

Предиктивная возможность однонуклеотидных полиморфизмов Cys112SArg гена аполипопротеина E в оценке риска развития немедленных и ранних посттравматических судорог

К.К. Крюкова^{✉1}, Е.В. Александрова², О.Н. Воскресенская¹, В.В. Подлепич², А.Д. Кравчук², Э.И. Рыткин³, Я.А. Латышев², Д.А. Кудлай¹, С.С. Сологова¹, С.А. Албагачиев¹, М.А. Мандрик¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

³Северно-Западный университет, Чикаго, США

Аннотация

Настоящее исследование направлено на изучение одного из последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ) – эпилептических приступов. Немедленные и ранние посттравматические судороги, а также поздние посттравматические эпилептические приступы или посттравматическая эпилепсия могут иметь различные патогенетические основания. Известны следующие ключевые риск-факторы, ассоциированные с развитием посттравматической эпилепсии: продолжительность потери сознания, огнестрельные ранения, внутричерепное кровоизлияние, диффузное аксональное повреждение, продолжительная (более 3 дней) посттравматическая амнезия, острая субдуральная гематома с хирургической эвакуацией, немедленные и ранние посттравматические эпилептические приступы, перелом костей черепа. Роли генетических факторов в развитии посттравматических судорог уделяется мало внимания ввиду сложности, многокомпонентности причинно-следственных механизмов. В настоящей работе приведена попытка изучения роли генетических факторов, имеющих влияние на развитие и выраженность эпилептических событий, на выборке пациентов с ЧМТ. В частности, мы исследовали роль однонуклеотидного полиморфизма Cys112Arg гена аполипопротеина E. Аполипопротеин E известен своей ролью в транспорте и метаболизме липидов, а следовательно, и развитии сердечно-сосудистых заболеваний, также связан с болезнью Альцгеймера и относительно недавно стал предметом изучения в контексте ассоциации с эпилепсией. В исследовании показана связь между указанным полиморфизмом и риском развития немедленных и ранних эпилептических приступов у пациентов с тяжелой ЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, посттравматическая эпилепсия, аполипопротеин E, полиморфизмы

Для цитирования: Крюкова К.К., Александрова Е.В., Воскресенская О.Н., Подлепич В.В., Кравчук А.Д., Рыткин Э.И., Латышев Я.А., Кудлай Д.А., Сологова С.С., Албагачиев С.А., Мандрик М.А. Предиктивная возможность однонуклеотидных полиморфизмов Cys112Arg гена аполипопротеина E в оценке риска развития немедленных и ранних посттравматических судорог. Терапевтический архив. 2023;95(12):1128–1132. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202492

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Крюкова Ксения Константиновна** – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ks.k.kryukova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6714-9780

Александрова Евгения Владимировна – канд. мед. наук, врач-невролог ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-5327-314X

Воскресенская Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7330-633X

Подлепич Виталий Вячеславович – канд. мед. наук, врач-реаниматолог ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-3424-3815

Кравчук Александр Дмитриевич – д-р мед. наук, врач-нейрохирург, зав. отд-нием черепно-мозговой травмы ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-3112-8256

Рыткин Эрик Игоревич – докторант, науч. сотр. Северно-Западного университета. ORCID: 0000-0003-2511-0655

Латышев Ярослав Александрович – канд. мед. наук, врач-нейрохирург ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-7125-5962

Кудлай Дмитрий Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1878-4467

Сологова Сусанна Сергеевна – канд. биол. наук, доц., зав. учебной частью каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8526-7147

✉ **Kseniia K. Kriukova**. E-mail: ks.k.kryukova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6714-9780

Evgenia V. Alexandrova. ORCID: 0000-0001-5327-314X

Olga N. Voskresenskaya. ORCID: 0000-0002-7330-633X

Vitaliy V. Podlepich. ORCID: 0000-0002-3424-3815

Alexander D. Kravchuk. ORCID: 0000-0002-3112-8256

Eric I. Rytkin. ORCID: 0000-0003-2511-0655

Yaroslav A. Latyshev. ORCID: 0000-0002-7125-5962

Dmitry A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

Susanna S. Sologova. ORCID: 0000-0002-8526-7147

Predictive capability of Cys112Arg single nucleotide polymorphisms of the apolipoprotein E gene in assessing the risk of immediate and early post-traumatic seizures

Kseniia K. Kriukova¹, Evgenia V. Alexandrova², Olga N. Voskresenskaya¹, Vitaliy V. Podlepich², Alexander D. Kravchuk², Eric I. Rytkin³, Yaroslav A. Latyshev², Dmitry A. Kudlay¹, Susanna S. Sologova¹, Sabr A. Albagachiev¹, Mark A. Mandrik¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia;

³Northwestern University, Chicago, USA

Abstract

This study is aimed at investigating epileptic seizures, one of the consequences of traumatic brain injury (TBI). Immediate and early post-traumatic seizures, as well as late post-traumatic epileptic seizures or post-traumatic epilepsy, can have different pathogenetic bases. The following key risk factors associated with post-traumatic epilepsy are known: duration of unconsciousness, gunshot wounds, intracranial hemorrhage, diffuse axonal injury, prolonged (more than 3 days) post-traumatic amnesia, acute subdural hematoma with surgical evacuation, immediate and early post-traumatic epileptic seizures, fracture of the skull bones. The role of genetic factors in post-traumatic seizures is poorly understood due to the complexity and multiple causal mechanisms. This paper addresses the role of genetic factors in the occurrence and severity of epileptic events in patients with TBI. In particular, we investigated the role of the Cys112Arg single nucleotide polymorphism of the apolipoprotein E gene. Apolipoprotein E is known for its role in the transport and metabolism of lipids and, therefore, the development of cardiovascular diseases; it is also associated with Alzheimer's disease and has recently been studied in the context of association with epilepsy. The study shows an association between this polymorphism and the risk of immediate and early epileptic seizures in patients with severe TBI.

Keywords: traumatic brain injury, post-traumatic epilepsy, apolipoprotein E, polymorphisms

For citation: Kriukova KK, Alexandrova EV, Voskresenskaya ON, Podlepich VV, Kravchuk AD, Rytkin EI, Latyshev YaA, Kudlay DA, Sologova SS, Albagachiev SA, Mandrik MA. Predictive capability of Cys112Arg single nucleotide polymorphisms of the apolipoprotein E gene in assessing the risk of immediate and early post-traumatic seizures. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1128–1132. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202492

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) широко распространена в индустриализированных обществах и сопровождается значительным уровнем связанной с ней морбидности и инвалидности [1]. Одним из последствий ЧМТ является посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) [2].

Зачастую развитию ПТЭ предшествуют немедленные эпилептические приступы, появляющиеся в течение 24 ч после ЧМТ, а также ранние эпилептические приступы – развивающиеся в течение 7 дней после ЧМТ. В остром периоде тяжелой ЧМТ у 20–30% пациентов происходят немедленные и ранние посттравматические судороги. Следует отметить, что диагноз ПТЭ устанавливается при наличии двух и более невроцированных эпилептических приступов, возникающих не ранее чем по прошествии 7 дней после травмы [3, 4].

Имеющиеся исследования показывают, что немедленные и ранние судороги, вероятнее всего, имеют отличные от поздних судорог патогенетические основания [3]. Одновременно с этим ранние судороги являются фактором риска развития ПТЭ [2]. Учитывая изложенное, мы исследовали, присутствует ли генетический фактор в развитии ранних и немедленных эпилептических приступов, возникающих после тяжелой ЧМТ.

Индукцированные ЧМТ эпигенетические нарушения играют значительную роль в формировании и прогрессировании вторичных изменений, реализующихся с помо-

щью ряда патофизиологических механизмов, в том числе регулирующих нейровоспаление, оксидативный стресс и апоптоз [5–7]. У данной категории пациентов указанные процессы прогрессируют параллельно с эпилептиформной активностью, что усугубляет выраженность вторичных повреждений головного мозга [8, 9].

Возможные генетические изменения, связанные с посттравматическими эпилептиформными нарушениями, развивающимися после ЧМТ, в настоящее время недостаточно изучены [10]. Так, ряд ученых показали наличие ассоциации между присутствием определенных генетических вариаций и повышенным риском развития ранних и поздних судорог, а также ишемических и геморрагических событий после ЧМТ.

В свете повышенного интереса к интегративному подходу к изучению нарушений функции головного мозга среди различных патологий большое внимание сегодня уделяется рассмотрению уже описанных патофизиологических и патоморфологических изменений среди различных заболеваний. Так, например, показано, что белок аполипопротеин E (ApoE), главным образом известный своей ролью в транспорте и метаболизме липидов, а следовательно, и развитии сердечно-сосудистых заболеваний, также связан с болезнью Альцгеймера и относительно недавно стал предметом изучения в контексте ассоциации с эпилепсией [11].

Существуют три основные изоформы ApoE: ε2, ε3 и ε4. Распределение этих изоформ варьируется в популяциях,

Информация об авторах / Information about the authors

Албагачиев Сабр Алиханович – ординатор каф. фармацевтической технологии Института фармации им А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0003-5489-7001

Мандрик Марк Александрович – ассистент каф. фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3558-9615

Sabr A. Albagachiev. ORCID: 0009-0003-5489-7001

Mark A. Mandrik. ORCID: 0000-0002-3558-9615

роль каждой из них также уникальна. Аллель ApoE ε4, в частности, ассоциирована с повышенной предрасположенностью к болезни Альцгеймера [12].

Некоторые исследования утверждают, что изоформы ApoE могут влиять на нейронную возбудимость и нейровоспаление, а также модулировать реакцию организма на противоэпилептические препараты.

Ранее уже предпринимались попытки осветить ассоциацию между геном ApoE и развитием ПТЭ, однако статистически достоверной корреляции между генетической вариацией ApoE и развитием как ранних, так и поздних судорог не установлено [13]. Однако нам неизвестны попытки исследования однонуклеотидного полиморфизма Cys112Arg гена ApoE.

С учетом изложенного в данном исследовании мы сфокусировались на изучении взаимосвязи между типом наследования однонуклеотидного полиморфизма Cys112Arg гена ApoE и развитием немедленных и ранних судорог у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ЧМТ.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты старше 16 лет с подтвержденным диагнозом ЧМТ тяжелой степени тяжести, установленным на основании данных анамнеза (подтверждение факта воздействия механической энергии, приведшего к ЧМТ), результатов нейровизуализационных исследований (компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга), клинических данных, включая установленное снижение уровня бодрствования от 8 до 3 баллов по шкале комы Глазго при поступлении в стационар и/или с выраженными повреждениями головного мозга очагового, диффузного или смешанного характера [14], а также отсутствием установленного до ЧМТ диагноза «эпилепсия», находившихся на лечении во ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» с 2001 по 2013 г.

Наличие немедленных и ранних судорог устанавливалось клинически врачами неврологом и реаниматологом.

Материалом для молекулярно-генетического исследования являлись 4 мл венозной крови, собранные с помощью вакуумной системы в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой и в дальнейшем замороженные при температуре -80°C до момента проведения тестирования. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 3 мин, затем денатурации при 95°C – 10 с и отжиг при 60°C – 30 с в течение 50 циклов. Выбраны и проанализированы аллельные варианты и генотипы CC, CT и TT. Использовался метод полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time System.

С помощью программы MS Excel проводился набор базы данных пациентов. С помощью программного обеспечения R-statistics [R Core Team (2023). R (4.3.1): A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org>], а также IBM SPSS Statistics (29.0.1.0) производился статистический анализ.

Результаты

При изучении пациентов определены следующие характеристики: возраст, пол, тип ЧМТ (закрытый, открытый не проникающий, открытый проникающий), механизм травмы (дорожно-транспортное происшествие – ДТП, падение, быт и пр.) и переломы костей черепа.

Из 90 включенных в исследование пациентов 77 (85,6%) включены в анализ, 13 (14,4%) пациентов исключены из анализа из-за отсутствия данных. Средний возраст всех

Таблица 1. Характеристика ЧМТ включенных пациентов по механизму травмы

Table 1. Characteristics of traumatic brain injuries in included patients by the mechanism of injury

	Число пациентов без немедленных и ранних посттравматических судорог	Число пациентов с немедленными и ранними посттравматическими судорогами	<i>p</i>
<i>По механизму травмы</i>			
Падение	18	6	0,551512
ДТП	38	8	0,569608
Бытовая травма	2	0	1,000000
Другое	4	2	0,596903
<i>По типу травмы</i>			
Закрытая ЧМТ	32	8	1,000000
Открытая не проникающая ЧМТ	11	1	0,438628
Открытая проникающая ЧМТ	15	5	0,513064

Таблица 2. Результаты теста χ²

Table 2. χ² test results

	Значение	df	Асимптотическая значимость (двусторонняя)
Критерий χ ² Пирсона	6,353	2	0,042
Отношение правдоподобия	7,990	2	0,018
Линейная регрессия	5,919	1	0,015

включенных составил 33,83 года, а медианный возраст – 30,5 года. Распределение по возрасту имело стандартное отклонение 13,76 года, колеблясь от минимального 17 лет до максимального – 76 лет. У 16 из 77 пациентов, включенных в анализ, развились немедленные и ранние эпилептические приступы. В **табл. 1** указаны механизмы и типы травм пациентов с судорогами и без (с учетом недостающих данных по этим характеристикам).

Средний возраст пациентов с судорогами составил 32,5 года, в то время как у пациентов без судорог – 34,18 года ($p=0,7339$). Распределение по полу между этими группами также не показало статистически значимых различий ($p=0,4397$). Анализ типа ЧМТ и переломов костей черепа также не выявил значимых отличий между группами ($p=0,7844$ и $0,2545$ соответственно). Однако выявлены статистически значимые различия в механизме травмы между группами ($p=0,0228$).

Мы установили, что генотип TT присутствовал у 37 пациентов без судорог и у 15 пациентов с судорогами. Генотип CT обнаружен у 22 пациентов без судорог и только у

Таблица 3. Характеристика пациентов с различными типами наследования однонуклеотидного полиморфизма Cys112Arg гена ApoE в зависимости от наличия немедленных и ранних эпилептических приступов

Table 3. Characteristics of patients with different modes of inheritance of Cys112Arg single nucleotide polymorphism of the ApoE gene, depending on the presence of immediate and early epileptic seizures

Сравнение	<i>p</i> -значение	Значимость	Средний возраст	Стандартное отклонение, возраст	Мужчины, %
ТТ vs СТ	0,016	Значимо	ТТ: 35,04, СТ: 31	ТТ: 14,56, СТ: 10,23	ТТ: 76,92, СТ: 82,61
ТТ vs СС	1	Не значимо	ТТ: 35,04, СС: 41	ТТ: 14,56, СС: 10,23	ТТ: 76,92, СС: 50
СТ vs СС	1	Не значимо	СТ: 31, СС: 41	СТ: 10,23, СС: 31,11	СТ: 82,61, СС: 50

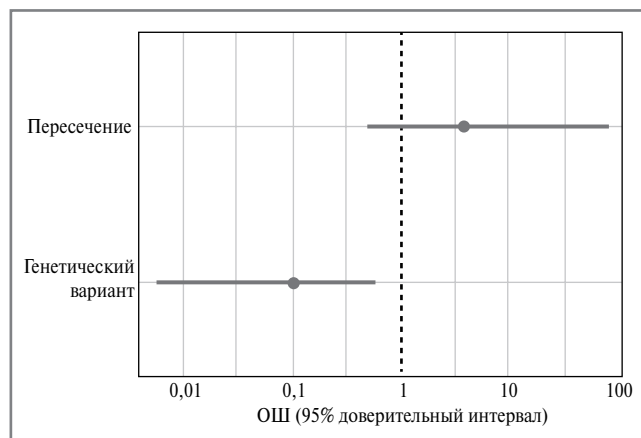


Рис. 1. ОШ при различных типах наследования однонуклеотидного полиморфизма Cys112Arg гена ApoE в зависимости от наличия немедленных и ранних эпилептических приступов.

Fig. 1. The odds ratio for different modes of inheritance of Cys112Arg single nucleotide polymorphism of the ApoE gene, depending on the presence of immediate and early epileptic seizures.

1 пациента с судорогами. Генотип СС представлен 2 пациентами без судорог.

Тест χ^2 показал, что распределение генотипов ApoE между пациентами с судорогами и без них статистически значимо ($p=0,042$); табл. 2.

С учетом малого числа наблюдений для валидации теста χ^2 нами дополнительно проведен тест Фишера. Результаты также показали статистически значимые различия в распределении генотипов ApoE между группой пациентов с ранними судорогами и группой пациентов, у которых ранние судороги не развились (табл. 3).

Мы также дополнительно построили логистическую регрессию. В соответствии с полученными результатами пересечение составило 1,308. Коэффициент для генетического варианта составил -2,210, что указывает на то, что от варианта наследования ТТ к СТ к СС логарифмические шансы возникновения судорог уменьшаются на 2,210, сохраняя прочие условия постоянными.

Отношение шансов (ОШ) для типа наследования ТТ составляет 0,1097, что указывает на значительное уменьшение шансов наличия судорог для вариантов СТ и СС по сравнению с ТТ. Доверительный интервал для этого ОШ составляет от 0,0059 до 0,5712 (рис. 1).

Кроме того, разница между девиацией нулевой модели (78,697) и девиацией остатков (70,727) демонстрирует эффективность нашей модели по сравнению с моделью без

предикторов. Критерий информации Акаике (AIC) составил 74,727, что может использоваться для сравнения с другими моделями.

На основе полученных результатов можно утверждать, что существует значимая связь между генотипом однонуклеотидного полиморфизма Cys112Arg гена ApoE и развитием немедленных и ранних судорог у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ЧМТ. Однако следует с осторожностью интерпретировать указанные выводы ввиду малого числа наблюдений и низких ожидаемых показателей.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали статистически значимую корреляцию между типом наследования однонуклеотидного полиморфизма Cys112Arg гена ApoE и развитием немедленных и ранних судорог у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ЧМТ. Одновременно с этим важно подчеркнуть ряд критических ограничений исследования, а именно малую выборку исследования, отсутствие оценки отдаленных исходов. Кроме того, обращает на себя внимание отсутствие статистически значимой корреляции между такими известными риск-факторами развития немедленных и ранних посттравматических эпилептических приступов, как субарахноидальное кровоизлияние, проникающее ранение, перелом костей черепа и т.д. Для верификации полученных результатов важны проведение аналогичного исследования на большем числе пациентов, а также оценка отдаленных исходов.

Одновременно с этим следует отметить, что с учетом того, что наше исследование соответствует критериям положения GRIPS (Genetic Risk Prediction Studies – Генетические исследования прогнозирования риска) [6], его результаты могут быть интегрированы в рамках метаанализа на основе индивидуальных данных пациентов (IPD analysis).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval

of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Настоящее исследование поддержано грантом Российского фонда научных исследований №20-315-90102.

Funding source. This study was supported by the Russian Foundation for Scientific Research, grant No. 20-315-90102.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ДТП – дорожно-транспортное происшествие

ОШ – отношение шансов

ПТЭ – посттравматическая эпилепсия

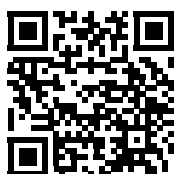
ЧМТ – черепно-мозговая травма

АpoE – аполипопротеин E

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, et al. The impact of traumatic brain injuries: A global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007;22:341-53. DOI:10.3233/NRE-2007-22502
- Salazar AM, Grafman J. Role of Antiseizure Prophylaxis Following Head Injury. Post-traumatic epilepsy: clinical clues to pathogenesis and paths to prevention. *Handb Clin Neurol*. 2015;128:525-38. DOI:10.1016/B978-0-444-63521-1.00033-9
- Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Manju M. Post-traumatic epilepsy: An overview. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108:433-9. DOI:10.1016/j.clineuro.2005.09.001
- Cecile JW, Ioannidis JPA, Bedrosian S, et al. Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies (GRIPS): explanation and elaboration: grips statement: explanation and elaboration. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:1010-35. DOI:10.1111/j.1365-2362.2011.02493.x
- Boone DR, Weisz HA, Willey HE, et al. Traumatic brain injury induces long-lasting changes in immune and regenerative signaling. *PLoS One*. 2019;14. DOI:10.1371/journal.pone.0214741
- Jarrahi A, Braun M, Ahluwalia M, et al. Revisiting Traumatic Brain Injury: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Interventions. *Biomedicine*. 2020;8:389. DOI:10.3390/biomedicine8100389
- Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2007;99:4-9. DOI:10.1093/bja/aem131
- Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg*. 1999;91:750-60. DOI:10.3171/jns.1999.91.5.0750
- Zimmermann LL, Diaz-Arrastia R, Vespa PM. Seizures and the Role of Anticonvulsants After 15. Traumatic Brain Injury. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27:499-508. DOI:10.1016/j.nec.2016.06.001
- Misra S, Quinn TJ, Falcone GJ, et al. Impact of genetic polymorphisms on the risk of epilepsy amongst patients with acute brain injury: A systematic review. *Eur J Neurol*. 2023;30:1791-800. DOI:10.1111/ene.15777
- Lamoureux L, Marottoli FM, Tseng KY, Tai LM. APOE4 Promotes Tonic-Clonic Seizures, an Effect Modified by Familial Alzheimer's Disease Mutations. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:656521. DOI:10.3389/fcell.2021.656521
- Raulin AC, Doss SV, Trottier ZA, et al. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Mol Neurodegener*. 2022;17:72. DOI:10.1186/s13024-022-00574-4
- Miller MA, Conley Y, Scanlon JM, et al. APOE genetic associations with seizure development after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2010;24:1468-77. DOI:10.3109/02699052.2010.520299
- Клинические рекомендации «Очаговая травма головного мозга» (утв. Минздравом России). М., 2022 [Klinicheskie rekomendatsii "Ochagovaya travma golovnogo mozga (utv. Minzdravom Rossii). Moscow, 2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.11.2023



OMNIDOCTOR.RU