

Исследование роли носительства однонуклеотидных вариантов генов *IL-1 β* , *TNFA*, *BDNF*, *NTRK-2* в развитии и клинических особенностях височной эпилепсии

Панина Ю.С., Доморацкая Е.А., Парамонова А.И., Дмитренко Д.В.
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Височная эпилепсия (ВЭ) является самой распространенной формой фокальной эпилепсии у взрослых с высокой частотой фармако-резистентного течения. Исследования вклада носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, кодирующих белки нейровоспаления и нейродегенерации, в развитие ВЭ в Российской Федерации ранее не проводились.

Цель исследования – изучение ассоциации ОНВ rs16944 и rs1143634 гена *IL-1 β* , rs1800629 гена *TNFA*, rs6265 гена *BDNF*, rs3780645 гена *NTRK-2* с риском развития, клиническими и нейровизуализационными особенностями ВЭ.

Пациенты и методы. В исследование включено 166 пациентов с ВЭ и 203 здоровых добровольца, проживающих в Сибирском федеральном округе. Исследование включало клинические, нейрофизиологические, нейрорадиологические, лабораторные методы исследования. Исследование носительства ОНВ rs16944 (-511T/C) и rs1143634 (+3954C/T) гена *IL-1 β* , rs1800629 (G-308A) гена *TNFA*, rs6265 (G/A) гена *BDNF*, rs3780645 (C/T) и rs2289656 (C/T) гена *NTRK-2* проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Установлена прогностически неблагоприятная роль носительства аллеля A и генотипа GA rs1800629 гена *TNFA* в развитии ВЭ, генотипа GA rs6265 гена *BDNF* с развитием ВЭ с гиппокампальным склерозом. Носительство генотипа AA rs1800629 гена *TNFA* у пациентов с ВЭ снижает риск политерапии противоэпилептическими препаратами.

Заключение. Изучение процессов нейровоспаления и нейродегенерации важно как с физиологической точки зрения, так и с точки зрения поиска маркеров развития ВЭ, позволяющих предсказать и оценить темп прогрессирования заболевания, помочь в определении тактики лечения и оценке его эффективности. В связи с этим в настоящее время выявление потенциальных генетических маркеров остается крайне актуальной задачей.

Ключевые слова: височная эпилепсия; *IL-1 β* ; *TNFA*; *BDNF*; *NTRK-2*; однонуклеотидный полиморфизм; ген; фармакорезистентность.

Контакты: Екатерина Алексеевна Доморацкая; e.domorats@yandex.ru

Для ссылки: Панина ЮС, Доморацкая ЕА, Парамонова АИ, Дмитренко ДВ. Исследование роли носительства однонуклеотидных вариантов генов *IL-1 β* , *TNFA*, *BDNF*, *NTRK-2* в развитии и клинических особенностях височной эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(5):28–35. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-28-35

*Study of the role of carriage of single nucleotide variants of the *IL-1 β* , *TNFA*, *BDNF*, *NTRK-2* genes in the development and clinical features of temporal lobe epilepsy*

Panina Yu.S., Domoratskaya E.A., Paramonova A.I., Dmitrenko D.V.

V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk Medical State University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Temporal lobe epilepsy (TE) is the most common form of focal epilepsy in adults with a high rate of drug-resistant course. In the Russian Federation studies of the contribution of the carriage of single nucleotide variants of genes (SNGs) encoding proteins of neuroinflammation and neurodegeneration to the development of TE have not been previously carried out.

Objective: to study the association of SNGs rs16944 and rs1143634 of the *IL-1 β* gene, rs1800629 of the *TNFA* gene, rs6265 of the *BDNF* gene, rs3780645 of the *NTRK-2* gene with the risk of development, clinical and neuroimaging features of TE.

Patients and methods. The study included 166 patients with TE and 203 healthy volunteers living in the Siberian Federal District. The study included clinical, neurophysiological, neuroradiological, and laboratory work-up. Investigation of the carriage of SNGs rs16944 (-511T/C) and rs1143634 (+3954C/T) of the *IL-1 β* gene, rs1800629 (G-308A) of the *TNFA* gene, rs6265 (G/A) of the *BDNF* gene, rs3780645 (C/T) and rs2289656 (C/T) of the *NTRK-2* gene was carried out by real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. The prognostically unfavorable role of carriage of the A allele and the GA rs1800629 genotype of the *TNFA* gene in the development of TE, the GA rs6265 genotype of the *BDNF* gene in the development of TE with hippocampal sclerosis was established. Carrying the genotype AA rs1800629 of the *TNFA* gene in patients with TE reduces the risk of polytherapy with antiepileptic drugs.

Conclusion. *The study of neuroinflammation and neurodegeneration processes is important both from a physiological point of view and from the point of view of searching for the TE development markers, which make it possible to predict and evaluate the rate of disease progression, help to determine the tactics of treatment, and evaluate its effectiveness. In this regard, at present, the identification of potential genetic markers remains a task of high priority.*

Keywords: *temporal lobe epilepsy; IL-1 β ; TNFA; BDNF; NTRK-2; single nucleotide polymorphism; gene; pharmacoresistance.*

Contact: *Ekaterina Alekseevna Domoratskaya; e.domorats@yandex.ru*

For reference: *Panina YuS, Domoratskaya EA, Paramonova AI, Dmitrenko DV. Study of the role of carriage of single nucleotide variants of the IL-1 β , TNFA, BDNF, NTRK-2 genes in the development and clinical features of temporal lobe epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(5):28–35. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-28-35*

Височная эпилепсия (ВЭ) является самой распространенной формой фокальной эпилепсии у взрослых [1, 2]. У 40% пациентов эпилептические приступы рефрактерны к медикаментозной терапии [3–5].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что нейровоспалительные и нейродегенеративные процессы могут усиливать друг друга, способствуя возникновению и хронизации эпилепсии, а также формированию фармакорезистентности [6–9]. Белковые биомаркеры воспаления и нейродегенерации при ВЭ изучены в экспериментальных моделях, в ткани гиппокампов пациентов с резистентными формами ВЭ, крови или ликворе пациентов [10–12].

Исследования вклада носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, кодирующих белки нейровоспаления и нейродегенерации, в развитие ВЭ активно проводятся на протяжении нескольких лет, однако в Российской Федерации подобные исследования ранее не проводились [13, 14].

Цель исследования – изучение ассоциации носительства ОНВ rs16944 и rs1143634 гена *IL-1 β* , rs1800629 гена *TNFA*, rs6265 гена *BDNF*, rs3780645 гена *NTRK-2* с риском развития, клиническими и нейровизуализационными особенностями ВЭ.

Пациенты и методы. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (выписка из протокола № 85/2018 от 27 сентября 2018 г.). Перед включением в исследование все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия.

В исследование включено 166 пациентов с мезиальной ВЭ и 203 здоровых добровольца.

Критерии включения в основную группу: пациенты с мезиальной ВЭ; возраст от 16 до 80 лет; жители Сибирского федерального округа; наличие добровольно подписанного информированного согласия. **Критерии исключения:** пациенты с другими формами эпилепсии; отсутствие добровольно подписанного информированного согласия; повышение температуры тела на момент исследования выше 36,9 °С; перенесенные в течение 1 мес острые заболевания или обострение хронических заболеваний.

Критерии включения в контрольную группу: здоровые люди; возраст от 16 до 80 лет; наличие добровольно подписанного информированного согласия. **Критерии исключения:** наличие нейropsychических заболеваний; субклинические эпилептиформные изменения на ЭЭГ; повышение температуры тела на момент исследования выше 36,9 °С; перенесенные в течение 1 мес острые заболевания или обост-

рение хронических заболеваний; отсутствие добровольно подписанного информированного согласия.

Исследование включало клинические (анализ анамнеза, исследование неврологического статуса, оценка тяжести эпилептических приступов с использованием Национальной госпитальной шкалы тяжести эпилептических приступов), нейрофизиологические (ЭЭГ-видео-мониторинг); нейрорадиологические (МРТ головного мозга), лабораторные (биохимические, молекулярно-генетические) методы исследования.

Молекулярно-генетические исследования проведены в лаборатории медицинской генетики с использованием приборной базы Центра коллективного пользования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого».

Исследование носительства ОНВ проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на аппарате Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science, Австралия) с использованием технологии аллельной дискриминации TaqMan и флуоресцентных зондов Applied Biosystems (США) для rs16944 (-511Т/С) и rs1143634 (+3954С/Т) гена *IL-1 β* , rs1800629 (G-308A) гена *TNFA*; и «Синтол» (Россия) для rs6265 (G/A) гена *BDNF*, rs3780645 (С/Т) гена *NTRK-2*.

Забор крови у пациентов производили из кубитальной вены в вакуумные пробирки IMPROVACUTER (Guangzhou Improve Medical Instruments, Китай), содержащие 0,5 М раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Выделение геномной ДНК из 0,1 мл взвеси лейкоцитов осуществляли сорбционным методом с помощью набора «ДНК-Сорб-В» (103-20, «АмплиПрайм», Россия) согласно инструкции производителя. Выделенную ДНК хранили при температуре -20 °С. В состав буфера для ПЦР-РВ входила 2,5-кратная реакционная смесь, адаптированная для ПЦР-РВ, 25 мМ MgCl₂, ddH₂O (M-428, «Синтол», Россия).

Статистические методы. По результатам исследования в программе MS Excel 2013 была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакета программ SPSS Statistics (версия 19.0) осуществлялся статистический анализ. Для описания количественных данных с ненормальным распределением использовалась медиана (Me) и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили]. Для описания качественных данных использовали 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для сравнения нескольких групп по количественному признаку применяли непараметрический дисперсионный анализ (критерий Краскелла–Уоллиса) с последующими попарными сравнениями групп между собой; для сравнения двух групп применяли критерий Манна–Уитни. Для определения статистической

значимости различий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) при значениях ожидаемых частот больше 5. Для оценки факторов риска, ассоциирующихся с развитием ВЭ, оценивали показатели отношения шансов (ОШ; 95% ДИ) или отношения рисков (ОР; 95% ДИ). Для оценки связи между количественными признаками, имеющими ненормальное распределение, использовался коэффициент корреляции Спирмена (r). Межгрупповые различия признавались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты. Возраст пациентов с ВЭ в исследуемой группе на момент исследования варьировал от 16 до 76 лет. Медиана возраста составила 35,0 [29,0; 46,0] года. Распределение пациентов по полу: мужской – 69 (41,6%) человек, женский – 97 (58,4%) человек. Возраст дебюта ВЭ составил 19,0 [13,0; 30,5] года. Длительность заболевания в 54% (89/166) случаев превышала 10 лет, медиана – 11,0 [9,0; 20,0] года.

В 74,7% случаев (124/166) регистрировались билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом. Тяжесть эпилептических приступов по Национальной госпитальной шкале варьировала от 1 до 23 баллов, медиана – 13,0 [11,0; 16,0] балла.

Структурная этиология ВЭ выявлена в 51,8% случаев. По результатам анализа данных МРТ головного мозга пациенты с ВЭ были разделены на три группы: ВЭ с гиппокам-

пальным склерозом (ГС) – 62 (37,4%); без структурных изменений головного мозга (МР-негативные) – 40 (24,1%); с другими структурными изменениями – 64 пациента (38,6%; исключены из последующего анализа).

Частота носительства аллелей ОНВ генов *IL-1 β* , *TNFA*, *BDNF*, *NTRK-2* среди пациентов с ВЭ, проживающих на территории Красноярского края, и европейской популяции по данным международной базы данных Genome Aggregation Database (gnomAD; доступна по электронному адресу: <https://gnomad.broadinstitute.org/>) представлена в табл. 1. Распределение частот аллелей и генотипов изучаемых ОНВ генов *IL-1 β* , *TNFA*, *BDNF*, *NTRK-2* соответствует равновесию Харди–Вайнберга (ПХВ).

При проведении молекулярно-генетического анализа выявлена статистически значимая ассоциация носительства аллеля А rs1800629 гена *TNFA* с развитием ВЭ (ОШ=8,21; 95% ДИ 1,8–37,51; $\chi^2=10,035$; $p=0,002$).

Носительство генотипа GA увеличивает риск развития ВЭ в 2,52 раза (ОР=2,51; 95% ДИ 2,11–3,0; $\chi^2=30,137$; $p < 0,001$). Также носительство аллеля А и генотипа GA rs1800629 гена *TNFA* ассоциировано с развитием ВЭ с ГС (ОШ=12,33; 95% ДИ 2,36–64,52; $\chi^2=13,283$; $p < 0,001$ и ОР=6,38; 95% ДИ 4,31–9,45; $\chi^2=45,056$; $p < 0,001$ соответственно). Выявлена статистически значимая ассоциация с развитием МР-негативной ВЭ для носителей аллеля А (ОШ=7,57; 95% ДИ 1,19–47,98; $\chi^2=6,135$; $p=0,014$) и генотипа GA (ОР=6,38; 95% ДИ 4,31–9,45; $\chi^2=19,265$; $p < 0,001$) rs1800629 гена *TNFA* в сравнении с контрольной группой (рис. 1; табл. 2).

Носительство генотипа AA rs1800629 гена *TNFA* ассоциировано с типом фармакотерапии ВЭ (ОР=4,82; 95% ДИ 1,71–13,61; $p=0,003$), снижает риск политерапии противосудорожными препаратами (ПЭП) в 4,82 раза (табл. 3).

Выявлена статистически значимая ассоциация носительства генотипа GA rs6265 гена *BDNF* с развитием ВЭ с ГС (ОШ=2,22; 95% ДИ 1,17–4,18; $\chi^2=6,662$; $p=0,036$) в сравнении с контрольной группой (табл. 4).

Таблица 1. Частота носительства аллелей ОНВ генов *IL-1 β* , *TNFA*, *BDNF*, *NTRK-2*

Table 1. Frequencies of SNGs alleles of *IL-1 β* , *TNFA*, *BDNF*, *NTRK-2* genes

Ген	ОНВ	Нуклеотидная замена	Частота аллеля в европейской популяции, %	Частота аллеля в исследуемой популяции, %
<i>IL-1β</i>	rs16944	-511Т/С	65,7	67,4
<i>IL-1β</i>	rs1143634	+3954С/Т	24,0	23,7
<i>BDNF</i>	rs6265	G/A	18,9	17,1
<i>NTRK-2</i>	rs3780645	(С/Т)	3,9	4,8
<i>TNFA</i>	rs1800629	(G-308A)	16,5	12,9

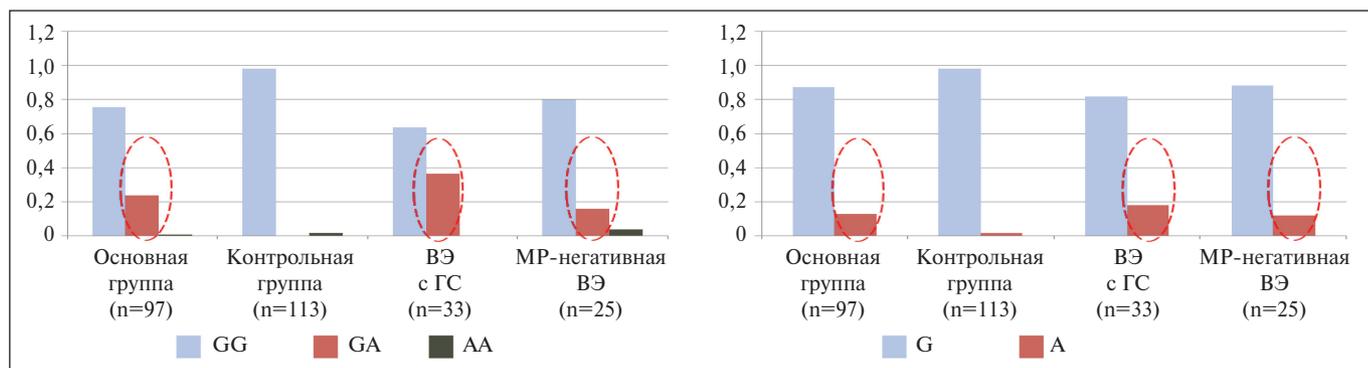


Рис. 1. Частота носительства аллелей и генотипов rs1800629 гена *TNFA* у пациентов с ВЭ и в контрольной группе
Fig. 1. The frequency of carriage of alleles and genotypes of the rs1800629 of the *TNFA* gene in patients with TE and in the control group

Таблица 2. Частота носительства генотипов и аллелей rs1800629 гена TNFA в группах сравнения
Table 2. Frequency of carriage of genotypes and alleles of the rs1800629 of the TNFA gene in the groups of comparison

Аллели, генотипы	Число обследованных, n (%)				χ^2 ; p	ОШ/ОР; 95% ДИ
	основная группа (n=97) 1	контрольная группа (n=113) 2	ВЭ с ГС (n=33) 3	МР-негативная ВЭ (n=25) 4		
G	169 (87,1)	111 (98,2)	27 (81,8)	22 (88)	$\chi^2_{1,2}=10,035$; $p_{1,2}=0,002^*$; $\chi^2_{2,3}=13,283$; $p_{2,3}<0,001^*$;	ОШ _{1,2} =0,12; 95% ДИ _{1,2} 0,03–0,56 ОШ _{2,3} =0,08; 95% ДИ _{2,3} 0,02–0,42 ОШ _{2,4} =0,13; 95% ДИ _{2,4} 0,02–0,84 ОШ _{3,4} =1,63; 95% ДИ _{3,4} 0,37–7,27
A	25 (12,9)	2 (1,8)	6 (18,2)	3 (12)	$\chi^2_{2,4}=6,135$; $p_{2,4}=0,014^*$; $\chi^2_{3,4}=0,415$; $p_{3,4}=0,52$	ОШ _{1,2} =8,21; 95% ДИ _{1,2} 1,8–37,51 ОШ _{2,3} =12,33; 95% ДИ _{2,3} 2,36–64,52 ОШ _{2,4} =7,57; 95% ДИ _{2,4} 1,19–47,98 ОШ _{3,4} =0,61; 95% ДИ _{3,4} 0,14–2,74
GG	73 (75,9)	111 (98,2)	21 (63,6)	20 (80)	$\chi^2_{1,2}=30,137$; $p_{1,2}<0,001^*$;	ОШ _{1,2} =0,06; 95% ДИ _{1,2} 0,01–0,4 ОШ _{2,3} =0,03; 95% ДИ _{2,3} 0,01–0,15 ОШ _{2,4} =0,07; 95% ДИ _{2,4} 0,01–0,4 ОШ _{3,4} =0,23; 95% ДИ _{3,4} 0,04–1,36
GA	23 (22,5)	0	12 (36,4)	4 (16)	$\chi^2_{2,3}=45,056$; $p_{2,3}<0,001^*$; $\chi^2_{2,4}=19,265$; $p_{2,4}<0,001^*$;	ОР _{1,2} =2,51; 95% ДИ _{1,2} 2,11–3,0 ОР _{2,3} =6,38; 95% ДИ _{2,3} 4,31–9,45 ОР _{2,4} =6,38; 95% ДИ _{2,4} 4,31–9,45 ОШ _{3,4} =2,33; 95% ДИ _{3,4} 0,45–12,23
AA	1 (1,6)	2 (1,8)	0	1 (4)	$\chi^2_{3,4}=2,452$; $p_{3,4}=0,294$	ОШ _{1,2} =1,23; 95% ДИ _{1,2} 0,05–6,48 ОР _{2,3} =4,36; 95% ДИ _{2,3} 3,23–5,89 ОШ _{2,4} =2,31; 95% ДИ _{2,4} 0,20–26,55 ОР _{3,4} =6,5; 95% ДИ _{3,4} 3,11–13,57
PXB, χ^2 (p)	0,305 (p=0,58)	113 (p=0)	1,63 (p=0,202)	1,469 (p=0,225)		

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4: * – различия статистически значимы.

Статистически значимая взаимосвязь носительства аллелей и генотипов ОНВ rs16944, rs1143634 гена *IL-1 β* , а также rs3780645 гена *NTRK-2* с развитием ВЭ не выявлена (p>0,05; табл. 5).

При анализе концентрации BDNF и TNF α в плазме крови в зависимости от генотипа rs6265 гена *BDNF* и генотипа rs1800629 гена *TNFA* статистически значимых различий не получено (p>0,05; рис. 2).

Обсуждение. ВЭ является самой распространенной формой фокальной эпилепсии у взрослых, в клинической практике наиболее часто встречаются пациенты с неуточненным этиологическим фактором [1, 2].

В большинстве случаев причиной структурной фокальной ВЭ являются черепно-мозговые травмы, опухоли головного мозга, инсульты, перенесенный эпилептический статус с формированием ГС [15–17]. С течением ВЭ во времени характерно формирование фармакорезистентности [16]. Доля больных с достижением полной ремиссии составляет от 11 до 25% (из них 48% – при монотерапии и 52% – при политерапии), с уменьшением (на 50% и более) частоты приступов – 60% и с абсолютной резистентностью – 6–40% [3, 18].

Одним из приоритетных направлений являются исследования, направленные на изучение клинико-диагностических биомаркеров мезиальной ВЭ, в том числе в разрезе ее генетических, биохимических, нейрорадиологических, нейрофизиологических и клинических особенностей.

Ген *IL-1 β* (интерлейкина 1 β) локализован в области q14 хромосомы 2. Наибольший интерес вызывают ОНВ, расположенный в промоторной области в положении IL-1 β -511СТ (rs16944), и другой – в экзоне 5 IL-1 β -3953СТ (rs1143634) [19]. Для IL-1 β -511 обнаружена высокая частота генотипа ГТ в группе с мезиальной ВЭ с ГС по сравнению с контролем [20] и в большей выборке [21]. От-

Таблица 3. Ассоциация носительства генотипов rs1800629 гена TNFA с фармакотерапией ВЭ

Table 3. Association of carriage of the genotypes rs1800629 of the TNFA gene with TE pharmacotherapy

Генотип	Число обследованных, n (%)		χ^2	p	ОР; 95% ДИ
	группа монотерапии (n=51)	группа политерапии (n=46)			
AA	45 (88,2)	28 (60,9)			4,82; 95% ДИ 1,71–13,61
GA	5 (9,8)	18 (39,1)	12,081	0,003*	0,17; 95% ДИ 0,06–0,51
GG	1 (2)	0			1,92; 95% ДИ 1,59–2,33

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 4. Частота носительства генотипов и аллелей rs6265 гена BDNF в группах сравнения
Table 4. Frequency of carriage of rs6265 genotypes and alleles of the BDNF gene in the comparison groups

Генотип	Число обследованных, n (%)				χ^2 ; p	ОШ; 95% ДИ
	основная группа (n=158) 1	контрольная группа (n=201) 2	ВЭ с ГС (n=58) 3	МР-негативная ВЭ (n=39) 4		
AA	5 (3,2)	8 (4)	3 (5,2)	1 (2,6)	$\chi^2_{1,2}=2,772$; $p_{1,2}=0,251$; $\chi^2_{2,3}=6,662$; $p_{2,3}=0,036^*$; $\chi^2_{2,4}=0,77$; $p_{2,4}=0,681$; $\chi^2_{3,4}=5,899$; $p_{3,4}=0,053$	ОШ _{1,2} =0,789; 95% ДИ _{1,2} 0,25–2,46 ОШ _{2,3} =1,32; 95% ДИ _{2,3} 0,34–5,13 ОШ _{2,4} =0,64; 95% ДИ _{2,4} 0,08–5,23 ОШ _{3,4} =1,17; 95% ДИ _{3,4} 0,048–4,82
GA	44 (27,9)	41 (20,4)	21 (36,3)	6 (15,4)		ОШ _{1,2} =1,51; 95% ДИ _{1,2} 0,92–2,46 ОШ _{2,3} =2,22; 95% ДИ _{2,3} 1,17–4,18 ОШ _{2,4} =0,71; 95% ДИ _{2,4} 0,28–1,81 ОШ _{3,4} =0,32; 95% ДИ _{3,4} 0,12–0,89
GG	109 (68,9)	152 (75,6)	34 (58,6)	32 (82)		ОШ _{1,2} =0,72; 95% ДИ _{1,2} 0,45–1,14 ОШ _{2,3} =0,42; 95% ДИ _{2,3} 0,22–0,78 ОШ _{2,4} =1,47; 95% ДИ _{2,4} 0,61–3,55 ОШ _{3,4} =3,23; 95% ДИ _{3,4} 1,22–8,52
PXB, χ^2 (p)	0,047 (p=0,828)	5,266 (p=0,022)	0,011 (p=0,917)	1,053 (p=0,305)		

Таблица 5. Частота носительства генотипов rs16944, rs1143634, rs1143627 гена IL-1 β , rs3780645 и rs2289656 гена NTRK-2 в группах сравнения

Table 5. Frequency of carriage of the genotypes rs16944, rs1143634, rs1143627 of the IL-1 β gene, rs3780645 and rs2289656 of the NTRK-2 gene in groups of comparison

Генотип	Число обследованных, n (%)		χ^2 ; p	ОШ; 95% ДИ
	основная группа 1	контрольная группа 2		
<i>rs16944 (-511C/T) гена IL-1β</i>				
	(n=158)	(n=203)		
CC	68 (43,1)	79 (38,9)	$\chi^2_{1,2}=1,781$; $p_{1,2}=0,411$	ОШ _{1,2} =1,19; 95% ДИ _{1,2} 0,78–1,81
CT	77 (48,7)	99 (48,8)		ОШ _{1,2} =0,99; 95% ДИ _{1,2} 0,66–1,51
TT	13 (8,2)	25 (12,3)		ОШ _{1,2} =0,64; 95% ДИ _{1,2} 0,32–1,29
PXB, χ^2 (p)	1,88 (p=0,17)	0,5 (p=0,479)		
<i>rs1143634 (+3954C/T) гена IL-1β</i>				
	(n=158)	(n=203)		
CC	89 (56,3)	113 (55,7)	$\chi^2_{1,2}=0,851$; $p_{1,2}=0,654$	ОШ _{1,2} =1,03; 95% ДИ _{1,2} 0,68–1,56
CT	63 (39,9)	78 (38,4)		ОШ _{1,2} =1,06; 95% ДИ _{1,2} 0,64–1,63
TT	6 (3,8)	12 (5,9)		ОШ _{1,2} =0,628; 95% ДИ _{1,2} 0,23–1,71
PXB, χ^2 (p)	1,623 (p=0,202)	0,092 (p=0,762)		
<i>rs3780645 (C/T) гена NTRK-2</i>				
	(n=135)	(n=196)		
CC	122 (90,4)	180 (91,8)	$\chi^2_{1,2}=0,215$; $p_{1,2}=0,643$	ОШ _{1,2} =0,83; 95% ДИ _{1,2} 0,39–1,8
CT	13 (9,6)	16 (8,2)		ОШ _{1,2} =1,2; 95% ДИ _{1,2} 0,56–2,58
TT	0			–
PXB, χ^2 (p)	0,345 (p=0,557)	0,355 (p=0,551)		

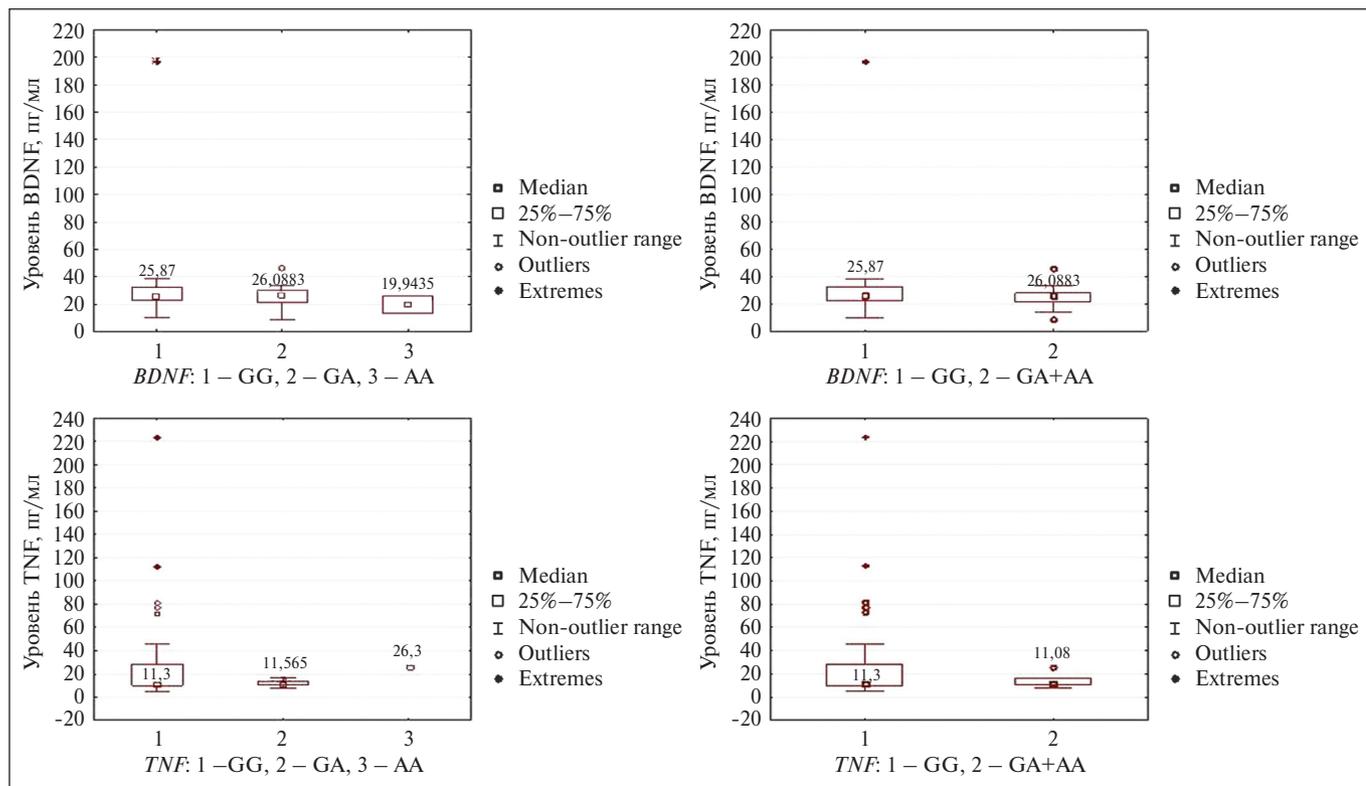


Рис. 2. Влияние носительства ОНВ rs6265 гена *BDNF* и rs1800629 гена *TNFA* на концентрацию *BDNF* и *TNFα* в плазме крови
 Fig. 2. Influence of carriage of SNGs rs6265 of the *BDNF* gene and rs1800629 of the *TNFA* gene on the concentration of *BDNF* and *TNFα* in blood plasma

мечалось, что аллель Т rs16944 оказывает умеренное влияние на восприимчивость к мезиальной ВЭ с ГС [19]. По данным исследования В. Leal и соавт. [22], частота носительства генотипа ТТ rs16944 была выше ($p=0,021$) у пациентов с мезиальной ВЭ с ГС в сравнении с контрольной группой. Однако эти ассоциации не подтверждались в других исследованиях [23–27]. В нашем исследовании носительство ОНВ rs16944 и rs1143634 гена *IL-1β* также не показало статистически значимой связи с развитием и течением ВЭ.

Ген *BDNF* (нейротрофического фактора мозга) локализован в области p14.1 хромосомы 11 [28]. Одним из наиболее исследованных ОНВ в гене *BDNF* является замена нуклеотида G/A в 196-м положении в 8-м экзоне (rs6265), которая приводит к снижению активности *BDNF*-зависимой секреции, резко изменяя внутриклеточный транспорт и упаковку про*BDNF* [29, 30]. Показано, что полиморфизм rs6265 гена *BDNF* может быть связан с эпилептогенезом, а аллель А играет защитную роль в развитии эпилепсии [31]. Также выявлено, что полиморфизм rs6265 гена *BDNF* связан с развитием эпилепсии, в большей степени у азиатского населения [32]. По результатам нашего исследования выявлено, что носительство генотипа GA rs6265 гена *BDNF* прогностически неблагоприятно связано с развитием ВЭ с ГС, что согласуется с исследованиями N. Shen и соавт. [31] и Xu Yue-Long и соавт. [32].

Ген *NTRK-2* нейротрофического тирозинкиназного рецептора 2-го типа) является потенциальной молекулярной мишенью для блокирования эпилептогенеза и ле-

чения эпилепсии [33]. Аллельные варианты гена *NTRK-2* впервые были связаны с депрессией и ответом на терапию антидепрессантами [34, 35], уязвимостью к никотиновой зависимости [36], с аутизмом [37], болезнью Альцгеймера [38].

Имеются одиночные исследования вариантов гена *NTRK-2* при эпилепсии у человека, где сравнивались частоты вариантов *NTRK-2* между пациентами с мезиальной ВЭ и контрольной группой. Аллель Т rs3780645 чаще встречался у пациентов, получавших политерапию, чем у получавших монотерапию, что может свидетельствовать о сложности контроля над приступами в данной группе пациентов [39]. В нашем исследовании ОНВ rs3780645 гена *NTRK-2* не показал статистически значимой связи с развитием и течением ВЭ.

В настоящей работе впервые показана статистически значимая ассоциация носительства аллеля А и генотипа GA rs1800629 гена *TNFA* с развитием ВЭ. Кроме того, выявлено, что носительство генотипа AA rs1800629 гена *TNFA* у пациентов с ВЭ оказывает протективное действие и снижает вероятность политерапии ПЭП в 4,82 раза ($OR=4,82$; 95% ДИ 1,71–13,61; $p=0,003$). С другой стороны, в исследовании В. Leal и соавт. [22] отсутствовала ассоциация между аллелями и генотипами rs1800629 гена *TNFA* и восприимчивостью к мезиальной ВЭ с ГС на примере 196 пациентов с ВЭ с ГС в сравнении с контрольной группой из португальской популяции.

По результатам нашего исследования, также отсутствовала статистически значимая корреляция носительства

ОНВ rs6265 гена *BDNF* и rs1800629 гена *TNFA* с концентрацией BDNF и TNF α в плазме крови.

Отсутствие положительных генетических ассоциаций с ВЭ, подтвержденных несколькими независимыми исследованиями, может быть обусловлено небольшим размером выборки пациентов с мезиальной ВЭ и/или клинической неоднородностью почти во всех исследованиях.

Заключение. По результатам проведенной работы нами установлена прогностически неблагоприятная роль носительства аллеля А и генотипа GA rs1800629 гена *TNFA* в развитии ВЭ, генотипа GA rs6265 гена *BDNF* с развитием ВЭ с ГС. Носительство генотипа AA

rs1800629 гена *TNFA* у пациентов с ВЭ снижает риск политерапии ПЭП.

Анализ литературы показал, что в настоящее время изучение процессов нейровоспаления и нейродегенерации важно как с физиологической точки зрения, так и с точки зрения поиска маркеров развития ВЭ, позволяющих предсказать и оценить темп прогрессирования заболевания, помочь в определении тактики лечения и оценке его эффективности.

В связи с этим в настоящее время выявление потенциальных генетических маркеров остается крайне актуальной задачей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: Бином; 2019. 893 с. [Karlov VA. *Jepilepsija u detej i vzroslyh zhenshin i muzhchin. Rukovodstvo dlja vrachej* [Epilepsy in children and adult women and men. Manual for physicians]. 2nd ed. Moscow: Binom; 2019. 893 p. (In Russ.)].
- Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat.* 2012;2012:630853. doi: 10.1155/2012/630853. Epub 2011 Dec 29.
- Одинак ММ, Базилевич СН, Прокудин МЮ и др. Фармакорезистентность при фокальных эпилепсиях у взрослых. В кн.: Гусева ЕИ, Гехт АБ, редакторы. Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты. Москва: АПКИПРО; 2013. С. 691-701. [Odinak MM, Bazilevich SN, Prokudin MYu, et al. Pharmacoresistance in focal epilepsy in adults. In: Guseva EI, Geht AB, editors. *Jepilepsija: fundamental'nye, klinicheskie i social'nye aspekty* [Epilepsy: fundamental, clinical and social aspects]. Moscow: APKIPRO; 2013. P. 691-701 (In Russ.)].
- De Lanerolle NC, Lee TS. New facets of the neuropathology and molecular profile of human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005 Sep;7(2):190-203. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.06.003
- Panayotopoulos CP. The epilepsies: seizures, syndromes and management. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005. 540 p.
- Липатова ЛВ, Серебряная НБ, Сивакова НА. Роль нейровоспаления в патогенезе эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):38-45. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-38-45 [Lipatova LV, Serebrjanaja NB, Sivakova NA. The role of neuroinflammation in the pathogenesis of epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):38-45. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-38-45 (In Russ.)].
- Vezzani A, Maroso M, Balosso S, et al. IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. *Brain Behav Immun.* 2011 Oct;25(7):1281-9. doi: 10.1016/j.bbi.2011.03.018. Epub 2011 Apr 5.
- Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol.* 2016 Feb;131(2):211-34. doi: 10.1007/s00401-015-1481-5. Epub 2015 Sep 30.
- Wahab A. Difficulties of treatment and management of epilepsy and challenges of new drug development. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010 Jul 5;3(7):2090-110. doi: 10.3390/ph3072090
- Ma L, Li R, Huang H, et al. Up-regulated BAFF and BAFF receptor expression in patients with intractable temporal lobe epilepsy and a pilocarpine-induced epilepsy rat model. *Seizure.* 2017 May;48:79-88. doi: 10.1016/j.seizure.2017.03.016. Epub 2017 Apr 8.
- Yu N, Di Q, Hu Y, et al. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in the plasma of epileptic patients with recent seizure. *Neurosci Lett.* 2012 Apr 11;514(1):110-5. doi: 10.1016/j.neulet.2012.02.070. Epub 2012 Mar 3.
- Chen NC, Chuang YC, Huang CW, et al. Interictal serum brain-derived neurotrophic factor level reflects white matter integrity, epilepsy severity, and cognitive dysfunction in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016 Jun;59:147-54. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.02.029. Epub 2016 May 3.
- Thakran S, Guin D, Singh P, et al. Genetic Landscape of Common Epilepsies: Advancing towards Precision in Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 21;21(20):7784. doi: 10.3390/ijms21207784
- Salzmann A, Malafosse A. Genetics of temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Res Treat.* 2012;2012:863702. doi: 10.1155/2012/863702. Epub 2012 Feb 19.
- Котов АС, Рудакова ИГ, Котов СВ. Клиника, диагностика и лечение височной эпилепсии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.* 2010;(1):52-7. [Kotov AS, Rudakova IG, Kotov SV. Clinic, diagnosis and treatment of temporal lobe epilepsy. *Jeftektivnaja farmakoterapija. Nevrologija i psihiatrija.* 2010;(1):52-7 (In Russ.)].
- Мухин КЮ, Гатаулина СХ, Петрухин АС. Палеокортикальная височная эпилепсия, обусловленная мезиальным височным склерозом: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы). *Русский журнал детской неврологии.* 2008;(3):41-60. [Muhin KYu, Gataullina SKh, Petruhin AS. Paleocortical temporal lobe epilepsy due to mesial temporal sclerosis: clinic, diagnosis and treatment (literature review). *Russkij zhurnal detskoj nevrologii.* 2008;(3):41-60 (In Russ.)].
- Шнайдер НА, Мартынова ГП, Строганова МА и др. Фебрильные приступы как триггер мезиального височного склероза: клинический случай. *Проблемы женского здоровья.* 2015;10(1):69-78. [Shnajder NA, Martynova GP, Stroganova MA, et al. Febrile seizures as trigger of mesial temporal sclerosis: case report. *Problemy zhenskogo zdorov'ja.* 2015;10(1):69-78 (In Russ.)].
- Cendes F, Kanane P, Brodie M. Le syndrome d'epilepsiesiesio-temporale. In: Roger J, Bureau M, Dravet, et al, editors. Les syndromes epileptiques de l'enfant et de l'adolescent. Montrouge: John Libbey; 2005. P. 555-67.
- Kauffman MA, Moron DG, Consalvo D, et al. Association study between interleukin 1 β gene and epileptic disorders: a HuGe review and meta-analysis. *Genet Med.* 2008 Feb;10(2):83-8. doi: 10.1097/GIM.0b013e318161317c
- Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, et al. Interleukin (IL)-1 β , IL-1 β , and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2000 May;47(5):571-4.
- Kanemoto K, Kawasaki J, Yuasa S, et al. Increased frequency of interleukin-1 β -511T

- allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, and prolonged febrile convulsion. *Epilepsia*. 2003 Jun;44(6):796-9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.43302.x
22. Leal B, Chaves J, Carvalho C, et al. Immunogenetic predisposing factors for mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Int J Neurosci*. 2018 Apr;128(4):305-10. doi: 10.1080/00207454.2017.1349122
23. Jin L, Jia Y, Zhang B, et al. Association analysis of a polymorphism of interleukin 1 β (IL-1 β) gene with temporal lobe epilepsy in a Chinese population. *Epilepsia*. 2003 Oct;44(10):1306-9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.11003.x
24. Heils A, Haug K, Kunz WS, et al. Interleukin-1 β gene polymorphism and susceptibility to temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Ann Neurol*. 2000 Dec;48(6):948-50.
25. Buono RJ, Ferraro TN, O'Connor MJ, et al. Lack of association between an interleukin 1 beta (IL-1 β) gene variation and refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2001 Jun;42(6):782-4. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.42900.x
26. Ozkara C, Uzan M, Tanriverdi T, et al. Lack of association between IL-1 β / α gene polymorphisms and temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Seizure*. 2006 Jul;15(5):288-91. doi: 10.1016/j.seizure.2006.02.016
27. Yeni SN, Ozkara C, Buyru N, et al. Association between APOE polymorphisms and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Eur J Neurol*. 2005 Feb;12(2):103-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00956.x
28. Yang W, Li J, Shang Y, et al. HMGB1-TLR4 axis plays a regulatory role in the pathogenesis of mesial temporal lobe epilepsy in immature rat model and children via the p38MAPK signaling pathway. *Neurochem Res*. 2017 Apr;42(4):1179-90. doi: 10.1007/s11064-016-2153-0
29. Martinez-Levy GA, Rocha L, Rodriguez-Pineda F, et al. Increased expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor transcripts I and VI, cAMP response element binding, and glucocorticoid receptor in the cortex of patients with temporal lobe epilepsy. *Mol Neurobiol*. 2018 May;55(5):3698-708. doi: 10.1007/s12035-017-0597-0
30. Karnik MS, Wang L, Barch DM, et al. BDNF polymorphism rs6265 and hippocampal structure and memory performance in healthy control subjects. *Psychiatry Res*. 2010 Jul 30;178(2):425-9. doi: 10.1016/j.psychres.2009.09.008
31. Shen N, Zhu X, Lin H, et al. Role of BDNF Val66Met functional polymorphism in temporal lobe epilepsy. *Int J Neurosci*. 2016;126(5):436-41. doi: 10.3109/00207454.2015.1026967
32. Xu YL, Li XX, Zhuang SJ, et al. Significant association of BDNF rs6265 G>A polymorphism with susceptibility to epilepsy: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Apr 16;14:1035-46. doi: 10.2147/NDT.S154927
33. Nakagawara A, Liu XG, Ikegaki N, et al. Cloning and chromosomal localization of the human TRK-B tyrosine kinase receptor gene (NTRK2). *Genomics*. 1995 Jan 20;25(2):538-46. doi: 10.1016/0888-7543(95)80055-q
34. Dong C, Wong ML, Licinio J. Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans. *Mol Psychiatry*. 2009 Dec;14(12):1105-18. doi: 10.1038/mp.2009.92
35. Hennings JM, Kohli MA, Czamara D, et al. Possible associations of NTRK2 polymorphisms with antidepressant treatment outcome: findings from an extended tag SNP approach. *PLoS One*. 2013 Jun 4;8(6):e64947. doi: 10.1371/journal.pone.0064947
36. Beuten J, Ma JZ, Payne TJ, et al. Association of specific haplotypes of neurotrophic tyrosine kinase receptor 2 gene (NTRK2) with vulnerability to nicotine dependence in African-Americans and European-Americans. *Biol Psychiatry*. 2007 Jan 1;61(1):48-55. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.023
37. Correia CT, Coutinho AM, Sequeira AF, et al. Increased BDNF levels and NTRK2 gene association suggest a disruption of BDNF/TrkB signaling in autism. *Genes Brain Behav*. 2010 Oct;9(7):841-8. doi: 10.1111/j.1601-183X.2010.00627.x
38. Chen Z, Simmons MS, Perry RT, et al. Genetic association of neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 (NTRK2) With Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Apr 5;147(3):363-9. doi: 10.1002/ajmg.b.30607
39. Torres CM, Siebert M, Bock H, et al. NTRK2 (TrkB gene) variants and temporal lobe epilepsy: A genetic association study. *Epilepsy Res*. 2017 Nov;137:1-8. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.08.010

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.05.2022/29.09.2022/04.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование поддержано внутривузовским грантом для молодых ученых и обучающихся в соответствии с приказом 790-осн. от 14.11.2019. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was supported by an intra-university grant for young scientists and students in accordance with order 790-осн. dated November 14, 2019. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Панина Ю.С. <http://orcid.org/0000-0001-5204-7482>

Доморацкая Е.А. <http://orcid.org/0000-0001-9946-2878>

Дмитренко Д.В. <http://orcid.org/0000-0003-4639-6365>