

Оригинальные исследования и методики
Ассоциация носительства полиморфизмов *rs1143634* и *rs16944* гена *IL1B* и *rs6265* гена *BDNF* с височной эпилепсией

Панина Ю.С.¹, Дмитренко Д.В.¹, Шнайдер Н.А.^{1,2}, Егорова Е.В.¹,
Усольцева А.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
¹660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка 1;
²192019, Россия, Санкт Петербург, ул. Бехтерева, 3

Височная эпилепсия – одна из наиболее распространенных и рефрактерных форм эпилепсии, имеющая различную этиологию. По данным экспериментальных и клинических исследований, трансформация нормального паттерна активности нейронов головного мозга в пароксизмальный сопровождается изменениями экспрессии цитокинов и нейротрофинов в гиппокампе и височной коре. Модуляция экспрессии нейротрофического фактора мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) может быть связана с носительством однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) *rs6265* гена *BDNF*. Группами исследователей показана повышенная экспрессия BDNF в гиппокампе и височной коре у пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. В независимых исследованиях продемонстрирована роль гена *IL1B*, кодирующего провоспалительный цитокин интерлейкин (ИЛ) 1 β , в развитии воспалительных реакций и структурной медиобазальной височной эпилепсии с гиппокампальным склерозом.

Цель исследования – изучение ассоциации носительства ОНП *rs16944* и *rs1143634* гена *IL1B* и *rs6265* гена *BDNF* с развитием височной эпилепсии.

Пациенты и методы. Проведено молекулярно-генетическое исследование носительства ОНП *rs1143634* и *rs16944* гена *IL1B* и *rs6265* гена *BDNF* с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени у 84 пациентов с височной эпилепсией и 203 здоровых добровольцев европейского происхождения, проживающих в Сибирском федеральном округе.

Результаты. Носительство высокопродуцирующего аллеля *C* (отношение шансов, ОШ 2,01; 95% доверительный интервал, ДИ 1,31–3,08; $p=0,001$) и гомозиготного генотипа *CC* (ОШ 2,48; 95% ДИ 1,47–4,17; $p=0,001$) ОНП гена *IL1B* (*rs1143634*) статистически значимо ассоциировано с развитием височной эпилепсии в исследуемой популяции. Статистически значимых различий носительства ОНП гена *IL1B* (*rs1143634* и *rs16944*) и *BDNF* (*rs6265*) с особенностями клиники и течения височной эпилепсии не выявлено ($p>0,05$). Ассоциации носительства ОНП *rs6265* гена *BDNF* с развитием височной эпилепсии также не обнаружено ($\chi^2=0,3$; $p=0,86$).

Заключение. Установлена ассоциация носительства высокопродуцирующего аллеля *C* и гомозиготного генотипа *CC* (*rs1143634*) гена *IL1B* с височной эпилепсией.

Ключевые слова: височная эпилепсия; *IL1B*; *BDNF*; однонуклеотидный полиморфизм; цитокин; нейротрофин.

Контакты: Юлия Сергеевна Панина; mrs.yuliapanina@mail.ru

Для ссылки: Панина ЮС, Дмитренко ДВ, Шнайдер НА и др.

Ассоциация носительства полиморфизмов *rs1143634* и *rs16944* гена *IL-1B* и *rs6265* гена *BDNF* с височной эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-

Association of carriers of single nucleotide polymorphisms *rs1143634* and *rs16944* of the *IL-1B* gene and *rs6265* of the *BDNF* gene with temporal lobe epilepsy

Panina Y. S.¹, Dmitrenko D. V.¹, Shnayder N. A.^{1,2}, Egorova E. V.¹, Usoltseva A. A.¹

¹V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 660022, Krasnoyarsk, Russia

²V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St Petersburg, Russia

Temporal lobe epilepsy (TLE) is one of the most common and refractory forms of epilepsy, with a different etiology. According to experimental and clinical studies, the transformation of the normal pattern of brain neuron activity into paroxysmal one

is accompanied by changes in the expression of cytokines and neurotrophins in the hippocampus and temporal cortex. Modulation of the expression of the neurotrophic brain factor (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) may be associated with the carrier of the single nucleotide polymorphism (SNP) of the rs6265 *BDNF* gene. The research groups have shown increased expression of BDNF in the hippocampus and temporal cortex in patients with drug resistant epilepsy. Independent studies have demonstrated the role of the *IL1B* gene, encoding pro-inflammatory cytokine interleukin (IL) 1 β , in the development of inflammatory reactions and structural mediobasal temporal epilepsy with hippocampal sclerosis.

The purpose of the research is to study the association of the carriers of the SNP rs16944 and rs1143634 of the *IL1B* gene and rs6265 of the *BDNF* gene with the development of temporal lobe epilepsy.

Patients and methods. We carried out a molecular genetic study of the carrier of SNPs rs1143634 and rs16944 of the *IL1B* and rs6265 gene of the *BDNF* gene using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) in 84 patients with TLE and 203 Caucasian healthy volunteers living in the Siberian Federal Region.

Results. The carriage of a high-producing allele C (odds ratio, OR 2.01; 95% confidence interval, CI 1.31–3.08; $p = 0.001$) and the homozygous genotype CC (OR 2.48; 95% CI 1.47–4, 17; $p = 0.001$) of SNPs of the *IL1B* gene (rs1143634) are statistically significantly associated with the development of TLE in the population under study. No statistically significant differences in the carriers of the SNPs of the *IL1B* (rs1143634 and rs16944) gene and *BDNF* (rs6265) with the clinical features and course of TLE were revealed ($p > 0.05$). The association of carriers of SNPs rs6265 of the *BDNF* gene with the development of TLE was not detected ($\chi^2 = 0.3$; $p = 0.86$) as well.

Conclusion The association of the high-producing allele C carrier and the homozygous genotype CC (rs1143634) of the *IL1B* gene with TLE has been established.

Key words: temporal lobe epilepsy (TLE), *IL-1B*, *BDNF*, single nucleotide polymorphism (SNP), cytokine, neurotrophin.

Contact: Panina Yulia Sergeevna; mrs.yuliapanina@mail.ru

Височная эпилепсия – мультифакторное неврологическое заболевание с высоким риском фармакорезистентности. Доля височной эпилепсии высока у взрослых и детей и составляет 25% всех случаев эпилепсии, а среди фокальных форм – около 60%. Одной из наиболее частых причин развития височной эпилепсии является склероз гиппокампа, что нередко предопределяет необходимость хирургического вмешательства [1–2]. Показано, что трансформация нормального паттерна активности нейронов в пароксизмальный сопровождается изменениями экспрессии цитокинов в гиппокампе и височной коре головного мозга, в том числе интерлейкина (ИЛ) β и нейротрофического фактора мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF), связанного с мембранно-ассоциированным тирозинкиназным рецептором B, кодируемым геном *NTRK2* [3–4].

Провоспалительные цитокины являются высоко интегрированными маркерами как у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, так и в экспериментальных животных моделях эпилепсии [5]. Ген *IL1B*, кодирующий провоспалительный цитокин ИЛ1 β , играет роль в развитии воспалительных реакций и является генетическим предиктором мезиального височного склероза и медиобазальной височной эпилепсии [6]. В исследованиях Н.В. Терсковой и соавт. [7] установлено, что высокопродуцирующий ОНП 3954*С гена *IL1B* предрасполагает к увеличенному синтезу одноименного цитокина, возникновению и прогрессивному течению хронического аденоидита у детей. По данным Н.А. Шнайдер и соавт. [8] и М.А. Строгановой и соавт. [9], ОНП *rs1143634* гена *IL1B* ассоциирован с высоким риском развития фебрильных судорог у носителей высокопродуцирующего аллеля С. Это согласуется с данными литературы, согласно которым генотип *CT rs1143634* гена *IL1B* приводит к более высокому содержанию ИЛ1 β в цереброспинальной жидкости и связанному с ним повышенному риску развития посттравматической

эпилепсии, а носители гомозиготного генотипа *TT* гена *IL1B*, напротив, подвержены меньшему риску возникновения посттравматической эпилепсии [10].

Особое внимание в развитии височной эпилепсии уделяют BDNF – нейротрофину, способствующему росту, выживанию и дифференциации нейронов, а также синаптической пластичности в различных регионах мозга, особенно в гиппокампе. Так, показана повышенная экспрессия BDNF в гиппокампе, височной коре во время приступов у пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии [4]. ОНП *rs6265* гена *BDNF* представляет собой функционально релевантный полиморфизм, который ассоциирован с секрецией BDNF и объемом гиппокампа [11].

Цель исследования – изучение вклада носительства ОНП гена *IL1B* (*rs16944*, *rs1143634*) и *rs6265* гена *BDNF* в развитие височной эпилепсии.

Пациенты и методы. Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (КрасГМУ) 27.09.2018 г., спланировано и проведено в соответствии с Хельсинской декларацией. Все пациенты с височной эпилепсией и здоровые добровольцы, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

В исследовании участвовали 287 жителей Сибирского федерального округа (СФО) европейского происхождения. Больных для исследования отбирали согласно методам стратифицированной рандомизации с использованием критериев включения и исключения. В 1-ю (основную) группу вошли пациенты с височной эпилепсией. *Критерии включения:* жители СФО; возраст – от 10 до 75 лет; верифицированный диагноз височной эпилепсии. *Критерии исключения:* жители других регионов; наличие выраженных когнитивных нарушений; отказ пациента от участия в клиническом исследовании. Ко 2-й (контрольной) группе отнесены здоровые добровольцы. *Критерии включения:* здоровые лица в возрасте от 10 до 75 лет, жители СФО. *Критерии исключения:* наличие эпилепсии, субклинических эпилептиформных

изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ); наличие выраженных когнитивных нарушений; жители других регионов; отказ от участия в исследовании.

Использовали следующие методы исследования: анамнестический, неврологический, лабораторный (молекулярно-генетический), нейрофизиологический (видео-ЭЭГ-мониторинг), нейрорадиологический (магнитно-резонансная томография головного мозга с мощностью магнитного поля не менее 1,5 Т, выполненная по протоколу «Эпилепсия», включая магнитно-резонансную спектроскопию по протонной плотности гиппокампов).

Характеристика пациентов с височной эпилепсией представлена в табл. 1. В 1-й группе было 28 (33%) лиц мужского пола и 56 (67%) женского, во 2-й группе (контроль) – 55 (27%) и 149 (73%) соответственно.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов 1-й группы (n=84)

| Характеристика | Число наблюдений, n (%) |
|---|--------------------------------|
| Средний возраст, годы, M±SD | 36,6±14,6 |
| Средняя длительность заболевания, годы, M±SD: | 15,5±11,04 |
| Абсолютная длительность заболевания, годы: | 45 (54) |
| >10 | 26 (31) |
| 5–10 | 13 (15) |
| <5 | |
| Средний возраст дебюта эпилепсии, годы, M±SD | 19,6±14,6 |

| | |
|---|-----------|
| Контролируемость эпилепсии: | |
| компенсированное течение | 20 (23,8) |
| некомпенсированное течение | 64 (76,2) |
| фармакорезистентность | 21 (25) |
| Фебрильные приступы в анамнезе: | |
| отсутствие | 76 (90) |
| наличие | 8 (10) |
| Нейровизуализация: | |
| отсутствие структурных изменений | 9 (11) |
| наличие структурных изменений | 75 (89) |
| Тип терапии эпилепсии: | |
| монотерапия ПЭП | 39 (46,4) |
| политерапия ПЭП | 45 (53,6) |
| Хирургическое лечение эпилепсии в анамнезе: | |
| не проводилось | 75 (89) |
| проводилось | 9 (11) |

Примечание. ПЭП – противоэпилептические препараты.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе межкафедральной лаборатории медицинской генетики кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Кровь для анализа брали из кубитальной вены в объеме 10 мл в вакуумные пробирки, содержащие 0,5 М раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты. Выделение геномной ДНК из 0,1 мл взвеси лейкоцитов осуществляли сорбционным методом с помощью набора «ДНК-Сорб-В» («АмплиПрайм», Россия). Носительство ОНП *rs1143634* и *rs16944* гена *IL1B* и *rs6265* гена *BDNF* определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием диагностического оборудования Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science, Австралия) и технологии аллельной дискриминации TaqMan; носительство ОНП *rs1143634* и *rs16944* гена *IL1B* – с помощью

флюоресцентных зондов Applied Biosystems (США) и *rs6265* гена *BDNF* – с помощью флюоресцентных зондов «Синтол» (Россия). ОНП *rs1143634* и *rs16944* гена *IL1B* изучали у 84 пациентов с височной эпилепсией (1-я группа) и 203 здоровых добровольцев (2-я группа), а ОНП *rs6265* гена *BDNF* – у 83 пациентов с височной эпилепсией (1-я группа) и 194 здоровых добровольцев (2-я группа).

Статистический анализ осуществляли с помощью пакетов прикладных программ SPSS Statistics (Версия 22.0) и онлайн-калькулятора «Ген Эксперт», (http://gen-exp.ru/calculator_or.php). Значимость различий между качественными показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию χ^2 . Для оценки качественных показателей использовали точный односторонний критерий Фишера. Риск развития височной эпилепсии оценивали по показателю отношения шансов (ОШ; 95% доверительный интервал, ДИ). Значимость различий между показателями независимых выборок ($n > 30$) определяли по непарному t-критерию. Качественные переменные выражали в виде числа и процентных соотношений; количественные переменные – как среднее и стандартное отклонение (Mean \pm SD).

Результаты. Исследование частоты носительства ОНП *rs16944* и *rs1143634* гена *IL1B*. Частота носительства аллеля *C* *rs16944* гена *IL1B* у лиц с височной эпилепсией составила 69,6%, у здоровых добровольцев – 63,3% (ОШ 1,33; 95% ДИ 0,9–1,96); частота носительства аллеля *T* *rs16944* гена *IL1B* – соответственно 30,4 и 36,7% (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,51–1,11); частота носительства гомозиготного генотипа *CC* – 47,6 и 38,9% (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,85–2,38); гетерозиготного генотипа *CT* – 44 и 48,8% (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,50–1,38); генотипа *TT* – 8,3 и 12,3% (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,27–1,56). Статистически значимых различий в частоте носительства аллелей ($\chi^2=2,11$; $p=0,15$) и генотипов ($\chi^2=2,21$; $p=0,33$) ОНП *rs16944* гена *IL1B* в сравниваемых группах не выявлено.

Частота носительства аллелей и генотипов *rs1143634* гена *IL1B* в 1-й и 2-й группах представлена в табл. 2. У пациентов с височной эпилепсией статистически значимо чаще выявлялось носительство аллеля *C* ($\chi^2=10,36$; $p=0,001$) и гомозиготного генотипа *CC* *rs1143634* гена *IL1B* ($\chi^2=13,1$; $p=0,001$). Таким образом, показано, что носительство аллеля *C* (ОШ=2,01; 95% ДИ 1,31–3,08) и гомозиготного генотипа *CC* (ОШ=2,48; 95% ДИ 1,47–4,17) является фактором риска височной эпилепсии.

Таблица 2. Частота носительства ОНП *rs1143634* гена *IL1B* у пациентов с височной эпилепсией по сравнению со здоровыми участниками

| <i>rs1143634</i> | Основная группа, n=84 | Контрольная группа, n=203 | χ^2 | <i>p</i> | ОШ | |
|------------------|--------------------------|------------------------------|----------|--------------|-------------|------------------|
| | | | | | абс. | 95% ДИ |
| Аллель: | | | | | | |
| <i>C</i> | 0,8 | 0,66 | 10,36 | 0,001 | 2,01 | 1,31–3,08 |
| <i>T</i> | 0,2 | 0,34 | | | 0,5 | 0,32–0,77 |
| Генотип: | | | | | | |
| <i>CC</i> | 0,61 | 0,38 | 13,12 | 0,001 | 2,48 | 1,47–4,17 |
| <i>CT</i> | 0,38 | 0,56 | | | 0,49 | 0,29–0,82 |
| <i>TT</i> | 0,01 | 0,06 | | | 0,19 | 0,02–1,5 |

*Исследование частоты носительства ОНП *rs6265* гена *BDNF*.* Частота носительства аллеля *G* у пациентов 1-й группы составила 83%, у участников 2-й группы – 85% (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,53–1,42); аллеля *A* – 17 и 15% соответственно (ОШ 1,15; 95% ДИ 0,71–1,89). Носительство генотипов *GG*, *GA*, *AA* у пациентов 1-й группы выявлено соответственно в 71; 24 и 5% случаев; а у обследованных 2-й группы – в 74; 22 и 4%. ОШ для гомозиготного генотипа *GG* составило 0,85 (95% ДИ 0,46–1,51), для генотипа *GA* – 1,15 (95% ДИ 0,63–

2,11), для генотипа AA – 1,18 (95% ДИ 0,34–4,02). Статистически значимых различий в частоте носительства аллелей ($\chi^2=0,33$; $p=0,57$) и генотипов ($\chi^2=0,3$; $p=0,86$) *rs6265* гена *BDNF* в сравниваемых группах не установлено ($p>0,05$).

Исследование ассоциации носительства ОНП генов IL1B и BDNF с клиническими характеристиками височной эпилепсии. При анализе носительства гаплотипов ОНП *rs16944* и *rs1143634* гена *IL1B* показано, что носительство гаплотипа *CT/CT* чаще встречалось у пациентов с височной эпилепсией, получающих монотерапию ПЭП (23,7%), что, вероятно, обусловлено протективным эффектом низкопродуцирующего аллеля *T* в данной гетерозиготной ассоциации ($p=0,012$; χ^2 6,37). При анализе ассоциации гаплотипов ОНП *rs16944* и *rs1143634* гена *IL1B* с клиническими особенностями височной эпилепсии (ремиссией эпилептических приступов, наличием фармакорезистентности и течением заболевания) статистически значимых различий не наблюдалось ($p>0,05$).

Статистически значимых различий в носительстве ОНП генов *IL1B* и *BDNF* с развитием мезиального темпорального склероза, клинико-анамнестическими особенностями височной эпилепсии (фебрильные приступы в анамнезе, эффективность и тип фармакотерапии, течение эпилепсии) также не установлено ($p>0,05$).

Обсуждение. Интерлейкин ИЛ1 β является одним из наиболее часто изучаемых провоспалительных цитокинов для оценки и прогнозирования исходов воспалительного процесса у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией [3, 5], поскольку он изменяет проницаемость гематоэнцефалического барьера и нейрональную возбудимость за счет повышения глутаматергической трансмиссии и оказывает проконвульсивное действие. Специфическая роль ИЛ1 β в генезе эпилепсии обусловлен а его экспрессией не только в периферических тканях, но и в ЦНС, где в астроцитах и микроглии он выступает в качестве фактора хронического воспаления, вызванного различными причинами (черепно-мозговая травма, инфекции и др.)

[10, 12]. Так, повышенная экспрессия ИЛ1 β в гиппокампе и передней височной коре подтверждена иммуногистохимическим исследованием в образцах мозга, полученных у пациентов после хирургического лечения [13–15]. У пациентов с медиобазальной височной эпилепсией и склерозом гиппокампа в сыворотке крови обнаружена гиперэкспрессия ИЛ1 β [16]. А повышенный уровень ИЛ1 β в цереброспинальной жидкости у больных эпилепсией свидетельствует о нарушении гематоэнцефалического барьера и системном воспалении [17]. Выявлен ряд точечных маркеров высокопродуцирующего аллельного варианта гена *IL1B*, наследуемых чаще сцепленно (3953, -3737, -1469, -999). У лиц, гомо- или гетерозиготных по высокопродуцирующему аллелю *C* (3953 *C>T*), вырабатывается соответственно в два и четыре раза большее количество цитокина ИЛ1 β , чем у лиц, гомозиготных по низкопродуцирующему аллельному варианту (*IL1B*1*) [18]. В нашем исследовании носительство высокопродуцирующего аллеля *C* и гомозиготного генотипа *CC* ОНП *rs1143634* гена *IL1B* было статистически значимо ассоциировано с развитием височной эпилепсии. При анализе зарубежной и отечественной литературы сообщений об ассоциации этого ОНП с риском возникновения височной эпилепсии мы не встретили, хотя ранее прогностическая роль *rs1143634* гена *IL1B* изучалась у пациентов с посттравматической эпилепсией [19, 20]. По данным В. Leal и соавт. [21], носительство гомозиготного генотипа *TT* (*rs16944*) чаще наблюдалось у пациентов с медиобазальной височной эпилепсией и склерозом гиппокампа ($p=0,021$). К.А. Lehtimäki и соавт. [22] также показали, что носители аллеля *511T* гена *IL1B* имеют повышенную восприимчивость к развитию фармакорезистентных форм эпилепсии. Однако в нашем исследовании у пациентов с височной эпилепсией и склерозом гиппокампа не выявлено ассоциации фармакорезистентности с носительством ОНП *rs1143634* и *rs16944* гена *IL1B*, что может быть обусловлено малой выборкой пациентов с гиппокампулярным склерозом.

При многих неврологических и психических заболеваниях отмечена дисрегуляция нейротрофинов, в частности BDNF. Исследователи наблюдали

антиконвульсивное и нейропротективное действие нейротрофических факторов, включая BDNF, который стимулирует развитие клеток ЦНС и периферической нервной системы, помогает поддерживать выживание существующих нейронов и способствует росту и дифференцировке новых нейронов и синапсов [23]. В то же время описана повышенная экспрессия BDNF в гиппокампе, височной коре у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, а также в животной модели эпилепсии [4, 24]. Показано снижение уровня BDNF в сыворотке и плазме крови у взрослых больных эпилепсией [25]. В качестве необходимого условия эпилептогенеза в последнее время рассматривают повышение экспрессии BDNF, что может происходить под влиянием эпилептического приступа и ведет к активации тирозинкиназного рецептора (TrkB) нейротрофического фактора головного мозга [26].

Изученный нами ОНП *rs6265* гена *BDNF* представляет собой функционально релевантный полиморфизм, который ассоциирован с секрецией BDNF и объемом гиппокампа [27]. Большое количество исследований свидетельствует о том, что *rs6265* является наиболее распространенным полиморфизмом гена *BDNF*, который может способствовать развитию эпилепсии. Данный полиморфизм влияет на снижение активности BDNF-зависимой секреции, резко изменяя внутриклеточный транспорт и упаковку проBDNF, что может быть ассоциировано с повышением риска возникновения нервно-психических расстройств [27]. В исследовании N. Shen и соавт. [11] установлено, что ОНП *rs6265* (*196G>A*) может играть важную роль в эпилептогенезе, а носительство аллеля *A* играет защитную роль в развитии эпилепсии. Кроме того, в систематическом обзоре Y.L. Xu и соавт. [28] показано, что рассматриваемый ОНП связан с развитием эпилепсии, но в работах, включавших пациентов с височной эпилепсией [29] и гиппокампальным склерозом, не обнаружено ассоциации между носительством аллелей *G* и *A* (*rs6265*) и клиническими маркерами заболевания [30]. По нашим данным, носители ОНП *rs6265* гена *BDNF* не имели статистически значимых различий со здоровыми лицами (контроль).

Заключение. Таким образом, носительство высокопродуцирующего аллеля *C* и гомозиготного генотипа *CC* (*rs1143634*) гена *IL1B* статистически значимо ассоциировано с высоким риском развития височной эпилепсии. Носительство гаплотипа *CT/CT* (*rs1143634* и *rs16944*) гена *IL1B* оказывает статистически значимое влияние на эффективность монотерапии ПЭП, что, вероятно, обусловлено протективным эффектом низкопродуцирующего аллеля *T* в данной гетерозиготной ассоциации. У пациентов с височной эпилепсией и гиппокампальным склерозом не выявлено ассоциации с носительством ОНП *rs1143634* ($p=0.62$), *rs16944* ($p=0.29$) гена *IL1B*. Ассоциации носительства ОНП *rs6265* гена *BDNF* с развитием височной эпилепсии и клинико-анамнестическими особенностями течения заболевания не обнаружено. Однако по-прежнему необходимо проведение мультицентровых исследований с формированием более крупных выборок пациентов и оценкой результатов нейровизуализации для определения клинической роли носительства ОНП генов *IL1B* и *BDNF*.

Исследование поддержано внутривузовским грантом для молодых ученых в соответствии с заявкой на получение Гранта № 2.3, приказ 465 осн. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Литература

1. Мухин КЮ, Гатауллина СХ, Петрухин АС. Палеокортикальная височная эпилепсия, обусловленная мезиальным височным склерозом: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии. 2008;3(3):41-60. [Mukhin KYu, Gataullina SKh, Petrukhin AS. Paleocortical temporal lobe epilepsy caused by mesial temporal sclerosis: clinical features, diagnosis and treatment (review of literature). Russkii zhurnal detskoi nevrologii. 2008;3(3):41-60. (In Russ.)].
2. Дмитренко ДВ, Строганова МА, Шнайдер НА и др. Гистологическая классификация мезиального темпорального склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):74-9. [Dmitrenko DV, Stroganova MA, Shnaider NA, et al. Histological classification of mesial temporal sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2016;8(2):74-9. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-74-79

3. Rijkers K, Majoie HJ, Hoogland G. The role of interleukin-1 in seizures and epilepsy: A critical review. *Behav Sci (Basel)*. 2018 Feb;8(2):21. doi: 10.3390/bs8020021.
4. 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):3698-3708. doi: 10.1007/s12035-017-0597-0. Epub 2017 May 19.
5. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016 Feb;131(2):211-234. doi: 10.1007/s00401-015-1481-5. Epub 2015 Sep 30.
6. Kauffman MA, Moron DG, Consalvo D. Association study between interleukin 1B gene and epileptic disorders: a HuGe review and meta-analysis. *Genetics In Medicine*. 2008; 10(2): 83-8.
7. Терскова НВ, Вахрушев СГ, Симбирцев АС и др. Аллельный полиморфизм гена интерлейкина-1 бета у детей-пробандов с хроническим аденоидитом, здоровых детей, их респондентов-родственников. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;(6):12-7. [Terskova NV, Vakhrushev SG, Simbirtsev AS, et al. Allelic polymorphism of interleukin-1 beta gene in proband children with chronic adenoiditis, healthy children, their respondents-relatives. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2015;(6):12-7. (In Russ.)].
8. 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. [Shneider NA, Martynova GP, Stroganova MA, et al. Febrile seizures as a trigger of mesial temporal sclerosis: a clinical case. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2015;10(1):69-78. (In Russ.)].
9. Stroganova MA, Dmitrenko DV, Artyukhov IP, et al. Association Between IL1B and SCN1A Polymorphism and Febrile Seizures in Children in Siberia. *International Journal of Biomedicine*. 2017;7(2):96-103
10. Diamond ML, Ritter AC, Failla MD, et al. IL1b associations with posttraumatic epilepsy development: A genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):1109-19. doi: 10.1111/epi.12628. Epub 2014 Apr 22.
11. 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. Epub 2015 Aug 18.
12. Wahab A. Difficulties of treatment and management of epilepsy and challenges of new drug development. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010 Jul 5;3(7):2090-2110. doi: 10.3390/ph3072090.
13. Aronica E, Gorter JA, Ramkema M, et al. Expression and cellular distribution of multidrug resistance-related proteins in the hippocampus of patients with

- mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2004 May;45(5):441-51. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.57703.x.
14. Bernardino L, Ferreira R, Cristovao AJ, et al. Inflammation and neurogenesis in temporal lobe epilepsy. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2005 Aug;4(4):349-60.
 15. Leal B, Chaves J, Carvalho C, et al. Brain expression of inflammatory mediators in mesial temporal lobe epilepsy patients. *J Neuroimmunol*. 2017 Dec 15;313:82-88. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.10.014. Epub 2017 Nov 6.
 16. Uludag I, Duksal T, Tiftikcioglu B, et al. IL-1 β , IL-6 and IL1Ra levels in temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2015 Mar;26:22-5. doi: 10.1016/j.seizure.2015.01.009. Epub 2015 Jan 21.
 17. Липатова ЛВ, Серебряная НБ, Сивакова НА. Роль нейровоспаления в патогенезе эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (1S): 38–45. [Lipatova LV, Serebryanaya NB, Sivakova NA. The role of neuroinflammation in the pathogenesis of epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1S):38-45. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2018-1S-38-45.
 18. Громова АЮ, Симбирцев АС. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека. Цитокины и воспаление. 2005;4(2):3-12. [Gromova AYu, Simbirtsev AS. Gene polymorphism of the human IL-1 genes. *Tsitokiny i vospalenie*. 2005;4(2):3-12. (In Russ.)].
 19. Salzman A, Lamercy C, Malafosse A. Candidate genes for temporal lobe epilepsy: a replication study. *Neurol Sci*. 2008 Dec;29(6):397-403. doi: 10.1007/s10072-008-1060-9. Epub 2008 Dec 6.
 20. Salzman 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.
 21. Leal B, Chaves J, Carvalho C. Immunogenetic predisposing factors for mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Int J Neurosci*. 2017 Jul;28(4):1-16. doi: 10.1080/00207454.2017.1349122.15.
 22. Lehtimäki KA, Keränen T, Palmio J, et al. Levels of IL-1beta and IL-1RA in cerebrospinal fluid of human patients after single and prolonged seizures. *Neuroimmunomodulation*. 2010;17(1):19-22. doi: 10.1159/000243081. Epub 2009 Oct 5.
 23. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677.
 24. De Souza Bernardino TC, Teixeira AL, Miranda AS, et al. Wistar audiogenic rats (WAR) exhibit altered levels of cytokines and brain-derived neurotrophic factor following audiogenic seizures. *Neurosci Lett*. 2015 Jun 15;597:154-8. doi: 10.1016/j.neulet.2015.04.046. Epub 2015 Apr 30.
 25. LaFrance WC Jr, Leaver K, Stopa EG, et al. Decreased serum BDNF levels in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2010 Oct 5;75(14):1285–1291. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f612bb

26. Isackson PJ, Huntsman MM, Murray KD, et al. BDNF mRNA expression is increased in adult rat forebrain after limbic seizures: temporal patterns of induction distinct from NGF. *Neuron*. 1991 Jun;6(6):937-48.
27. 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; 178(2):425-9. doi: 10.1016/j.psychres.2009.09.008. Epub 2010 May 20.
28. Yue-Long Xu, Xiu-Xiu Li, Su-Jing Zhuang et al. Significant association of BDNF rs6265 G>A polymorphism with susceptibility to epilepsy: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Apr 16;14:1035-1046. doi: 10.2147/NDT.S154927. eCollection 2018.
29. Fu L, Luo C, Su B, et al. Study on the correlation between BDNF gene polymorphism and patients with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1035–46. doi:10.2147/NDT.S154927.
30. Alcantara J, Vincentiis S, Kerr D. BDNF Val66Met polymorphism is not related with temporal lobe epilepsy caused by hippocampal sclerosis in Brazilian population. *Seizure*. 2018 Aug;7(60):159-62. Epub 2018 Jul 7.

Поступила 4.03.2019