

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-1 β В РАЗВИТИИ ФЕБРИЛЬНЫХ ПРИСТУПОВ У ДЕТЕЙ (обзор)

М.А. СТРОГАНОВА, Н.А. ШНАЙДЕР, Г.П. МАРТЫНОВА, А.В. ДЮЖАКОВА

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно - Ясенецкого,
ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Красноярский край, Россия, 660022

Аннотация. В обзоре изложены современные сведения о фебрильных приступах у детей, о зависимости генетической предрасположенности к мутации гена IL-1 β и развития фебрильных приступов у детей. Цель обзора – анализ доступных публикаций, посвященных изучению роли полиморфизма гена IL-1 β в развитии фебрильных приступов у детей. Проведен литературный поиск доступных публикаций в зарубежных и российских базах данных. Установлено, что фебрильные приступы характерны для детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет. Причины развития приступов до сих пор служат предметом дискуссий. Семейный анамнез в развитии фебрильных приступов является наиболее важным фактором риска. Положительный семейный анамнез может быть выявлен у 25-40% пациентов. Компоненты иммунного ответа могут играть определенную роль в патогенезе развития фебрильных приступов. Одним из факторов является полиморфизм гена провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β (IL-1 β). Анализ литературы свидетельствует о необходимости подробного изучения генетических причин развития ФП у детей, особенно у пациентов с положительным семейным анамнезом.

Ключевые слова: дети, фебрильные приступы, наследственная предрасположенность, интерлейкин-1, ген IL-1 β , персонализированная медицина.

ROLE OF POLYMORPHISM IL-1 β GENE IN DEVELOPMENT OF FEBRILE SEIZURES IN CHILDREN (REVIEW)

M.A. STROGANOVA, N.A. SHNAYDER, G.P. MARTYNOVA, A.V. DIUZHAKOVA

Krasnoyarsk State Prof. V. F. Voyno-Yasnetsky Medical University,
st. Partizan Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Russia, 660022

Abstract. This review provides information on the definition of febrile seizures in children, presents modern data on the dependence of the genetic predisposition to IL-1 β gene mutations and development of febrile seizures in children. Purpose of the review is analysis of available publications devoted to the study of the role of IL-1 β polymorphism in the development of febrile seizures in children. The literature search included available full-text publications in Russian and English databases. It was found that febrile seizures are characteristic for children from 6 months to 3 years. The causes of seizures still serve as a subject of debate. Family history of febrile seizures in the development is most important risk factor. Positive family history can be detected in 25-40% of patients. Components of the immune response may play a role in the pathogenesis of febrile seizures. One factor is a pro-inflammatory cytokine gene polymorphism of interleukin-1 β (IL-1 β). The analysis of the literature demonstrates the need for a detailed study of the genetic causes of febrile seizures in children, especially in patients with a positive family history.

Key words: children, febrile seizures, genetics, interleukin-1, gene IL-1 β , personalized medicine.

Фебрильные приступы (ФП) – состояние, связанное с быстрым повышением температуры тела выше 38,0°, являются наиболее распространенными пароксизмами в детстве, с частотой встречаемости от 2 до 5% детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет [6]. Общепринятой классификации ФП нет, но современные авторы разделяют ФП на простые, сложные и фебрильно-провоцируемые приступы (т.н. фебрильный эпилептический статус) [7]. Простые ФП рассматриваются как доброкачественное состояние, и мало влияют на изменение со стороны ЦНС, характеризуются генерализованным тонико-клоническим характером течения, длительностью менее чем 15 минут, чаще развиваются в первые сутки заболевания, на фоне повышения температуры тела выше 38° С. Сложные (комплексные) ФП представляют собой продолжительные более 15 минут или частые (повторные) ФП. Фебрильно-провоцируемые приступы (фебрильный эпилептический статус) имеют наиболее продолжительное течение, более 30 минут, данное состояние

рассматривается как предрасполагающий фактор к развитию симптоматической эпилепсии, в частности височной [10,11]. Большинство ФП представлены простым типом, который составляет около 85% всех пароксизмов в детском возрасте [5,13,25,27].

Семейный анамнез в развитии ФП является наиболее важным фактором риска, и чем больше родственников, страдавших или страдающих данным состоянием, тем выше риск развития ФП у пробанда [11]. В исследовании Eiseigbe E.E. (2012) зависимость развития ФП от семейной предрасположенности составляет 29,4% [9]. Исследования, проводимые ранее, не подтверждали связи между семейной предрасположенностью и с высоким риском развития ФП [29]. Tosune A. (2011) сообщил, что у 57% детей с ФП отмечена семейная предрасположенность развития данного состояния [32]. Ряд многочисленных исследований также свидетельствует о том, что положительный семейный анамнез значительно увеличивает риск развития ФП [7,26,29]. Положительный семей-

ный анамнез ФП может быть обнаружен у 25-40% пациентов [1]. Частота повторения развития ФП у дизиготных близнецов составляет 30% [1,5,9].

Результаты исследований последних лет показывают, что различия в генах, контролирующих защитные реакции организма, могут влиять на уровень продукции кодируемых белков и, тем самым, на характер протекания иммунного ответа [29]. В связи с этим функциональный полиморфизм генов цитокинов представляет значительный интерес, т.к. именно эти белки вносят наибольший вклад в регуляцию иммунитета. Наиболее частой причиной различий в структуре генов являются точечные мутации, тандемные повторы частей гена, а также делеции нуклеотидов или небольших фрагментов гена. Несущие мутации участки одного или нескольких генов, расположенные очень близко друг к другу, могут наследоваться совместно (сцепленно) в результате селективных преимуществ или, что более типично, из-за нерегулярности мейотической рекомбинации в данной области хромосомы [26,29].

В клинических и экспериментальных исследованиях на животных было показано, что компоненты иммунного ответа могут играть определенную роль в патогенезе ФП. Возможно, что одним из факторов, который может помочь выяснить причину развития ФП является полиморфизм гена провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β (IL-1 β). В дальнейшем это поможет найти новые пути в лечении ФП [32].

Провоспалительный цитокин интерлейкин-1 (ИЛ-1), принадлежит к семейству цитокинов, который модулирует клеточную пролиферацию, обладает способностью индуцировать другие цитокины [10], а также выступать в роле эндогенного пирогена [25]. Семейство ИЛ-1 включает: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , и ИЛ-1Ra (рецептор-антагонист). ИЛ-1 β и ИЛ-1 α являются провоспалительными цитокинами, в то время как ИЛ-1Ra работает в качестве противовоспалительного цитокина [5,13]. Ген IL1 β , кодирующий провоспалительный цитокин – интерлейкин 1-бета (ИЛ-1 β), играет роль в воспалительной реакции и развитии лихорадки, а также является генетическим предиктором развития мезиального темпорального склероза и симптоматической височной медиобазальной эпилепсии.

Цель обзора – изучение доступных публикаций, посвященных роли полиморфизма гена IL-1 β в развитии ФП.

Литературный поиск. Литература по изучению распространенности ФП была приобретена посредством поиска данных в международных базах данных, включающие PubMed/MedLine, ClinicalKey, Springer, а также научной электронной библиотеке России – eLIBRARY.RU. Поиск литературы был ограничен русским и/или английским языками, рассматривались работы, опубликованные с 2006 по 2014 годы включительно. В результате, были изучены все медицинские публикации, в названиях которых, или тек-

сте статьи, или тезисов использовались ключевые слова – фебрильные приступы (*febrile seizures*, англ.), IL-1 β , полиморфизм гена. Этот вид поиска по ключевым словам был самым практическим выбором.

Выбор и качественная оценка публикаций. В обзор были включены исследования в упомянутых выше базах данных, с полным текстом, а также описания в виде тезисов (*abstract*, англ.), учитывая язык оригинального текста. Все найденные публикации подробно изучались. В список включались только те материалы, которые удовлетворяли критериям поиска.

В целом, за обозначенный период были идентифицированы 4595 публикаций, из них в зарубежных базах данных посвященных проблеме полиморфизма гена IL-1 β – 1399, проблеме ФП – 2099, российских авторов – 512. Из общего числа только 30 публикаций были включены в обзор, основанные на критериях поиска.

По статистике заболеваемости ФП, однояйцевые близнецы имеют более высокий уровень конкордантности, чем дизиготные близнецы [18], что свидетельствует о генетическом факторе в генезе ФП (рис. 1).

Полиморфизм IL-1 β , промотор гена IL-1 β (-511), экзон 5 гена IL-1 β и гена IL-1Ra (IL-1RN) изучаются на протяжении десятилетий многими исследователями, но полученные результаты на первый взгляд кажутся противоречивыми. Были описаны различные полиморфизмы в гене IL-1 β , и по меньшей мере двух производственных белков, один из которых расположен в промоторной области в положении -511 (IL-1 β -511) [13], а другой в экзоне 5 [5]. В исследованиях зарубежных авторов, демонстрируется взаимосвязь IL-1 β -511/T однонуклеотидного полиморфизма (ОНП), связанного с развитием височной эпилепсии [1,9] и высокой восприимчивостью к развитию ФП [19,24,29]. Peltola J. и др. (2010) также показали, что носители ОНП -511T при отсутствии аллеля IL-1ra имеют повышенную восприимчивость к развитию фармакорезистентных форм эпилепсии [26]. Кроме того, ОНП -511T связывают с развитием спорадического случая простого ФП [32].



Рис. 1. Факторы, влияющие на развитие ФП (адаптировано авторами, [13])

Тем не менее, эти данные не были подтверждены другими исследованиями [17,22,30,33], возможно по причине количественных размеров выборки и особых экспериментальных условий. Отмечено, что в популяции лиц европейского происхождения, полученные данные не выявили никакой связи между полиморфизмом гена *IL-1β* и развитием височной эпилепсии (мезиального височного склероза) [30]. Другой полиморфизм гена *IL-1β* в экзоне 5, существенно не связан с восприимчивостью к ФП. Таким образом, роль мутации гена *IL-1β* (экзон 5) для прогнозирования предрасположенности к развитию ФП не может быть использована, как достоверная [28].

В ряде исследований показана зависимость полиморфизма гена *IL-1Ra* (*IL-1Ra* аллель 1), с более высоким риском развития ФП. Однако, другое исследование не выявило существенных различий между *IL-1β*-511, *IL-1α*-889 и *IL-1Ra* генотипами носительства ОНП у турецких детей [29]. Эти противоречивые результаты можно объяснить малыми размерами выборки и некорректно подобранной группой контроля. Географические и этнические различия могут частично объяснить противоречия в результатах. При отборе проб, необходимо рассматривать динамику миграции населения и иммиграционный эффект.

Установлено, что *IL-1β* влияет на возбудимость ЦНС; он подавляет индукцию долгосрочного потенцирования (LTP) в регионе СА и зубчатой извилине гиппокампа крыс. *IL-1Ra* и ингибитор *IL-1β* ингибирует фазу потенцирования. На экспериментальной модели также было показано, что при интрацеребровентрикулярном введении увеличенной дозы *IL-1β*, у подавляющего большинства животных развились ФП. Исследование с помощью *IL-1R1* на мышцах, показало, что и рецептор, и *IL-1β*, играют определенную роль в генезе ФП. Животные, лишенные *IL-1R1*, имеют наибольшую устойчивость к развитию ФП, в свою очередь как, экзогенный *IL-1β* снижает порог судорожной активности. Те животные (опытные мыши), у которых экспрессия *IL-1Ra* была наиболее выражена, отличались значительной устойчивостью к развитию экспериментальных ФП и эпилепсии, чем в контрольной группе [26,32]. Кроме того, *IL-1Ra* структурно связан с *IL-1α* и *IL-1β* и конкурирует с этими молекулами, чтобы занять место рецептора на клеточной поверхности. Таким образом, *IL-1Ra* может играть противосудорожную роль в генезе ФП. В целом, эти результаты показывают, что баланс между *IL-1β* и *IL-1Ra* во время ФП играет значительную роль в изменении возбудимости нейрональной сети, влияя, на развитие и распространение судорог [1,9].

IL-1β может изменить возбудимость ЦНС также с помощью прямой модуляции ионных каналов и изменения эффектов рецепторов AMPA, NMDA и ГАМК, тем самым вызвать высокую восприимчивость к развитию ФП. Если усиливающие и уменьшающие

эффекты сбалансированы, то, соответственно, ФП не развиваются. Когда усиливающее действие рецепторов играет ведущую роль, то ФП возникают. Умеренный дисбаланс может вызвать простой ФП, в то время как выраженный дисбаланс может привести к развитию сложного ФП, а также к развитию фебрильного эпилептического статуса. Во время инфекционного процесса, происходит существенное увеличение уровней про- и противовоспалительных цитокинов, а дисбаланс этих цитокинов может способствовать развитию ФП. Известно, что *IL-1β* является индуктором лихорадки, и это облегчает возбудимость ЦНС, активизируя температурозависимые ионные каналы, которые также могут играть определенную роль в возникновении ФП [5,9,17,29,33] (рис. 2).

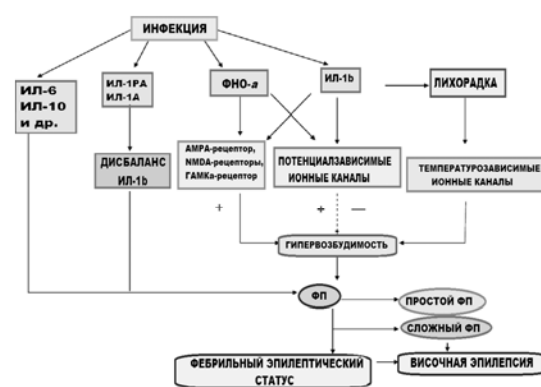


Рис. 2. Вариант развития ФП вследствие модуляции ионных каналов и изменения эффектов рецепторов (адаптировано авторами, [5,9,17,29,33])

Также стоит отметить ряд научных работ, опубликованных ранее, в которых показано, что полиморфизм гена *IL-1β* оказывает существенное влияние на предрасположенность к ряду мультифакторных заболеваний в ответ на факторы окружающей среды в тканях мишенях, при внедрении инфекции [2-4,8,12,14,16,21]: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки ассоциированы соответственно с генотипами *IL-1β*: гетерозиготой по мутантному аллелю 511C/T и гомозиготой по мутантному аллелю 511C/C [9]; и гомозиготой по мутантному аллелю 3954 C/C [23,31]; атопическая бронхиальная астма ассоциирована с генотипом *IL-1β*: гетерозиготой по мутантному аллелю 511C/T, встречающейся в большинстве случаев у мужчин [21,23]; гнойный риносинусит, при котором описан гомозиготный низкопродуктивный генотип по мутантному аллелю C/C полиморфного локуса +3953 гена *IL-1β* [23]; в то же время данный полиморфизм не признан прогностическим маркером тяжести течения хронического пародонтита [3].

Таким образом, *IL-1β* может, как усилить, так и уменьшить нервную возбудимость (нейротоксическое и нейропротекторное действие). Если же усиливающие и уменьшающие эффекты сбалансированы,

то развитие ФП не происходит. Кроме того, легкий дисбаланс между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами может привести к развитию простых ФП, а выраженный – к сложным ФП и даже развитию фебрильнопровоцируемого эпилептического статуса. Установление ассоциации полиморфизмов генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с клиническими проявлениями характера, продолжительностью, риском повторного развития ФП в перспективе имеет важное клиническое значение с позиции персонализированной медицины. Принимая во внимание генетически детерминированную активность ИЛ-1 β , дальнейшее изучение этого вопроса поможет разработать эффективные принципы направленного лечения ФП у детей.

Литература

1. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства *IL1* человека // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4, № 2. С. 3–12.
2. Иванов В.П., Полоников А.В., Солодилова М.А., Кожухов М.А., Белугин Д.А., Колчанова И.О., Туточкина М.П., Хорошая И.В. Связь полиморфизма 511C/T в промоторной области гена интерлейкина 1 β с предрасположенностью и особенностями клинических проявлений и течением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 1, № 16. С. 42–46.
3. Корнюков Г.В., Сулейманов С.Ш. Влияние генетического полиморфизма *CYP2C19* и *IL1 β* на эффективность эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <http://www.rspor.ru/mods/congress/h/kornukov.doc>.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина 1 при хеликобактериозе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Т. 5, № 18. С. 4–11.
5. Мартынова Г.П., Шнайдер Н.А., Строганова М.А. Эпидемиология фебрильных приступов в детской популяции города Красноярска // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014. Т. 6, № 2. С. 6–11.
6. Миронов М.Б., Мухин К.Ю. Исходы и трансформация фебрильных приступов у детей по данным института детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки // Русский журнал детской неврологии. 2012. Т. 7, № 4. С. 3–16.
7. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Фебрильные приступы (лекция) // Русский журнал детской неврологии. 2010. Т. 5, № 2. С. 17–29.
8. Рудой А.С., Реуцкий И.П. Морфологические особенности слизистой оболочки антрального отдела желудка на фоне наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани // Белорусский государственный медицинский университет. [Электронный ресурс] Режим доступа: URL: http://www.bsmu.by/index.php?option=com_content&view=article&id=1401:—&catid=103:s22009&Itemid=196.
9. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 2, № 3. С. 16–22.
10. Строганова М.А., Шнайдер Н.А., Мартынова Г.П., Дюжакова А.В. Эпидемиология фебрильных приступов (обзор) // В мире научных открытий. 2014. Т. 8, № 56. С. 216–231.
11. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И., Пак Л.А. Фебрильные судороги у детей: теоретические и практические аспекты // Вопросы современной педиатрии. 2010. Т. 5, № 2. С. 66–74.
12. Терскова Н.В., Шнайдер Н.А., Вахрушев С.Г., Иконникова Е.В., Пилюгина М.С. Роль полиморфизма гена интерлейкина 1 β в развитии воспаления глоточной миндалины // Российская оториноларингология. 2010. Т. 6, № 49. С. 87–93.
13. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Дмитренко Д.В., Садыкова А.В., Шаповалова Л.П. Эпидемиология детской эпилепсии // Сибирское медицинское обозрение. 2012. Т. 2, № 74. С. 44–50.
14. Abuzarova E.R. Polymorphism of *Helicobacter pylori* genotypes and cytokines (IL1 and IL10) in patients with gastric and duodenal ulcer // *Helicobacter*. 2007. Vol. 4, № 12. P. 401.
15. Ahmad S., Marsh E.D. Febrile status epilepticus: current state of clinical and basic research // *Seminars in pediatric neurology*. 2010. Vol. 17, № 3. P. 150–154.
16. Atherton J.F., Kitano K., Baufreton J., Fan K., Wokosin D., Tkatch T., Shigemoto R., Surmeier D.J., Bevan M.D. Selective participation of somatodendritic HCN channels in inhibitory but not excitatory synaptic integration in neurons of the subthalamic nucleus // *The Journal of Neuroscience*. 2010. Vol. 30, № 47. P. 16025–16040.
17. Chou I.C., Lin W.D., Wang C.H., Chang H.Tsai, Tsai C.L., Fuu J.T. Interleukin (IL)-1 β , IL-1 receptor antagonist, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in patients with febrile seizures // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2010. Vol. 24, № 3. P. 154–159.
18. Fallah R., Akhavan Karbasi S., Golestan M. Afebrile seizure subsequent to initial febrile seizure // *Singapore medical journal*. 2012. Vol. 53, № 5. P. 349–352.
19. Ferreira S.B.Jr., Trombone A.P.F., Repeke C.E., Cardoso C.R., Martins W., Santos C.F., Trevilatto P.C., Ávila-Campos M.J., Campanelli A.P., Silva J.S., Garlet G.P. An interleukin 1I (IL 1I) single nucleotide polymorphism at position 3954 and red complex periodontopathogens independently and additively modulate the levels of IL 1I in diseased periodontal tissues // *Infection and immunity*. 2008. Vol. 76, № 8. P. 3725–

20. Fukuda M., Morimoto T., Suzuki Y., Shinonaga C., Ishida Y. Interleukin-6 attenuates hyperthermia-induced seizures in developing rats // *Brain and Development*. 2007. Vol. 29, № 10. P. 644–648.

21. Gibson H.E., Edwards J.G., Page R.S., Van Hook M.J., Kauer J.A. TRPV1 channels mediate long-term depression at synapses on hippocampal interneurons // *Neuron*. 2008. Vol. 57, № 5. P. 746–759.

23. Ishizaki Y., Kira R., Fukuda M., Torisu H., Sakai Y., Sanefuji M., Yukaya N., Hara T. Interleukin-10 is associated with resistance to febrile seizures: genetic association and experimental animal studies // *Epilepsia*. 2009. Vol. 50, № 4. P. 761–767.

24. Ivanov V.P. Polonikov A.V., Belugin D.A., Khoro-shaya I.V., Solodilova M.A., Tutochkina M.P. Association of a promoter 511C/T polymorphism of the interleukin 11 gene with susceptibility to duodenal ulcer disease in Russians of Central Chernozem region of Russia. Abstract of HGVS scientific meeting. 18Th April 2005, (Kyoto, Japan). Kyoto, 2005. 124 p.

25. Kaputu Kalala Malu C., Mafuta Musalu E., Dubru J.M., Leroy P., Tomat A.M., Misson J.P. Epidemiology and characteristics of febrile seizures in children // *Revue Medicale de Liege*. 2013. Vol. 68, № 4. P. 180–185.

26. Lehtimäki KA1, Keränen T, Palmio J, Peltola J. Levels of IL-1beta and IL-1ra in cerebrospinal fluid of human patients after single and prolonged seizures. // NeuroImmunoModulation. 2010. Vol. 17, № 1. P. 19–22.

27. Moreira P.R., de Sá A.R., Xavier G.M., Costa J.E., Gomez R.S., Gollob K.J., Dutra W.O. A functional interleukin 1 beta gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals // Journal of Periodontal Research. 2005. Vol. 40, № 40. P. 306–311.

29. Patterson J.L., Carapetian S.A., Hageman J.R., Kelley K.R. Febrile seizures // *Pediatric Annals*. 2013. Vol. 42, № 12. P. 249-254.

30. Serdaroglu G., Alpman A., Tosun A., Pehlivan S., Ozkinay F., Tekgul H., Gokben S. Febrile seizures: interleukin 1beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms. *Pediatric Neurology*. 2009. Vol. 40, № 2. P. 113–116.

31. Serdaroglu G., Alpman A., Tosun A., Pehlivan S., Ozkinay F., Tekgul H., Gokben S. Febrile seizures: interleukin 1beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms // *Pediatric Neurology*. 2009. Vol. 40, No 2. P. 113–116.

single nucleotide polymorphisms with febrile seizures // Journal of the Neurological Sciences. 2014. Vol. 1, № 342. P. 25–28.

33. Zhen-Qiang Wu, Liang Sun, Ye-Huan Sun, Cizao Ren, Yu-Hong Jiang, Xiao-Ling Lv. Interleukin 1 beta 2511 C/T gene polymorphism and susceptibility to febrile seizures: a meta-analysis // Molecular biology reports. 2012. Vol. 5, № 39. P. 5401–5407.

References

2. Ivanov VP, Polonikov AV, Solodilova MA, Kozhukhov MA, Belugin DA, Kolchanova IO, Tutochki-na MP, Khoroshaya IV. Svyaz' polimorfizma 511S/T v promotornoy oblasti gena interleykina 1 β s predispozitsionnoy oblast'yu i osobennostyami klinicheskikh proyavleniy i techeniem yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatipernoy kishki. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2006;1(16):42-6. Russian.

3. Korniyukov GV, Suleymanov SSh. Vliyaniye geneticheskogo polimorfizma CYP2C19 i IL1 β na effektivnost' eradikatsionnoy terapii yazvennoy bolezni dvenadtsatiperstnoy kishki [internet]. available from: <http://www.rspor.ru/mods/congress/h/kornukov.doc>. Russian.

4. Maev IV, Kucheryavyy YuA, Oganessian TS. Al-l'el'nyy polimorfizm interleykina 1 pri khelibakterioze. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2008;5(18):4-11. Rus-sian.

5. Martynova GP, Shnayder N., Stroganov MA. Epidemiologiya febril'nykh pristupov v detskoy populyatsii goroda Krasnoyarska. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. 2014;6(2):6-11. Russian.

6. Mironov MB, Mukhin KYu. Iskhody i transformatsiya febril'nykh pristupov u detey po dan-nyim instituta detskoy nevrologii i epilepsii imeni Svyatitelya Luki. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii. 2012;7(4):3-16. Russian.

7. Mukhin KYu, Mironov MB. Febril'nye pri-stupy (lektsiya). Russkiy zhurnal detskoy nevrolo-gii. 2010;5(2):17-29. Russian.

8. Rudoy AS, Reutskiy IP. Morfologicheskie osobennosti slizistoy obolochki antral'nogo otde-la zheludka na fone nasledstvennykh narusheniy struktury i funktsii soedinitel'noy tkani. Belorusskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet [internet]. Available from: http://www.bsmu.by/index.php?option=com_content&view=article&id=1401:—&catid=103:s22009&Itemid=196. Russian.

9. Simbirtsev AS. Tsitokiny: klassifikatsiya i biologicheskie funktsii. Tsitokiny i vospalenie. 2004;2(3):16-22. Russian.

10. Stroganova MA, Shnayder NA, Martyno-va GP, Dyuzhakova AV. Epidemiologiya febril'nykh pristupov

(obzor). V mire nauchnykh otkrytiy. 2014;8(56):216-31. Russian.

11. Studenikin VM, Tursunkhuzhaeva SSh, Shelkovskiy VI, Pak LA. Febril'nye sudorogi u etey: teoreticheskie i prakticheskie aspekty. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2010;5(2):66-74. Russian.

12. Terskova NV, Shnayder NA, Vakhrushev SG, Ikonnikova EV, Pilyugina MS. Rol' polimorfizma gena interleukina 1 β v razvitii vospaleniya glotochnoy mindaliny. Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2010;6(49):87-93. Russian.

13. Shnayder NA, Shapovalova EA, Dmitrenko DV, Sadykova AV, Shapovalova LP. Epidemiologiya detskoy epilepsii. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2012;2(74):44-50. Russian.

14. Abuzarova ER. Polymorphism of Helicobacter pylori genotypes and cytokines (IL1 i IL10) in patients with gastric and duodenal ulcer. Helicobacter. 2007;4(12):401.

15. Ahmad S, Marsh ED. Febrile status epilepticus: current state of clinical and basic research. Seminars in pediatric neurology. 2010;17(3):150-4.

16. Atherton JF, Kitano K, Baufreton J, Fan K, Wokosin D, Tkatch T, Shigemoto R, Surmeier DJ, Bevan MD. Selective participation of somatodendritic HCN channels in inhibitory but not excitatory synaptic integration in neurons of the subthalamic nucleus. The Journal of Neuroscience. 2010;30(47):16025-40.

17. Chou IC, Lin WD, Wang CH, Chang HTsai, Tsai CL, Fuu JT. Interleukin (IL)-1 β , IL-1 receptor antagonist, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor α gene polymorphisms in patients with febrile seizures. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2010;24(3):154-9.

18. Fallah R, Akhavan Karbasi S, Golestan M. Afebrile seizure subsequent to initial febrile seizure. Singapore medical journal. 2012;53(5):349-52.

19. Ferreira SB Jr, Trombone APF, Repeke CE, Cardoso CR, Martins W, Santos CF, Trevilatto PC, Ávila-Campos MJ, Campanelli AP, Silva JS, Garlet GP. An interleukin 11 (IL 11) single nucleotide polymorphism at position 3954 and red complex periodontopathogens independently and additively modulate the levels of IL 11 in diseased periodontal tissues. Infection and immunity. 2008;76(8):3725-34.

20. Fukuda M, Morimoto T, Suzuki Y, Shinonaga C, Ishida Y. Interleukin-6 attenuates hyperthermia-induced seizures in developing rats. Brain and Development. 2007;29(10):644-8.

21. Gibson HE, Edwards JG, Page RS, Van Hook MJ, Kauer JA. TRPV1 channels mediate long-term depression at synapses on hippocampal interneurons. Neuron. 2008;57(5):746-59.

22. Heida JG, Moshe SL, Pittman QJ. The role of interleukin-1 β in febrile seizures. Brain and Development. 2009;5(31):388-93.

23. Ishizaki Y, Kira R, Fukuda M, Torisu H, Sa-

kai Y, Sanefuji M, Yukaya N, Hara T. Interleukin-10 is associated with resistance to febrile seizures: genetic association and experimental animal studies. Epilepsia. 2009;50(4):761-7.

24. Ivanov VP, Polonikov AV, Belugin DA, Khoro-shaya IV, Solodilova MA, Tutochkina MP. Association of a promoter 511C/T polymorphism of the interleukin 11 gene with susceptibility to duodenal ulcer disease in Russians of Central Chernozem region of Russia. Abstract of HGVS scientific meeting. 18Th April 2005, (Kyoto, Japan). Kyoto; 2005.

25. Kaputu Kalala Malu C, Mafuta Musalu E, Dubru JM, Leroy P, Tomat AM, Misson JP. Epidemiology and characteristics of febrile seizures in children. Revue Medicale de Liege. 2013;68(4):180-5.

26. Lehtimäki KA1, Keränen T, Palmio J, Peltola J. Levels of IL-1 β and IL-1 α in cerebrospinal fluid of human patients after single and prolonged seizures. NeuroImmunoModulation. 2010;17(1):19-22.

27. Moreira PR, de Sá AR, Xavier GM, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO. A functional interleukin 1 β gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. Journal of Periodontal Research. 2005;40(40):306-11.

28. Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. Epilepsy research. 2006;70:190-8.

29. Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile seizures. Pediatric Annals. 2013;42(12):249-54.

30. Serdaroglu G, Alpman A, Tosun A, Pehlivan S, Ozkinay F, Tekgul H, Gokben S. Febrile seizures: interleukin 1 β and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms. Pediatric Neurology. 2009;40(2):113-6.

31. Serdaroglu G, Alpman A, Tosun A, Pehlivan S, Özkınay F, Tekgul H, Gökben S. Febrile seizures: interleukin 1 β and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms. Pediatric Neurology. 2009;40(2):113-6.

32. Shahrokhi A, Zare-Shahabadi A, Soltani S, Reza Ashrafi M, Zoghi S, Hosseini SA, Heidari M, Yaghmaei B, Pourakbari B, Rezaei N. Association of IL6 single nucleotide polymorphisms with febrile seizures. Journal of the Neurological Sciences. 2014;1(342):25-8.

33. Zhen-Qiang Wu, Liang Sun, Ye-Huan Sun, Cizao Ren, Yu-Hong Jiang, Xiao-Ling Lv. Interleukin 1 β 2511 C/T gene polymorphism and susceptibility to febrile seizures: a meta-analysis. Molecular biology reports. 2012;5(39):5401-7.