. Петрухин// Журнал Эпилепсия. – 2012. - С. 65-73.
35. Воронкова, К.В. Нарушение высших психических функций у взрослых больных эпилепсией, роль антиэпилептической терапии/ К.В. Воронкова, О.А. Пылаева, И.А. Бучнева, Т.М. Ахмедов// ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития РФ, Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, ГУЗ «Воронежская областная детская клиническая больница №1», Городская поликлиника №1 им. А.Г. Кязимова. - С. 88-91.
36. Воропаев, Е. Технология HRM – для определения однонуклеотидных полиморфизмов/ Е. Воропаев, И. Чешик, Е. Серикова, О. Баранов// Наука и инновации. - 2013. - Т.2.- №12.- С. 19-21.
37. Гамирова, Р.Г. Современные достижения в области генетических исследований идиопатических генерализованных эпилепсий / Р. Г. Гамирова, А. Х. Джаксыбаева, Р. Г. Есин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. - 2018. – Т.118.- №10. - С. 56-60. 10.17116/jnevro201811810256.

38. Глухова, Л.Ю. Клиническое значение epileptiformной активности на электроэнцефалограмме. /Л.Ю. Глухова// Журнал детской неврологии. - 2016.- Т. 11.- № 4. – С. 8-16.
39. Горбачёва, Л.Р. Астроциты и их роль в патологии центральной нервной системы/ Горбачёва Л.Р. Помыткин И.А, Сурин А.М, Абрамов Е.А, Пинелис В.Г// Российский педиатрический журнал. - 2018. - Т. 21.- №1. - С. 46-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-1-46-53>
40. Григорьев, Е.В. Маркеры повреждения головного мозга при тяжелой сочетанной травме / Е. В. Григорьев, Е. А. Каменева, Т. Г. Гришанова, А. В. Будаев, О. А. Дербенева// Общая реаниматология. - 2010. – Т.6.- № 2.- С. 71-73.
41. Гриненко, О.А. Алгоритм диагностики и лечения посттравматической эпилепсии / О.А. Гриненко, О.С. Зайцев, Л.Б. Окнина Л.Б, С.В. Ураков, А.Л. Головтеев, А.А. Потапов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. -2011. – Т.3.- №3. - С. 13-16.
42. Гриненко, О.А. Клинико-электроэнцефалографический анализ посттравматической эпилепсии: автореферат дис... канд.мед.наук: 03.03.01/ Гриненко Олеся Александровна- М.: Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. - 2013. – С. 96.
43. Гудашева, Т.А. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики/ Т.А. Гудашева, П.Ю. Поварнина, С.Б. Середенин, А.В.Тарасюк// Фармакокинетика и фармакодинамика. - 2017.- №3.- С. 3-13.
44. Гуляева, Н.В. Стадийность изменений нейропластичности при эпилептогенезе на примере височной эпилепсии/ Н.В. Гуляева// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2017. – Т. 117.- № 9-2. – С 10-16.
45. Давыдов, О.Н. Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем/ О.Н. Давыдова, А.А. Болдырев// Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2007.- Т.1.- № 4. – С. 28-34.

46. Дадали, Е.Л. Клинико-генетические характеристики моногенных идиопатических генерализованных эпилепсий / Е.Л. Дадали, И.В. Шаркова, Е.Ю. Воскобоева// Нервные болезни. - 2014. - №1. – С. 15-21.
47. Дарбинян, В.Ж. Эпилепсия и Пароксизмальные состояния. Клиника, диагностика и лечение/ В.Ж. Дарбинян-М.;- 2016.- С 95-98.
48. Дуйсебеков, М.М. Содержание нейронспецифической енолазы и цилиарного нейротрофического фактора у больных с ушибом головного мозга/М.М Дуйсебеков// Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2011.- Т. 25.- №4.- С. 4-16.
49. Еникеева, Р.Ф. Роль генов регуляции синаптической пластичности в формировании индивидуальных различий в объеме рабочей памяти/ Р.Ф. Еникеева, М.М. Лобаскова, А.В. Казанцева, А.Р. Романова, А.С. Карунас, С.Б. Малых, Э.К. Хуснутдинова, Т.Н. Тихомирова// Теоретическая и экспериментальная психология. - 2017.- Т.10.- №4. - С. 6-15.
50. Заваденко, Н.Н. Нарушения развития речи при эпилепсии: патофизиологические механизмы и терапевтические подходы/ Н. Н. Заваденко, А. А. Холин, А. Н. Заваденко, Е. С. Мичурина// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. - Т. 118.- №8. – С. 118-125.
DOI:10.17116/jnevro2018118081118.
51. Зайцев, О.С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы.: дис... докт.мед.наук: 14.00.28/ Зайцев Олег Семенович-.: Научно-исследовательском институте нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко РАМН. - 2004. – С. 322.
52. Зайцев, О.С. Ранние судорожные приступы и посттравматическая эпилепсия /О.С. Зайцев, О.А. Гриненко, Г.Г. Шагинян// Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2010.- Т. 21.- №4. – С 20-24.
53. Захаров, А.В. Клинические и инструментальные факторы риска возникновения эпилептических припадков у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму/ А.В. Захаров, И.Е. Повереннова, М.В. Куров,

- Е.В. Хивинцева// Саратовский научно-медицинский журнал. - 2016.- Т.12 – С. 366-370.
54. Зобова, С.Н. Роль носительства однонуклеотидных вариантов генов CYP2D6 и ABCB1 в эффективности терапии препаратами вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией/ С.Н. Зобова, Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, К.Д. Яковлева, А.В. Первунина, Д.Е. Правдин, Т.И. Прусова // Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2019. - № 2. - С. 12.
55. Зорин, Р.А. Системные психолого-поведенческие характеристики у больных эпилепсией с различным течением заболеванием/ Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин// Социальная и психологическая психиатрия. - 2016. - Т. 26.- №3.- С. 31-37.
56. Иошина, Н.Н. Эпидемиологические характеристики симптоматической эпилепсии у больных с посттравматическими кистозными образованиями головного мозга/ Н.Н. Иошина, Л.Л. Корсунская// Международный неврологический журнал. – 2014.- №5 (67).- С.167- 168.
57. Казаков, А.Ю. Посттравматическая эпилепсия. Дис... канд.мед.наук: 14.00.13/ Казаков Алексей Юрьевич- . : Москва.- 2005. – 182 с.
58. Каймовский, И.Л. Факторы риска посттравматической эпилепсии у взрослых/ И.Л. Каймовский, А.В. Лебедева, Р.Ш. Мутаева, К.М. Горшков, В.В. Крылов, А.Э. Талыпов, Ю.В. Пурас, И.С. Трифионов// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013.- Т.113.- №4.- С. 25-28.
59. Калинин, Б.А. Современные подходы к достижению ремиссии при эпилепсии/ Б.А. Калинин, А.В. Якунина, И.Е. Повереннова, М.В. Куров// Медицинский альманах. – 2010.- №2.- С. 35-38.
60. Калинин, В.В. Депакин: история и перспективы применения в психоневрологической практике/ В.В. Калинин // Психиат. Психофармакотер. - 2003. - Т.5.- № 3. – С. 1-6.
61. Карлов, В.А. Руководство для врачей. Второе издание Эпилепсия у детей и взрослых. Мужчин и женщин/ В.А. Карлов - М.:, - 2019. – С.

62. Кожанова, Т. В. Эффективность экзомного секвенирования в диагностике эпилепсии у детей/ Т.В. Кожанова, С.С. Жилина, Т.И. Мещерякова, К.В. Осипова, С.О. Айвазян, А.Г. Притыко// Журнал эпилепсия и пароксизмальные расстройства. - 2019. - Т.11. – С. 379-387. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.379-387.
63. Кожанова, Т.В. Диагностика идиопатических форм эпилепсии у детей на основании алгоритма молекулярно-генетического исследования/ Т.В. Кожанова, С.С. Жилина, С.О. Айвазян, Т.В. Ананьева, А.А. Абрамов, М.С. Беленикин, Т.И. Мещерякова, Г.Р. Мутовин, Н.Н. Заваденко// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2016.- Т.116.- № 9-2.- С. 49-56 .
64. Кожанова, Т.В. Редкие мутации при эпилептической энцефалопатии у детей: генотипофенотипические корреляции/ Т.В. Кожанова, С.С. Жилина, Т.И. Мещерякова, Т.В. Ананьева, Е.Г. Лукьянова, Л.М. Сушко, Н.П. Прокопьева, С.Л. Карпин, К.В. Осипова, С.О. Айвазян, Н.О. Брюханова, И.В. Канивец, Ф.А. Коновалов, Е.Р. Толмачева, А.Г. Притыко// Оригинальные статьи. - 2017.- Т.1.- № 3-4.- С. 41-52.
65. Кожокару, А.Б. Видео-ЭЭГ- мониторинг в диагностике и оценке эффективности терапии при впервые диагностированной генерализованной эпилепсии у взрослых/А.Б. Кожокару, В.А. Карлов, П.Н. Власов, А.С. Орлова// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2021. -Т. 13.- № 1. -С. 21-32.
66. Кожокару, А.Б. Взаимосвязь механизмов сна и эпилептогенеза/ А.Б. Кожокару, П.Н. Власов, А.С. Орлова//Альманах клинической медицины. - 2020. Т.- 48.- № 1. С. 44-55.
67. Коломеец, Н.С. Роль астроцитов в нарушениях глутаматергической нейромедиации при шизофрении/ Н. С. Коломеец// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. - №1. - С.110-117. DOI:10.17116/jnevro201511511110-117

68. Конюченко, Е.А. Сопоставительный анализ содержания нейрегулина-1-beta1 и цитокинов в сыворотке крови пациентов с очаговыми травматическими повреждениями головного мозга/ Е.А. Конюченко, Г.Ю. Выгодчикова, В.Ю. Ульянов, Г.А. Дроздова, А.Н. Решетников, В.В. Щуковский// Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 3. - С. 166.
69. Костылев, А.А. Нарушения когнитивных функций у взрослых с эпилепсией (клинико-нейрофизиологическое исследование). дис... канд.мед.наук: 14.01.11/ Костылев Александр Анатольевич.-: Науч. центр неврологии РАМН - Ярославль, 2016. – 158с.
70. Котов, А.С. Посттравматическая эпилепсия: теория и практика/ А.С. Котов, Ю.А. Белова// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2010.- Т. 110.- № 3.- С. 48-51.
71. Крылов, В.В. Вторичные факторы повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме/ А.Э. Талыпов, Ю.В. Пурас, С.В. Ефременко// Российский медицинский журнал. - 2009. - №3. – С. 23—28.
72. Крылов, В.В. Патологические механизмы вторичного повреждения мозга при черепно-мозговой травме/ В.В. Крылов, Ю.В. Пурас// Неврологический журнал. - 2013.- Т.18.- №4. – С. 4-7. УДК 617.51-001.4-06:616.831-092.
73. Кувачева, Н.В. Проницаемость гематоэнцефалического барьера в норме, при нарушении развития головного мозга и нейродегенерации/ Н.В. Кувачева, А.Б. Салмина, Ю.К. Комлева, Н.А. Малиновская, А.В. Моргун, Е.А. Пжиленкова, Замай Г.С., Язуина Н.А., Петрова М.М.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013. – Т. 113.- №4.- С. 80-85.
74. Кудряшова, И.В. Синаптические и внесинаптические NMDA рецепторы: проблемы и перспективы/И.В. Кудряшова// Нейрохимия. - 2007. - Т. 24.- №4. -С. 290-294.

75. Курбанзаде, Р.К. Отдаленные результаты лечения травматических внутримозговых гематом/ Р.К. Курбанзаде, В.П. Берснев, Н.Е. Иванова, Р.Д. Касумов// Украинский нейрохирургический журнал. - 2007.- №3. - С. 10.
76. Курбанов, А.А. Посттравматическая эпилепсия: диагностические и прогностические критерии: магистерская диссертация на соискание академической степени магистра: 5А510109/ Курбанов Анвар Аълавомич- Самаркандский государственный медицинский университет. – 2015. - С.5.
77. Курбат, М.Н. Обмен аминокислот в головном мозге/ М.Н. Курбат, В.В. Лелевич// Нейрохимия. - 2009. – Т. 26.- №1. - С 29-34.
78. Куров, М.В. Клинико-статистический анализ факторов риска посттравматической эпилепсии / М.В. Куров// Аспирантский вестник Поволжья. - 2014. – Т. 14.- № 1-2. - С. 53-56.
79. Лебедев, В.В. Рук-во для врачей: Неотложная нейрохирургия/ В.В. Лебедев, В.В. Крылов.: - М.: Медицина.- 2000. - 567 с.
80. Левчук, Л.А. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств/ Л.А. Левчук, Н.М. Вялова, Е.В. Михалицкая, А.А. Семкина, С.А. Иванова// Современные проблемы науки и образования. - 2018. - №6.- С. 58.
81. Леонов, С.А. Динамика основных показателей автодорожного травматизма в Российской Федерации. / С.А. Леонов, Е.В. Огрызко, Т.М. Андреева // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Пирогова. - 2009. - № 3. – С. 86-91.
82. Лихтерман, Л.Б. Монография: Сотрясение головного мозга: тактика лечения и исходы/ Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, М.М. Филатова- М.: ИП. Т.М. Андреева. - 2008. - 157с.
83. Лихтерман, Л.Б. Эпидемиология черепно-мозговой травмы / Л.Б. Лихтерман; в кн.: Неврология черепно-мозговой травмы. – М., 2009. – С. 16-17.

84. Магомедова, Н.Г. Посттравматические когнитивные нарушения у больных и их реабилитация с учетом основных положений международной классификации функционирования: дис... кан.мед.наук: 14.01.11/ Магомедова Надира Гаджиявовна- М.: ГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.- 2018.- 148с.
85. Максимов, В.И. Мировой опыт применения топирамата (обзор литературы/ В.И. Максимов// Международный неврологический журнал. - 2011.- №4.- С. 81-83.
86. Малашенкова, И.К. Полиморфизм гена APOE: влияние аллеля APOE4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера/ И.К. Малашенкова, С.А. Крынский, М.В. Мамошина, Н.А. Дидковский// Медицинская иммунология.- 2018.- Т.20.- №3.- С 303-312.
87. Малкин, С.Л. Роль кальций- проницаемых AMPA- рецепторов в синаптической передаче в коре мозга крысы в норме и при судорожных состояниях: дис... канд.мед.наук: 03.03.01/ Малкин Сергей Львович-.: Ин-т эволюц. физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, 2019. – 103 с.
88. Малов, А. Г. Предложения по оптимизации диагностики наследственных форм эпилепсии / А.Г. Малов// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2017. – Т. 9.- № 4. – С. 31-34. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.031-034.
89. Миронова, Ю.С. Болезнь Паркинсона и глутаматергическая система/ Ю. С. Миронова, Н. Г. Жукова, И. А. Жукова, В. М. Алифирова, О. П. Ижболдина, А. В. Латыпова// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018.- Т.118.- №5.- С. 138-142.
90. Мищенко, В.Н. Нейропластичность и постинсультные когнитивные нарушения (терапевтические возможности) / В.Н. Мищенко, Л.П. Забродина// Международный неврологический журнал. - 2020. - Т.16.- № 1. - С. 42-49. УДК 616.89-008.46:612.82-08 DOI: 10.22141/2224-0713.16.1.2020.197330

91. Муратов, Ф.Х. Клинико-нейропсихологический анализ состояния когнитивной сферы больных посттравматической эпилепсией/ Ф.Х. Муратов, Н.М. Мухамеджанова, Г.С. Рахимбаева// Русский журнал детской неврологии. – 2010.- Т. 5 .- № 2. – С. 25-29.
92. Мухин, К.Ю. Основные принципы лечение эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов / К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, Л.Ю. Глухова, М.Б. Миронов, М.Ю. Бобылова// Русский журнал детской неврологии. - 2014.- Т.9.- № 4.- С. 35-37.
93. Мухин, К.Ю. Справочное руководство для врачей: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия/ К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, М.Б. - М.: ООО «Системные решения» - 2008. - 209с.
94. Народова, Е.А. Эпидемиология фармакорезистентной эпилепсии у взрослых / А.Е. Народова, Н.А. Шнайдер, С.В. Прокопенко, В.В. Народова, А.А. Народов, Д.В. Дмитренко// Бюллетень сибирской медицины. - 2018. - Т. 17.- № 3. - С. 207-216.
95. Новицкая-Усенко, Л.В. Два противоположных эффекта NMDA рецепторов с точки зрения расширения диапазона фармакологической нейропротекции при острой ишемии головного мозга/ Л.В. Новицкая-Усенко, В.П. Муслин, А.А. Криштафор// Медицина неотложных состояний. - 2016.- Т.72.- №1.- С. 24-28.
96. Патент 2010124429/15, 17.11.2008. Активные растворимые изоформы нейрегулина, несущие посттрансляционные модификации/ Патент России № 2491955. Патентообладатель МЕН-ЭнЭрЖ СА (СН). 2008. / Шраттенхольц Андре
97. Патент 2010132168/04, 02.08.2010. Олигопептид обладающий активностью нейрегулина-1 по отношению к пролиферации кардиомиоцитов/ Патент России № 2439078. 2012. Бюл. №1 // Голубович В.П., Грибовская О.В., Шутова И.Р., Горанов В.А, Коваленко А.П.

98. Паткин, Е.Л. Эпигенетические механизмы предрасположенности к комплексным патологиям человека/ Е.Л. Паткин, Д. Квинн// Экологическая генетика. - 2010. - Т.8.- №4.- С. 44-56.
99. Перунова, Н.Ю. Современные представления о молекулярно-генетических механизмах и патогенезе основных форм идиопатической генерализованной эпилепсии/ Н.Ю. Перунова// Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. – 2002. - № 3-4. – С. 39-44.
100. Петров В.И. Современные направления исследований и клинического применения глутаматергических средств / В.И. Петров, Н.В. Онищенко// Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2003. - Т.66.- №2.- С.20-23.
101. Петрухин, А.С. Основные принципы лечения эпилепсии у детей/ А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин, М.И. Медведев// Неврологический вестник. - 1997. - Т. 29.- № 1-2. – С. 95.
102. Попова, Н.К. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга/ Н.К. Попова, Т.В. Ильчибаева, В.С. Науменко// Биохимия. - 2017.- Т. 82.- № 3.- С. 449-459.
103. Постникова, Т.Ю. Эпилептический статус вызывает нарушения синаптической пластичности в гиппокампе крыс, сопровождающиеся изменением уровня экспрессии NMDA рецепторов/ Т.Ю. Постникова, О.Е. Зубарева, А.А. Коваленко, К.Х. Ким, Л.Г. Магазаник, А.В. Зайцев// Биохимия. - 2017.- Т. 82.- №3. – С. 418-428.
104. Проскурина, С.Е. Влияние оксида азота (NO) на активность фермента ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечном синапсе крысы: дис... канд.биол.наук: 03.01.02/ Проскурина Светлана Евгеньевна.-: Казан. ин-т биохимии и биофизики Казан. науч. центра РАН].- 2016. - 135 с.
105. Пучкова, В.А. Метилирование ДНК в генах GRIN1 и NIF1A у крыс с различным уровнем возбудимости нервной системы. Бакалаврская работа 16.03.01/ Вера Андреевна Пучкова -.: Санкт-Петербургский

- политехнический университет Петра Великого. Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций, 2016.
106. Раевский, К.С. Медиаторные аминокислоты: Нейрофармакологические и нейрохимические аспекты / К. С. Раевский, В. П. Георгиев - М. : Медицина; София: Медицина и физкультура, 1986. – 238с.
107. Раимкулова, К.Б. Патогенез черепно-мозговой травмы и их влияние на последствия и механизмы их декомпенсации (обзор литературы)/ К.Б Раимкулова// Вестник Казахского национального медицинского университета. - 2014. №2. - С.192-198.
108. Рахимбаева, Г.С. Нейрон-специфическая енолаза в сыворотке крови как диагностический маркер эпилепсии / Г.С. Рахимбаева, Н.С. Рашидова// Оригинальные исследования. -2011. – Т. 40.- №2. - С. 123-128. УДК 616.853-616-071
109. Рославцева, В.В. Возможности применения нейротрофического фактора головного мозга в качестве маркера эффективности терапии при дегенеративном, травматическом и ишемическом поражении головного мозга// В.В. Рославцева, А.Б. Салмина, С.В. Прокопенко, И.В. Кобаненко, Г.Г. Резвицкая// Неврологический журнал. – 2015.- Т.20.- №2.- С. 38-46
110. Рязанцева, А.А. Глутаматная эксайтотоксичность при рассеянном склерозе/ А.А. Рязанцева, В.М. Алифирова, С.А. Иванова, А.С. Бойко, Н.М. Кротенко// Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2013. - Т.7.- №2. – С. 16-19.
111. Сабиров, Д.М. Эпидемиологические особенности черепно-мозгового травматизма / Д.М. Сабиров, А.Л. Росстальная, М.А. Махмудов// Вестник экстренной медицины. - 2019. – Т.12.- №2.- С. 61-63. УДК: 616. 831-001-036.22
112. Савенков, А.А. Применение ноотропов и антиоксидантов в комплексной терапии симптоматической посттравматической эпилепсии/ А.А. Савенков, О.Л. Бадалян, Г.Н. Авакян// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013. - Т.113.- № 6. - С 26-34.

113. Свидерская, Л.А. Экспансия нуклеотидных повторов в нейрогенетике/ Л.А. Свидерская// Сибирское медицинское обозрение.- 2007.- №2 (43).- С. 61-65.
114. Скоморохова, Е.Б. Метилирование CpG островка гена GRIN 1 в гиппокампе и костном мозге крыс с различной возбудимостью нервной системы при действии эмоционально-болевого стресса/ Е.Б. Скоморохова, Н.А. Дюжикова, А.И. Вайдо// Здоровье- основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. - 2013. -Т. 8.- №2. – С.693-694.
115. Смирнов, Л.И. Патологическая анатомия и патогенез травматических заболеваний нервной системы. Часть I. / Л.И. Смирнов-. М.: Академия мед.наук СССР, 1948. - 133 с.
116. Соколова, М.Г. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии/ М.Г. Соколова, Т.М. Алексеева, С.В. Лобзин, В.С. Демешонок, О.А.Никишина, Н.В. Ульянова// Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2014.- Т.6.- №3.- С. 75-81.
117. Спирина, Л.В. Роль нейрегулинов и факторов роста гепатоцитов в развитии кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы/ Л.В. Спирина, Е.А. Усынин, Е.М. Слонимская, И.В. Кондакова, А.К. Горбунов// Сибирский онкологический журнал. - 2015. - №4. – С. 80-86. УДК: 616.65-006.6:577.2
118. Танцура, Л.Н. Роль фармакогенетического тестирования в преодолении фармакорезистентности эпилепсий/ Л.Н. Танцура, А.К. Коляда, Е.Ю. Пилипец, Д.В. Третьяков, Е.А. Танцура// Вестник украинской медико-стоматологической академии. - 2017. - Т.17.- №2 (58). - С. 190-194.
119. Толстова, Н. В. Когнитивные функции у пациентов с идиопатической генерализованной и криптогенной фокальной эпилепсией/ Н. В. Толстова, С. В. Котов, А. С. Котов// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – С. 8-13.

120. Усольцева, А.А. Генетические факторы риска развития поведенческих нежелательных реакций у пациентов с эпилепсией принимающих леветирацетам/ А.А. Усольцева, Д.В. Дмитренко, С.Н. Зобова, Е.Н. Бочанова, Н.А. Шнайдер// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2019.- Т. 11. - № 4. - С. 68-76.
121. Усюкина, М.В. Клинические особенности психических заболеваний /М.В. Усюкина, А.В. Фролова// Российский психиатрический журнал.- 2010.- №6. С. УДК 616.853:616.899 (045).
122. Фаттахова, А.Г. Исследование молекулярно-генетических основ предрасположенности к идиопатической эпилепсии: автореферат канд. биол. наук: 03.00.15 / Фаттахова Альфия Хайдаровна. - Ин-т биохимии и генетики Уфим. науч. центра РАН. - Уфа, 2005. - 19 с.
123. Фирсов, С.А. Монография: Особенности современного травматизма: патогенетические, лечебные и организационные аспекты/ С.А.Фирсов, Р.П. Матвеев, Н.А. Верещагин, С.В. Снопко, М.Г. Чухрова. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2016. – 298 с.
124. Харибегашвили, А.С. О возможных новых нейрохимических механизмах патогенеза эпилепсии/ А.С. Харибегашвили, С.К Евтушенко, М.Ф. Иванова// Международный неврологический журнал. - 2017.- Т.88.- №2. – С.11-15.
125. Хаспеков, Л.Г. Молекулярные механизмы, опосредующие участие глиальных клеток в пластических перестройках головного мозга при эпилепсии/ Л.Г. Хаспеков, Л.Е. Фрумкина // Биохимия. - 2017. - Т. 82.- №3.- С. 528 – 541.
126. Холин, А.А. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 14-го типа: три случая эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами, обусловленными мутациями гена KCNT1/ А. А. Холин, Н. Н. Заваденко, И. Д. Федонюк, А. В. Антонец, К. Ю. Мухин, А. Г. Малов, М.

- И. Вшивков, Г. В. Анисимов, Е. С. Ильина// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. - Т.119.- №7-2. – С. 74-82.
127. Хубиева, З.А. Травматическая эпилепсия: клиника, диагностика и лечение: дис... канд.мед.наук: 14.01.11/ Хубиева Зухра Абдулхабовна-.: Пятигор. гос. науч.-исслед. ин-т курортологии ФМБА, 2013. – 151 с
128. Шилкина, О.С. Ассоциация носительства полиморфизма rs 206787 и rs 516535 гена BRD2 и rs 3743123 гена GJD2 с юношеской миоклонической эпилепсией у пациентов европейского происхождения в Сибири/ О.С. Шилкина, Н.А. Шнайдер, С.Н. Зобова, Д.В. Дмитренко, П.В. Москалева// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2019. - Т. 11. - № 4. - С. 61-67.
129. Шнайдер, Н.А. Клинико-генетическая гетерогенность юношеской миоклонической эпилепсии/ Н.А. Шнайдер, О.С. Шилкина, К. В. Петров, И. А. Черных, А. В. Дюжакова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2016.- Т.8.- №2.- С.20-32. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.2.020-036>
130. Щуко, А.Г. Эпигенетика и способы ее реализации/ А.Г. Щуко, А.А. Веселов, Т.Н. Юрьева, Н.В. Волкова, Г.А. Шабановз, А.А. Рыбченко, Т.В. Почтаренко// Сибирский научный медицинский журнал. - 2017.- Т. 34.- №4.- С. 26-36.
131. Ярмухаметова, М.Р. Посттравматические эпилептические приступы/М.Р. Ярмухаметова// Журнал Эпилепсия и пароксизмальные расстройства. - 2010.- Т. 2.- №3.- С. 34-38.
132. Яхно, Н.Н. Проницаемость гематоэнцефалического барьера при болезни Альцгеймера и паркинсонизме с когнитивными нарушениями/ Н.Н. Яхно, В.П. Чехонин, И.С. Преображенская// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсаков. – 2001. - № 5.- С. 39—42.
133. Abegg, M.H. Epileptiform activity in rat hippocampus strengthens excitatory synapses/ M.H. Abegg, N. Savic, M.U. Ehrenguber, R.A. McKinney, B.H. Gahwiler// J. Physiol.- 2004.- Vol.554.- P. 439–448.

134. Afawi, Z. Genetic (primary) idiopathic generalized epilepsies/ Z. Afawi // International Neurology, Second Edition. - 2016. -P. 95-98. <https://doi.org/10.1002/9781118777329.ch33>
135. Ahlers, K.E. Transient activation of microglia following acute alcohol exposure in developing mouse neocortex is primarily driven by dependent neurodegeneration/ K.E. Ahlers, B. Karacay, L. Fuller, D.J. Bonthius, M.E. Dailey// Glia. - 2015.- Vol. 63.- P. 1694–1713.
136. Aldekamp, A.P. Effect of seizures and epileptiform discharges on cognitive function// Aldekamp A.P./ Epilepsia.-1997.- Vol.38- №1-P.52-55.
137. Barolin, G.S. Epileptische Anfälle bei Apoplektikern/ G.S. Barolin, [et al] // Wein Nerven. - 1962. - Vol. 20. - P. 35—47.
138. Begni, S. Association between the G1001C polymorphism in the GRIN1 gene promoter region and schizophrenia/ S. Begni, S. Moraschi, S. Bignotti, F. Fumagalli, L. Rillosi, J. Perez, M. Gennarelli// Biol. Psychiat. - 2003. -Vol. 53. – P. 617-619.
139. Ben-Ari, Y. Seizures beget seizures: the quest for GABA as a key player/ Y. Ben-Ari// Crit Rev Neurobiol. - 2006. -Vol. 18, № 1-2. – P. 135-144.
140. Berkovic, S.F. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes/ S.F. Berkovic, R.A. Howell, D.A. Hay [et al] //Ann Neurol. - 1998. -Vol. 43. - P. 435-445.
141. Biron, K.E. Amyloid triggers extensive cerebral angiogenesis causing blood brain barrier permeability and hypervascularity in Alzheimer’s disease/ K.E. Biron, D.L. Dickstein, R. Gopaul, W.A. Jefferies// PLoS One. - 2011. - Vol. 6, № 8.- P. 237-89.
142. Boer, K. Evidence of activated microglia in focal cortical dysplasia/ K. Boer, W.G. Spliet, P.C. Van Rijen, S. Redeker, D. Troost, E.J. Aronica// Neuroimmunol. - 2006. - Vol. 173.—P. 188–195.
143. Budni, J. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer’s disease/ J. Budni, T. Bellettini Santos, F. Mina, M.L. Garcez, A.I. Zugno// Aging Dis. - 2015.- Vol. 6.- P. 331–341.

144. Carvill, G. L. GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders/ G.L. Carvill, B.M. Regan, S.C. Yendle, B.J. O'Roak, N. Lozovaya, N. Bruneau, N. Burnashev, A. Khan, J. Cook, E. Geraghty, L.G. Sadleir, S.J. Turner// *Nature Genet.* - 2013.- Vol. 45. – P. 1073-1076. doi:10.1038/ng.2727.
145. Chen, W. Grin1 mutation associated with intellectual disability alters NMDA receptor trafficking and function/W. Chen, C. Shieh, S.A. Swanger, A. M. Tankovic, M. McGuire, M. Tagliati, J. M Graham, S. Madan-Khetarpal, S. F. Traynelis, H. Yuan, T. M. Pierson// *J. Hum. Genet.* - 2017. - Vol. 62. – P. 589-597.
146. Christensen, J. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study/ J. Christensen, M.G. Redersen, C.B. Redersen, [et al] // *Lancet.* - 2009. - Vol. 28, № 3. – P. 1105-1110.
147. Cirulli, A. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus-maze/ A. Cirulli, A. Berry A, F. Chiarotti, E. Alleva// *Hippocampus.* – 2004. - Vol. 14, №7. –P. 802-807.
148. Collins, C. Mapping of the human NMDA receptor subunit (NMDAR1) and the proposed NMDA receptor glutamate-binding subunit (NMDARA1) to chromosomes 9q34.3 and chromosome 8, respectively/ C. Collins, C. Duff, A.M.V. Duncan, R. Planells-Cases, W. Sun, A. Norremolle, E. Michaelis, M. Montal, R. Worton, M.R. Hayden// *Biology, Medicine. Genomics.*- 1994.- Vol. 58. – P. 95-100.
149. Cruz, J.J. Targeting receptor tyrosine kinases and their signal transduction routes in head and neck cancer / J.J. Cruz, A. Ocana, E. Del Barco, A. Pandiella// *Ann. Oncol.* - 2007. - Vol. 18. - P. 421–430.
150. De Giorgio, L.A. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus/ L.A. DeGiorgio, K. N. Konstantinov, S.C. Lee, J.A. Hardin, B.T. Volpe, B. Diamond// *Nature Med.* - 2001.- Vol. 7. – P. 1189-1193.

151. Dechant, G. Neurotrophins/ G. Dechant, H. Neumann// *Adv. Exp. Med. Biol.*- 2002.- Vol. 513. - P. 303—34.
152. Diaz-Arrastia, R. Increased risk of late posttraumatic seizures associated with inheritance of AROE epsilon4 allele/ R. Diaz-Arrastia, Y. Gong, S. Fair, [et al] // *Arch. Neurol.* - 2003. - Vol.60. – P. 318-322.
153. Donato, R. S-100: A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles/ R. Donato. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* - 2001. - Vol. 33, №7. - P. 637-668.
154. Dudra-Jastrzebska, M. Mood disorders in patients with epilepsy/ M. Dudra-Jastrzebska, [et al]// *Pharmacological reports.* - 2007. - Vol. 59. – P. 369-378.
155. Endele, S. Mutations in GRIN2A and GRIN2B encoding regulatory subunits of NMDA receptors cause variable neurodevelopmental phenotypes/ S. Endele, G. Rosenberger, K. Geider, B. Popp, C. Tamer, I. Stefanova, M. Milh, F. Kortum, A. Fritsch, F. K. Pientka, Y. Hellenbroich, V.M. Kalscheuer// *Nature Genet.* - 2010.- Vol. 42. – P. 1021-1026 .
156. Feinstein, A. Mild traumatic brain injury: the silent epidemic/ A. Feinstein // *Can. J. Public Health.* - 2000.-Vol. 91, N 5. - P.325-332.
157. Fisher, R. S. Epileptic seizure and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)/ R.S. Fisher et al.// *Epilepsia.* - 2005. - Vol. 46 (4). -P.470–472
i: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
158. Frey, L.C. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review/ L.C. Frey// *Epilepsia.* - 2003.- Vol. 44, № 10. – P. 11.
159. Gallentine, W.B. Genetic generalized epilepsies/ W.B. Gallentine, M.A. Mikati// *J. Clin Neurophysiol.* - 2012. - Vol. 29(5).- P. 408-419
<https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31826bd92>
160. Geddes, A. E. Reciprocal signalling between NR2 subunits of the NMDA receptor and neuregulin -1 and their role in schizophrenia/ A.E. Geddes, X. Huang, K.A. Newell// *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* - 2011. - Vol. 35, № 4. – P. 896-904.

161. Gentleman, S. Long-term intracerebral inflammatory response after traumatic brain injury/ S.M. Gentleman, P.D. Leclercq, L. Moyes [et al]// *Forensic. Sci. Int.* - 2004. - Vol. 146, № 2—3. - P. 97—104.
162. Guo- He Tan. Neuregulin- 1 represses limbic epileptogenesis through ErbB4 in parvalbumin-expressing interneurons. Guo-He Tan, Yuan-Yuan Liu, Xiao-Ling Hu, Dong-Min Yin, Lin Mei, Zhi-Qi Xiong// *Biology, Medicine. Nature Neuroscience.*- 2012.- Vol. 15.- P. 258-266.
163. Hall, J. A neuregulin- 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms/ J. Hall, H.C. Whalley, D.E. Job, B.J. Baig, A.M. McIntosh, K.L. Evans, P.A. Thomson, D.J. Porteous, D.G. Cunningham-Owens, E.C. Johnstone, S.M. Lawrie// *Nat Neurosci.* - 2006. - Vol. 9(12). - P. 1477-8. doi:10.1038/nn1795
164. Hardingham, G.E. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways / G.E. Hardingham, Y. Fukunaga, H. Bading// *Nat. Neurosci.* - 2002. - Vol. 5.- P. 405-414.
165. Haudhury A.R. Neuregulin-1 and erbB4 immunoreactivity is associated with neuritic plaques in Alzheimer disease brain and in a transgenic model of Alzheimer disease/ A.R. Haudhury, K.M. Gerecke, J.M. Wyss, [et al]// *J. Neuropathol Exp Neurol.* - 2003. - Vol. 62. –P. 42-54.
166. Haug, K. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies/ K. Haug, M. Warnstedt, A.K. Alekov, T. Sander, A. Ramírez, B. Poser, S. Maljevic, S. Hebeisen, C. Kubisch, J. Rebstock, S. Horvath, K. Hallmann, J. S. Dullinger, B. Rau, F. Haverkamp, S. Beyenburg, H. Schulz, D. Janz, B. Giese, G. Müller-Newen, P. Propping, C.E. Elger, C. Fahlke, H. Lerche, A. Heils// *Nature Genetics.* - 2003. - Vol. 33. – P. 527-532. <https://doi.org/10.1038/ng1121>
167. He Y.Y. Role of BDNF in central motor structures and motor diseases/ Y.Y. He, X.Y. Zhang, W.H. Yung, J.N. Zhu, J.J. Wang// *Mol. Neurobiol.* - 2014. - Vol. 48.- P. 783–793.

168. Heizmann, C. W. Ca²⁺-binding S100 proteins in the central nervous system / C.W. Heizmann// *Neurochem. Res.* - 1999. - Vol. 24, № 9.- P. 1097-1100.
169. Houser, C. R. Morphological changes in the dentate gyrus in human temporal lobe epilepsy/ C.R.Houser// *Epilepsy Res.* - 1992. - Vol.7. –P. 223-234.
170. Hudak, A.M. Evaluation of seizure-like episodes in survivors of moderate and severe traumatic brain injury/ A.M. Hudak, K. Trivedi, C. Harper, [et al]// *J. Head Trauma Rehabil.* - 2004. - Vol. 19.- P. 290–295.
171. Igarashi, Y. Expression of receptors for glial cell line derived neurotrophic factor (GDNF) and neurturin in the inner blood retinal barrier of rats/ Y. Igarashi, H. Chiba, H. Utsumi, H. Miyajima, T. Ishizaki, T. Gotoh, K. Kuwahara, H. Tobioka, M. Satoh, M. Mori, N. Sawada// *Cell Struct. Funct.* - 2000. - Vol. 25. – P. 237–241.
172. Immonen, T. A proGDNF related peptide BEP increases synaptic excitation in rat hippocampus. / T. Immonen, A. Alakuijala, M. Hytonen, K. Sainio, D. Poteryaev, M. Saarma, M. Pasternack, H. Sariola// *Neurol.* - 2008. - Vol. 210. - P. 793–796.
173. Jennett, B. Epilepsy after head injury/ B. Jennett [et al]// *Lancet.* - 1973. - Vol. 2. - P. 652—653.
174. Jun-Ming Zhu. Increased NRG1-ErbB4 signaling in human symptomatic epilepsy/ Jun-Ming Zhu, Ke-Xin Li, Shu-Xia Cao, Xiao-Juan Chen, Chen-Jie Shen, Ying Zhang, Hong Yan Geng, Bi-Qing Chen, Hong Lian, Jian-Min Zhang, Xiao-Ming Li// Department of Neurosurgery, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang Province. *Medicine. Scientific Reports.*- 2017.- Vol.7. – P. 141.
175. Kaneko, S. Genetic Identifiers of Epilepsy/ S. Kaneko, H. Iwasa, M. Okada// *Epilepsia.* – 2002. - Vol. 43, № 9. – P. 16-20.
176. Kanner, A. M. Psychiatric comorbidities in epilepsy: Should they be considered in the classification of epileptic disorders/ A.M. Kanner// *Epilepsy*

Behav. - 2016. - Vol. 64. - P. 306-308.
<http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.06.040>

177. Kawata, M. Of neuropsin–neuregulin 1 signaling imbalances ErbB4 inhibitory networks and disrupts hippocampal gamma oscillation/ M. Kawata, S. Morikawa, S. Shiosaka and H. Tamura Ablation// *Translational Psychiatry*. - 2107. - №7.- P. 1-10.
178. Ke- Xin Li. Neuregulin 1 regulates excitability of fast-spiking neurons through Kv1.1 and acts in epilepsy/Ke-Xin Li, Ying-Mei Lu, Zheng-Hao Xu, Jing Zhang, Jun-Ming Zhu, Jian-Ming Zhang, Shu-Xia Cao, Xiao-Juan Chen, Zhong Chen, Jian-Hong Luo, Shumin Duan, Xiao-Ming Li// *Nature Neuroscience*. - 2011. -Vol.15- P. 267-273.
179. Khaspekov, L. G. Molecular Mechanisms Mediating Involvement of Glial Cells in Brain Plastic Remodeling in Epilepsy/ L.G. Khaspekov// *Biochemistry*. - 2017. - Vol. 82.- P. 380-390.
180. Kryukov, K.A. Status epilepticus alters hippocampal longterm synaptic potentiation in a rat lithiumpilocarpine model/ K.A. Kryukov, K.K. Kim, L.G. Magazanik, A.V. Zaitsev// *Neuroreport*. - 2016. - Vol. 27. – P. 1191–1195.
181. Lazarowski, A. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy/ A. Lazarowski, L. Czornyj, F. Lubienieki [et al]// *Epilepsia*. - 2007. - Vol. 48, № 5.- P. 140.
182. Lemke, J. R. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes/J.R. Lemke, D. Lal, E.M. Reinthaler, I. Steiner, M. Nothnagel, M. Alber, K. Geider, B. Laube, M. Schwake, K. Finsterwalder, A. Franke, M. Schilhabel, M// *Nature Genet*. - 2013. -Vol. 45. – P. 1067-1072.
183. Lesca, G. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction/ G. Lesca, G. Rudolf, N. Bruneau, N. Lozovaya, A. Labalme, N. Boutry-Kryza, M. Salmi, T. Tsintsadze, L. Addis, J. Motte, S. Wright, V. Tsintsadze// *Nature Genet*. -2013. - Vol. 45. - P. 1061-1066.

184. Lyons, W.E. Brain derived neurotrophic factor deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities/ W.E. Lyons, L.A. Mamounas, G.A. Ricaurte, V. Coppola, S.W. Reid, S.H. Bora, C. Wihler, V.E. Koliatsos, L. Tessarollo// Proc. Natl. Acad. Sci. - 1999. - Vol. 96. – P. 15239–15244 .
185. Mc Namara J, Scharfman HE. Temporal Lobe Epilepsy and the BDNF Receptor, TrkB / J. McNamara, H.E Scharfman// International League Against Epilepsy.- 2010.- Vol. 51.- №5.- P. 46.
186. Meador, K.J. The basic science of memory as it applies to epilepsy/ K.J. Meador// Epilepsia. - 2007. - Vol. 48. – P. 23–25 .
187. Montero J.C. Neuregulins and cancer / J.C. Montero, R. Rodriguez-Barrueco, A. Ocana, E. Diaz-Rodriguez, A. Wsparis-Ogando, A. Pandiella// Clin. Cancer Res. - 2008. - Vol. 14 (11). - P. 3237–3241.
188. Moore T. Polymorphism analysis of JRK/JH8, the human homologue of mouse jerky, and description of a rare mutation in a case of CAE evolving to JME/ T. Moore, S. Hecquet, A. McLellann, D. Ville, D. Grid, F. Picard, B. Moulard, P. Asherson, A.J. Makoff, D. McCormick, L. Nashef, P. Froguel, A. Arzimanoglou, E. Le.Guern, B. Bailleul// Epilepsy Res. - 2001.- Vol. 46(2). – P. 157-167. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(01\)00275-3](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(01)00275-3)
189. Nguyen, K.Q. Impaired TrkB signaling Underlies reduced BDNF mediated trophic support of striatal neurons in the R6/2 mouse model of Huntington’s disease/ K.Q. Nguyen, V.V. Rymar, A.F. Sadikot// Front. Cell Neurosci. - 2016. - Vol. 10. – P doi: 10.3389/fncel.2016.00037.
190. Nishikiori N. Glial cell derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy/ N. Nishikiori, M. Osanai, H. Chiba, T. Kojima, Y. Mitamura, H. Ohguro, N. Sawada// Diabetes. - 2007. - Vol. 56.- P. 1333–1340.
191. Ohba C. GRIN1 mutations cause encephalopathy with infantile-onset epilepsy, and hyperkinetic and stereotyped movement disorders/ C. Ohba, M. Shiina, J. Tohyama, K. Haginoya, T. Lerman-Sagie, N. Okamoto, L. Blumkin,

- D. Lev, S. Mukaida, F. Nozaki, M. Uematsu, A. Onuma// *Epilepsia*. - 2015. - Vol. 56. – P. 841-848.
192. Pagni, C.A. Prevention and treatment of post-traumatic epilepsy/ C.A. Pagni, F. Zenga // *Expert Rev. Neurother.*-2006. - № 6(8). – P. 1223-1233.
193. Paillard, T. Protective effects of physical exercise in Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease: a narrative review/ T. Paillard, Y. Rolland, P. De Souto Barreto// *J. Clin. Neurol.* - 2014. - Vol. 11.-P. 212–219 .
194. Pencea, V. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus/ V. Pencea, K.D. Bingaman, S.J. Wiegand, M.B. Luskin// *J. Neurosci.* -2001.- Vol. 21. – P. 6706-6717.
195. Perea G. Glial calcium signaling and neuron-glia communication/ G. Perea , A. Araque // *Cell Calcium*.- 2005.- Vol. 38.- P. 375—382.
196. Petrovski, C.E.I. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. C.E.L. Petrovski, N.C. Szoেকে, N.C. Jones, L.J. Salzberg, R.M. Sheffield, R.M. Huggins, T. O’Brien// *J. Neurology*. - 2010. - Vol. 75. – P. 1015-1021.
197. Petzold, A. Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study/ A. Petzold, A.J. Green, G. Keir [et al]//*Crit. Care Med.* - 2002.- Vol. 30.- № 12. –P. 2705-2710.
198. Pezet, S. Neurotrophins and pain/ S. Pezet // *Biol Aujourdhui*. 2014. Vol. 208.-P. 21–29.
199. Pignon, J.C. Androgen receptor controls EGFR and ERBB2 gene expression at different levels in prostate cancer cell lines / J.C. Pignon, B. Koopmansch, G. Nolens, L. Delacroix, D. Waltregny, R. Winkler// *Cancer Res.* - 2009. - Vol. 69 (7). - P. 2941–2949. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3760.
200. Qiu, C. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen Project. A 6-year follow-up study/ C. Qiu, E. Strauss, J. Fastbom [et al]// *Arch Neurol.* - 2003.- Vol. 60. – P. 223-228.

201. Richard, I. Haptoglobin HP2-2 genotype, α -thalassaemia and acute seizures in children living in a malaria-endemic area/ I. Richard, N.W. Thomas, G. Samson, U. Sophie, M. Alex, O. Herbert, A. Sarah, M. Kathryn, A.K. Piet, K. Dominik, G.R. Brian, R. J. C. Charles// *Epilepsy Res.* - 2008. - Vol. 81. - P. 114–118. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2008.04.021 PMID: PMC2670977 PMID: 18554871
202. Rigau, V. Angiogenesis is associated with blood–brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy / V. Rigau, M. Morin, M.C. Rousset, [et al]// *Brain.* - 2007.- Vol. 130.- P. 1942.
203. RRaabe, A. Serum of S-100 protein in severe head injury/ A. RRaabe, C. Grolms, O. Sorge [et al]// *Neurosurgery.* - 1999.- Vol. 45.- №3.- P. 477-483.
204. Sadrzadeh, S.M. Haptoglobin phenotypes in epilepsy/ S. M. Sadrzadeh, Y. Saffari, J. Bozorgmehr // *Clin. Chem.*- 2004. - Vol. 50. - P.1095-1097.
205. Shigemoto Mogami, Y. Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone/ Y. Shigemoto Mogami, K. Hoshikawa, J.E. Goldman, Y. Sekino, K.J. Sato// *Neurosci.* - 2014.- Vol. 34.- P. 2231–2243.
206. Shimizu, F. Pericyte derived glial cell line derived neurotrophic factor increase the expression of claudin in the blood brain barrier and the blood nerve barrier/ F. Shimizu, Y. Sano, K. Saito, M.A. Abe, T. Maeda, H. Haruki, T. Kanda// *Neurochem. Res.* - 2012.- Vol. 37.- P. 401–409.
207. Shumaker, S.A. Womens Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Womens Health Initiative Memory Study/ S.A. Shumaker, G. Legault, L. Kuller [et al.] // *JAMA.* - 2004.- Vol. 291.- P. 2947-58
208. Sipe, G.O. Microglial P2Y₁₂ is necessary for synaptic plasticity in mouse visual cortex/ G.O. Sipe, R.L. Lowery, M.E. Tremblay, E.A. Kelly, C.E. Lamantia, A.K. Majewska// *Nat. Commun.* - 2016. -Vol. 7.- P. 109.

209. Sofroniew, M.V. Astrocytes: biology and pathology/ M.V. Sofroniew, H.V. Vinters// *Acta Neuropathol.* - 2010.- Vol.119.-P. 7-35.
210. Sopova, K. Dysregulation of neurotrophic and haematopoietic growth factors in Alzheimer's disease: from pathophysiology to novel treatment strategies/ K. Sopova, K. Gatsiou, K. Stellos, C. Laske// *Curr. Alzheimer Res.* - 2014. - Vol. 11.- P. 27–39 .
211. Sun, X.L. The proform of glia cell linederived neurotrophic factor: a potentially biologically active protein/ X.L. Sun, B.Y. Chen, L. Duan, Y. Xia, Z.J. Luo, J.J. Wang, Z.R. Rao, L.W.Chen// *Mol. Neurobiol.* - 2014. - Vol. 49.- P. 234–250.
212. Taylor, A.R. The involvement of Type II Neuregulin 1 in rat visuospatial learning and memory / A.R. Taylor, S.B. Taylor, J.I. Koenig// *Neurosci. Lett.* - 2012.- Vol. 531(2).- P. 131–135.
213. Van Vliet, E.A. Blood–brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy/ E.A. Van Vliet, E. Aronica, J.A. Gorter // *Seminars in Cell & Developmental Biology.* - 2015.- Vol. 38.- P. 26.
214. Van Vliet, E.A. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy/ E.A. Van Vliet, S.D.C. Ara'ujo, S. Redeker [et al] // *Brain.*- 2007. - Vol. 130, № 2. - P. 521.
215. Vartanian, T. Failure of spinal cord oligodendrocyte development in mice lacking neuregulin/ E. Vartanian, G. Fischbach, R. Miller// *Proc Natl Acad Sci.* - 1999. - Vol. 96(2). -P. 731-5.
216. Vasilios, K. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables/ K. Vasilios// *Annals of General Psychiatry.* - 2007.- Vol. 6. – P. 28.
217. Wang, X. Role of immune and inflammatory mediators in CNS injury/ X. Wang, G.Z. Feuerstein// *Drug News Perspect.* - 2000. - Vol.13, № 3.- P. 133—140.
218. Westbrook , L. E. Nonepileptic seizures after head injury/ L.E. Westbrook, O. Devinsky// *Epilepsia.* - 1998. - Vol.9.- P. 978-982.

219. Yang, T. Why mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression/ T. Yang, D. Zhou, H.J. Stefan// *Neurol Sci.* - 2010.- Vol. 296, № 1-2.- P. 1-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.06.002>

220. Yokley, J.L. Genetic associations between neuregulin-1 SNPs and neurocognitive function in multigenerational, multiplex schizophrenia families / J.L. Yokley, K.M. Prasad, K.V. Chowdari, [et al]// *Psychiatr. Genet.* - 2012. - Vol. 22(2). – P. 70–81.

Приложение

Таблица 1. Ассоциации генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* с выраженностью когнитивных нарушений (MMSE) среди всех испытуемых

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	120	26,86 (0,58)	0,00	0,18
	G/A	111	27,39 (0,46)	1,29(-0,16-2,74)	
	A/A	33	27,7 (0,93)	1,33 (-0,80-3,46)	
Доминантная	G/G	120	26,86 (0,58)	0,00	0,063
	G/A- A/A	144	27,46 (0,41)	1,30 (-0,06-2,66)	
Рецессивная	G/G- G/A	231	27,1 (0,37)	0,00	0,51
	A/A	33	27,7 (0,93)	0,67 (-1,33-2,67)	
Сверх-доминантная	G/G- A/A	153	27,04 (0,5)	0,00	0,16
	G/A	111	27,39 (0,46)	0,97 (-0,39-2,33)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 2. Ассоциации генотипов rs 1969060 гена *GRIN2A* с выраженностью когнитивных нарушений (MMSE)

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	99	27,8 (0,6)	0,00	0,75
	G/A	129	26,6 (0,48)	0,30 (-1,31-1,91)	
	A/A	36	27,61 (0,86)	0,81 (-1,31-2,94)	
Доминантная	G/G	99	26,8 (0,6)	0,00	0,56
	G/A- A/A	165	26,82 (0,42)	0,44 (-1,06-1,95)	
Рецессивная	G/G- G/A	228	27,12 (0,38)	0,00	0,51
	A/A	36	27,61 (0,86)	0,65 (-1,28-2,58)	
Сверх-доминантная	G/G- A/A	135	27,76 (0,5)	0,00	0,95
	G/A	129	26,59 (0,48)	0,05 (-1,42-1,51)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 3. Ассоциации генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* с выраженностью лобной дисфункции по результатам FAB- теста среди рассматриваемых групп

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	120	15,43 (0,43)	0,00	0,62
	G/A	111	15,14 (0,41)	0,39 (-0,73-1,50)	
	A/A	33	15,82 (0,82)	0,76 (-0,88-2,40)	
Доминантная	G/G	120	15,43 (0,43)	0,00	0,38
	G/A- A/A	144	15,3 (0,37)	0,47 (-0,58-1,52)	
Рецессивная	G/G- G/A	231	15,29 (0,3)	0,00	0,47
	A/A	33	15,82 (0,82)	0,56 (-0,97-2,10)	
Сверх-доминантная	G/G- A/A	153	15,51 (0,38)	0,00	0,7
	G/A	111	15,14 (0,41)	0,20 (-0,84-1,25)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 4. Ассоциации генотипов rs1969060 гена *GRIN2A* с выраженностью когнитивных нарушений (FAB) среди всех пациентов

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	99	16,26 (0,45)	0,00	0,56
	G/A	129	14,55 (0,41)	-0,30 (-1,54-0,93)	
	A/A	36	15,78 (0,58)	0,57 (-1,06-2,20)	
Доминантная	G/G	99	16,26 (0,45)	0,00	0,92
	G/A- A/A	165	14,82 (0,35)	-0,06 (-1,22-1,09)	
Рецессивная	G/G- G/A	228	15,29 (0,31)	0,00	0,34
	A/A	36	15,78 (0,58)	0,73 (-0,75-2,21)	
Сверх-доминантная	G/G- A/A	135	16,13 (0,37)	0,00	0,4
	G/A	129	14,55 (0,41)	-0,48 (-1,60-0,65)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 5. Ассоциации генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* с выраженностью когнитивных нарушений (тест запоминания 5 слов) среди всех пациентов

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	120	8,25 (0,23)	0,00	0,26
	G/A	111	8,27 (0,21)	0,49 (-0,10-1,07)	
	A/A	33	8,24 (0,39)	0,38 (-0,48-1,24)	
Доминантная	G/G	120	8,25 (0,23)	0,00	0,1
	G/A- A/A	144	8,26 (0,18)	0,46 (-0,09-1,01)	
Рецессивная	G/G- G/A	231	8,26 (0,16)	0,00	0,76
	A/A	33	8,24 (0,39)	0,13 (-0,68-0,94)	
Сверх-доминантная	G/G- A/A	153	8,25 (0,2)	0,00	0,16
	G/A	111	8,27 (0,21)	-0,40 (-0,15-0,94)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 6. Ассоциации генотипов rs 1969060 гена *GRIN2A* с выраженностью когнитивных нарушений (тест запоминания 5 слов) среди всех пациентов

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	99	8,63 (0,23)	0,00	0,66
	G/A	129	7,93 (0,22)	-0,08 (-0,73-0,57)	
	A/A	36	8,42 (0,33)	0,30 (-0,55-1,16)	
Доминантная	G/G	99	8,63 (0,23)	0,00	0,94
	G/A- A/A	165	8,04 (0,19)	0,02 (-0,58-0,63)	
Рецессивная	G/G- G/A	228	8,23 (0,16)	0,00	0,38
	A/A	36	8,42 (0,33)	0,35 (-0,43-1,13)	
Сверх-доминантная	G/G- A/A	135	8,57 (0,19)	0,00	0,56
	G/A	129	7,93 (0,22)	-0,18 (-0,77-0,41)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 7. Ассоциации генотипов гена rs 1126442 *GRIN1* с выраженностью реактивной тревожности среди всех пациентов

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	120	41,54 (1,16)	0,00	0,81
	G/A	111	42,87 (1,2)	1,12 (-2,23-4,48)	
	A/A	33	42,39 (1,97)	0,64 (-4,29-5,56)	
Доминантная	G/G	120	41,54 (1,16)	0,00	0,53
	G/A- A/A	144	42,76 (1,03)	1,01 (-2,14-4,17)	
Рецессивная	G/G- G/A	231	42,18 (0,83)	0,00	0,98
	A/A	33	42,39 (1,97)	0,06 (-4,55-4,67)	
Сверх-доминантная	G/G- A/A	153	41,73 (1)	0,00	0,54
	G/A	111	42,87 (1,2)	0,97 (-2,16-4,11)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 8. Ассоциации генотипов гена 1969060 *GRIN2A* с выраженностью реактивной тревожности среди всех испытуемых

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	99	40,94 (1,11)	0,00	0,39
	G/A	129	43,12 (1,21)	2,58 (-1,11-6,28)	
	A/A	36	42,44 (1,9)	1,29 (-3,59-6,17)	
Доминантная	G/G	99	40,94 (1,11)	0,00	0,21
	G/A- A/A	165	42,97 (1,03)	2,23 (-1,22-5,68)	
Рецессивная	G/G- G/A	228	42,17 (0,84)	0,00	0,96
	A/A	36	42,44 (1,9)	-0,12 (-4,57-4,33)	
Сверх-доминантная	G/G- A/A	135	41,34 (0,96)	0,00	0,2
	G/A	129	43,12 (1,21)	2,18 (-1,18-5,54)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 9. Ассоциации генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* с выраженностью личностной тревожности среди всех пациентов

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	119	43,25 (1,32)	0,00	0,42
	G/A	111	49,12 (4,6)	5,30 (-3,60-14,20)	
	A/A	33	42,55 (2,2)	-1,01 (-14,07-12,04)	
Доминантная	G/G	119	43,25 (1,32)	0,00	0,37
	G/A-A/A	144	47,61 (3,58)	3,86 (-4,53-12,25)	
Рецессивная	G/G-G/A	230	46,08 (2,33)	0,00	0,55
	A/A	33	42,55 (2,2)	-3,74 (-15,98-8,49)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	152	43,1 (1,13)	0,00	0,19
	G/A	111	49,12 (4,6)	5,54 (-2,77-13,86)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 10. Ассоциации генотипов гена rs 1969060 *GRIN2A* с выраженностью личностной тревожности у всех пациентов

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	98	43 (1,36)	0,00	0,46
	G/A	129	48,35 (4,01)	5,21 (-4,69-15,11)	
	A/A	36	43,11 (2,04)	-1,34 (-14,33-11,64)	
Доминантная	G/G	98	43 (1,36)	0,00	0,47
	G/A-A/A	165	47,12 (3,17)	3,39 (-5,87-12,64)	
Рецессивная	G/G-G/A	227	46,04 (2,36)	0,00	0,49
	A/A	36	43,11 (2,04)	-4,20 (-16,00-7,60)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	134	43,03 (1,13)	0,00	0,22
	G/A	129	48,35 (4,01)	5,64 (-3,34-14,61)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 11. Ассоциации генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* с выраженностью тревоги.

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	119	5,66 (0,31)	0,00	0,81
	G/A	111	5,74 (0,42)	0,03 (-1,00-1,07)	
	A/A	33	6,15 (0,6)	0,48 (-1,04-2,00)	
Доминантная	G/G	119	5,66 (0,31)	0,00	0,79
	G/A-A/A	144	5,83 (0,35)	0,14 (-0,84-1,11)	
Рецессивная	G/G-G/A	230	5,7 (0,26)	0,00	0,52
	A/A	33	6,15 (1,59)	0,46 (-0,95-1,88)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	152	6,09 (0,43)	0,00	0,87
	G/A	111	5,74 (0,42)	-0,08 (-1,05-0,89)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 12. Ассоциации генотипов rs 1969060 гена *GRIN2A* с выраженностью тревоги среди всех пациентов.

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	98	5,56 (0,48)	0,00	0,81
	G/A	129	5,92 (0,28)	0,33 (-0,82-1,47)	
	A/A	36	5,67 (0,55)	-0,05 (-1,56-1,46)	
Доминантная	G/G	98	5,56 (0,48)	0,00	0,69
	G/A-A/A	165	5,87 (0,25)	0,22 (-0,85-1,29)	
Рецессивная	G/G-G/A	227	5,77 (0,26)	0,00	0,74
	A/A	36	5,67 (0,55)	-0,23 (-1,60-1,14)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	134	5,59 (0,38)	0,00	0,52
	G/A	129	5,92 (0,28)	0,34 (-0,70-1,38)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 13. Ассоциации генотипов гена rs 1126442 *GRIN1* с выраженностью депрессии среди всех обследуемых

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	118	4,48 (0,3)	0,00	0,46
	G/A	111	4,59 (0,32)	-0,15 (-1,03-0,74)	
	A/A	33	5,36 (0,64)	0,67 (-0,63-1,96)	
Доминантная	G/G	118	4,48 (0,3)	0,00	0,93
	G/A- A/A	144	4,76 (0,28)	0,04 (-0,80-0,88)	
Рецессивная	G/G- G/A	229	4,53 (0,22)	0,00	0,23
	A/A	33	5,36 (0,64)	0,74 (-0,47-1,95)	
Сверх-доминантная	G/G- A/A	151	4,68 (0,28)	0,00	0,47
	G/A	111	4,59 (0,32)	-0,31 (-1,14-0,52)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 14. Ассоциации генотипов гена rs 1969060 *GRIN2A* с выраженностью депрессии среди всех пациентов

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	98	4,28 (0,34)	0,00	0,47
	G/A	128	4,95 (0,3)	0,52 (-0,46-1,50)	
	A/A	36	4,5 (0,54)	-0,11 (-1,40-1,18)	
Доминантная	G/G	98	4,28 (0,34)	0,00	0,46
	G/A- A/A	164	4,85 (0,26)	0,34 (-0,58-1,26)	
Рецессивная	G/G- G/A	226	4,66 (0,23)	0,00	0,51
	A/A	36	4,5 (0,54)	-0,39 (-1,56-0,78)	
Сверх-доминантная	G/G- A/A	134	4,3 (0,29)	0,00	0,22
	G/A	128	4,95 (0,3)	0,55 (-0,34-1,44)	

OR –отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал.

Таблица 15. Множественный анализ частоты встречаемости аллелей генов *GRIN1* и *GRIN2A* и его ассоциации с типом приступов среди пациентов с ПТЭ и ГЭ.

№	GRIN 1	GRIN 2A	Частота встречаемости общая	Частота встречаемости и в группе пациентов с фокальными и БТКП	Частота встречаемости в группе пациентов с БТКП	OR (95%CI)	P
1	G	G	0,3342	0,3589	0,3186	1,0	--
2	G	A	0,3158	0,2744	0,3439	0,52(0,17-1,56)	0,24
3	A	G	0,1908	0,2244	0,1626	1,17 (0,33-4,06)	0,81
4	A	A	0,1592	0,1422	0,1749	0,54 (0,19-1,50)	0,24

P=0,28

Таблица 16. Множественный анализ частоты встречаемости аллелей генов *GRIN1* и *GRIN2A* и его ассоциации с наследственностью среди пациентов с ПТЭ и ГЭ.

№	GRIN 1	GRIN 2A	Частота встречаемости общая	Частота встречаемости и среди пациентов без отягощенной наследственности	Частота встречаемости и среди пациентов с отягощенной наследственностью	OR (95%CI)	P
1	G	G	0,3342	0,3385	0,3167	1,0	--
2	G	A	0,3158	0,316	0,3167	1,15(0,40-3,27)	0,79
3	A	G	0,1908	0,1933	0,1833	1,07 (0,36-3,21)	0,91
4	A	A	0,1592	0,1521	0,1833	1,36 (0,51-3,63)	0,54

P=0,95

Таблица 17. Множественный анализ частоты встречаемости аллелей генов *GRIN1* и *GRIN2A* и его ассоциации с ремиссией среди пациентов с ПТЭ и ГЭ.

№	<i>GRIN1</i>	<i>GRIN2A</i>	Частота встречаемости общая	Частота встречаемости среди пациентов с нестойкой ремиссией	Частота встречаемости среди пациентов со стойкой ремиссией	OR (95%CI)	p
1	G	G	0,34	0,3767	0,3153	1,0	--
2	G	A	0,3075	0,251	0,3423	1,84(0,75-4,48)	0,18
3	A	G	0,1888	0,1978	0,1902	1,10 (0,46-2,65)	0,83
4	A	A	0,1638	0,1746	0,1522	1,19 (0,51-2,78)	0,69

P=0,51

Таблица 18. Множественный анализ частоты встречаемости аллелей генов *GRIN1* и *GRIN2A* и их ассоциации с нейрегулином-1 среди пациентов с ПТЭ и ГЭ

№	<i>GRIN1</i>	<i>GRIN2A</i>	Частота встречаемости и общая	OR (95%CI)	P
1	G	A	0,3387	0,00	--
2	G	G	0,3113	8,25 (-2,32-18,83)	0,14
3	A	A	0,178	2,73 (-7,8-13,27)	0,61
4	A	G	0,172	4,58 (-6,83-15,98)	0,44

P=0,44