

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И ИХ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА В РАЗВИТИИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

© М.С. Панова, А.С. Панченко

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита

*Для цитирования:* Панова М.С., Панченко А.С. Роль цитокинов и их генетического полиморфизма в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных детей // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 6. – С. 99–104. doi: 10.17816/PED8699-104

Поступила в редакцию: 11.10.2017

Принята к печати: 28.11.2017

В современном мире проблема ишемического поражения головного мозга у новорожденных детей до сих пор остается актуальной. Частота встречаемости данной патологии среди доношенных новорожденных сохраняется на достаточно высоком уровне как в России, так и за рубежом. При ишемическом поражении головного мозга регистрируется высокая летальность, и в структуре ранней детской инвалидизации патология составляет 60–70 %, обуславливая развитие таких заболеваний, как минимальная мозговая дисфункция, детский церебральный паралич, эпилепсия. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 20 % детей страдают нервно-психическими расстройствами, причинами которых в 65–80 % случаев служат перинатальные поражения головного мозга гипоксического генеза. В статье рассматриваются современные представления о молекулярно-генетических механизмах развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных, а также вопросы классификации и условий, при которых развивается данная патология. Проанализированы последние отечественные и зарубежные литературные данные о свойствах и роли про- и противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ФНО- $\alpha$ , являющихся, по современным представлениям, одним из основных звеньев в патогенезе ишемического поражения головного мозга. Также особое внимание уделено их генетическому полиморфизму, поскольку качественно или количественно генетически измененные молекулы цитокинов оказывают влияние на иммунный ответ. Исследование уровня цитокинов и их генетического полиморфизма до появления клинических симптомов позволит прогнозировать возникновение заболевания и предотвратить неблагоприятные последствия поражения центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** новорожденные; церебральная ишемия; цитокины; полиморфизм генов.

## THE ROLE OF CYTOKINES AND THEIR GENETIC POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY AMONG FULL-TERM NEWBORN CHILDREN

© M.S. Panova, A.S. Panchenko

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

*For citation:* Panova MS, Panchenko AS. The role of cytokines and their genetic polymorphism in the development of hypoxic-ischemic encephalopathy among full-term newborn children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(6):99-104. doi: 10.17816/PED8699-104

Received: 11.10.2017

Accepted: 28.11.2017

The problem of ischemic brain damage among newborns is still relevant in the modern world. The frequency of occurrence of this pathology among full-term newborns remains at a fairly high level, both in Russia and abroad. Moreover, it has a high mortality rate and the percentage of early childhood disability is 60-70%, participating in the development of such diseases as minimal brain dysfunction, infantile cerebral palsy, epilepsy. According to the World Health Organization, about 20% of children suffer from neuropsychic disorders, whose causes in 65-80% of cases are perinatal brain lesions of hypoxic origin. The article deals with modern concepts of molecular genetic mechanisms of development of hypoxic-ischemic encephalopathy among newborns, as well as issues of classification and conditions under which this pathology develops. The author studied the latest domestic and foreign literature data on the properties and role of pro and anti-inflammatory cytokines, such as IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- $\alpha$ , which are, according to modern concepts, one of the main links in the pathogenesis of ischemic brain injury. Also, special attention is paid to their genetic polymorphism, since qualitatively or quantitatively the genetically altered molecules of cytokines affect the immune response. Investigation of the level of cytokines and their genetic polymorphism before the onset of clinical

cal symptoms will allow prediction the onset of the disease and preventing the adverse effects of the damage of the central nervous system.

**Keywords:** newborns; cerebral ischemia; cytokines; gene polymorphism.

Проблема ишемического поражения головного мозга плода и новорожденного по-прежнему актуальна в неонатологии и часто ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью [3, 16, 32, 31]. Частота возникновения данной патологии в США составляет 2–4 ребенка на 1000 родов [8]. Встречаемость гипоксически-ишемической энцефалопатии в России варьирует в пределах от 15,6 до 38 на 1000 доношенных новорожденных [1].

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) представляет собой совокупность неврологических симптомов, развивающихся у новорожденных в результате внутриутробной гипоксии. Основными условиями, при которых развивается данная патология, являются перенесенная внутриутробная гипоксия, низкая оценка по шкале Апгар, метаболический ацидоз [7].

Наиболее популярная за рубежом классификация, предложенная Н.В. Sarnat и М.С. Sarnat в 1976 г., отражает степень тяжести ГИЭ [40]. Ее модификация по Hill & Volpe (1994) характеризует различные степени (I, II, III), которые коррелируют с легкой, среднетяжелой и тяжелой энцефалопатией [40, 47].

На сегодняшний день изучено множество патогенетических механизмов развития ГИЭ, которые в конечном счете приводят к отеку и гибели нейронов головного мозга [6, 8, 12, 13]. Значимая роль принадлежит исследованию про- и противовоспалительных цитокинов, высвобождаемых в центральной нервной системе (ЦНС) микроглией. Они представляют собой универсальную регуляторную систему медиаторов, контролирующую процессы пролиферации и дифференцировки клеточных элементов в кроветворной, иммунной и других гомеостатических системах организма [4].

Так, согласно исследованиям многих зарубежных авторов значительное увеличение содержания некоторых интерлейкинов (ИЛ), таких как ИЛ-1 $\beta$  ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , а также их дисбаланс с противовоспалительными цитокинами коррелирует с тяжестью ишемического повреждения головного мозга и предопределяет неблагоприятный неврологический исход у детей [17, 18, 24, 27, 37, 39].

Высокое содержание ИЛ-1 $\beta$  (по сравнению с другими цитокинами) у детей с церебральной ишемией говорит о его местном высвобождении в головном мозге после первоначального гипоксического повреждения и играет большую роль в продолжающемся нейроповреждении [20, 33]. Высвобождение и расщепление активного ИЛ-1 $\beta$  может быть достиг-

нуто с помощью пуриnergических P2X7-рецепторов и активации каспазы-1. Исследования показали, что ИЛ-1 $\beta$  способен стимулировать выработку оксида азота (NO), являющегося одним из основных регуляторов тонуса мозговых сосудов, что может привести к повреждению нейронов плода (в эксперименте на животных) [8, 27]. Также этот цитокин стимулирует выработку ИЛ-8 [31, 42]. Параллельно с изучением повреждающего действия ИЛ-1 $\beta$  на ЦНС ведутся работы по влиянию естественного ингибитора — антагониста ИЛ-1-рецептора (ИЛ-1RA) с целью его возможного использования для лечения инсульта и других заболеваний [24, 34, 36]. Установлено, что выживаемость мышей в модели церебральной ишемии при введении ИЛ-1RA (в отличие от парацетама) достоверно возрастает вдвое [14].

ФНО- $\alpha$  является ключевым провоспалительным цитокином, производство которого регулируется на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях [20]. ФНО- $\alpha$  стимулирует выработку ИЛ-1 и ИЛ-6, усиливая к нему чувствительность тканей [21, 35]. Повышенная продукция ФНО- $\alpha$  в микроглии и высокий уровень в спинномозговой жидкости ассоциируются с перивентрикулярной лейкомаляцией и постгеморрагической ветрикуломегалией, что в будущем приводит к неврологическому дефициту [37]. Однако согласно многочисленным исследованиям роль этого цитокина двояка. Одни данные демонстрируют пагубное влияние ФНО- $\alpha$  на головной мозг [21, 22], тогда как другие предоставляют доказательства того, что ФНО- $\alpha$  играет важную роль в восстановлении после поражения ЦНС [38, 43]. Таким образом, некоторые интерлейкины могут обладать нейропротективным действием и оказывать повреждающий эффект.

ИЛ-6 представляет собой провоспалительный цитокин, медиатор межклеточного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов [17, 22]. Он состоит из двух рецепторов трансмембранных субъединиц. Одна специфически связывает ИЛ-6, а вторая, так называемая gp130, является общей для таких цитокинов, как ИЛ-10, цилиарный нейротрофический фактор. Растворимые gp130 подавляют функцию ИЛ-6. Цитокин ИЛ-6 обладает многочисленным спектром биологического действия [17]. Продуцируют его многие клетки: Т-лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, микроглия и астроциты. Чем выше уровень ИЛ-6 у новорожденных детей после перенесенной асфиксии, тем тяжелее поражение ЦНС и выше вероятность повторных судорог [19, 29].

Согласно данным многих литературных источников уровни таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, в мозге отражают степень гипоксически-ишемического поражения головного мозга [17, 21, 26, 45]. Однако в ходе исследования В.Р. Гараева (2012) уровня цитокинов у новорожденных связи между повышением уровня ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови и степенью ГИЭ обнаружено не было [1].

ИЛ-10 представляет собой противовоспалительный цитокин. Продукция его осуществляется активированными Т-лимфоцитами (клонами Th0, Th1 и Th2), Т-лимфоцитами, активированными В-лимфоцитами, тучными клетками, активированными липополисахаридом моноцитами и макрофагами [28]. ИЛ-10 подавляет секрецию активированными моноцитами ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, интерферона, пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены [18]. ИЛ-10 нельзя считать однозначно иммуносупрессивным цитокином, поскольку в определенных условиях он может стимулировать синтез иммуноглобулинов, активировать Т-клетки с цитотоксическим действием. Экспрессия рецепторов к ИЛ-10 в клетках мозга способствует выживанию нейронов и нейроглии посредством блокирования апоптоза данных клеток, снижения уровня провоспалительных цитокинов и экспрессии рецепторов к данным цитокинам, а также посредством уменьшения синтеза оксида азота. Таким образом, данный цитокин снижает деструктивные процессы в мозговой ткани при нейродегенеративных заболеваниях [28].

Кроме ИЛ-10 противовоспалительный эффект оказывают ИЛ-4 и ИЛ-13, которые являются мощными активаторами В-лимфоцитов, подавляют экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ . Баланс про- и противовоспалительных цитокинов определяет неврологические исходы у детей [39].

Недавно проведенные исследования показали, что в условиях повышенной сосудистой проницаемости при генетически опосредованном цитокиновом дисбалансе (повышение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и снижение концентрации ИЛ-10) увеличивается образование лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, повышается агрегационная активность тромбоцитов, что неблагоприятно влияет на дальнейшее течение цереброваскулярной патологии [5].

По данным Г.Н. Чистяковой и др. (2014), снижение уровня ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, сопряженное с повышением содержания IFN- $\gamma$  и ИЛ-6 в пуповинной крови у всех новорожденных, перенесших асфиксию при рождении, является признаком гипоксических изменений [11]. Прогностически значимым маркером перинатальной патологии как инфекционного, так и неинфекционного генеза служит

достоверно высокое содержание ИЛ-8 в пуповинной и периферической крови новорожденных на протяжении первой недели жизни и повышение СРБ на 5–7-е сутки жизни, что указывает на активацию факторов врожденного иммунитета и высокую вероятность реализации неврологической патологии.

В исследованиях Г.В. Якорновой и др. (2015) у детей с выраженным нарушением раннего периода адаптации повышается содержание ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в пуповинной крови при отсутствии изменений со стороны ФНО- $\alpha$  [15]. Концентрация ФНО- $\alpha$  в динамике раннего неонатального периода увеличивается, повышенная продукция ИЛ-6 сохраняется до 5–7-х суток жизни, а содержание ИЛ-1 $\beta$  к 5–7-м суткам жизни снижается до уровня здоровых детей.

На современном этапе развития науки все большие обороты набирает изучение генов, контролирующей активность цитокинов. Данное перспективное направление раскроет больше звеньев в патогенезе гипоксически-ишемической энцефалопатии и позволит выявить предрасположенность к заболеванию на ранних сроках, что даст возможность прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее течения и индивидуально подобрать специфическую терапию для конкретного пациента [9]. Гены интерлейкинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма, причем количество полиморфных участков в одном гене может достигать нескольких десятков [9, 39]. Они локализованы как в кодирующих участках гена — экзонах, так и в некодирующих интронах и в промоторных участках гена [2, 4]. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о тесной ассоциации полиморфизмов генов с разнообразной патологией (в том числе поражение ЦНС) и могут использоваться как маркеры в диагностике заболеваний [46].

При исследовании цитокиновой системы у доношенных детей с церебральной ишемией выявлен полиморфизм аллельных вариантов генов ФНО- $\alpha$  — *T-1031C*, *C-857T*, *G-308A*, *G-238A*, провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  — *C-511T*, *C-3954T*, а также ИЛ-6 — *C-174G* [25, 30, 44]. Интересно, что в группе доношенных детей с церебральной ишемией носительство аллельной частоты ИЛ-1 $\beta$  — *511-T* значительно выше по сравнению с недоношенными и группой здоровых детей [48]. Отмечена взаимосвязь развития синдрома дефицита внимания в будущем с носительством генетических полиморфизмов генов ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ . В исследовании M.L. Gabriel et al. (2016) выявлена определенная связь между полиморфизмом ФНО- $\alpha$  — *1031T/c*, ИЛ-1 $\beta$  — *511C/T*, ИЛ-10 — *1082G/A* и развитием перивентрикулярной лейкомаляции [23]. В исследовании A.Q. Wen et al. (2010) пациенты, имеющие генетический полиморфизм ИЛ-1 $\beta$  — *1470G/c*, *511T/C*, *31C/T*, более подвер-

жены возникновению воспалительного процесса [41]. Полиморфизм гена ИЛ-6 выступает фактором риска развития ДЦП у доношенных новорожденных.

По сравнению с генотипом GG, менее распространенный генотип CC был связан с повышенным риском ишемического поражения головного мозга [46]. Ген, кодирующий ИЛ-10, расположен на хромосоме 1 (1q31–1q32). Охарактеризован ряд полиморфизмов 5-промоторного региона гена ИЛ-10. Они включают полиморфизмы микросателлитных повторов и несколько точковых мутаций (G-1082A, C-819T, C-592A), реализация которых происходит через усиление транскрипции мРНК [10].

В исследовании А.С. Князевой (2015) у взрослого населения с хронической ишемией мозга выявлена ассоциация заболевания с носительством полиморфных локусов генов цитокинов ИЛ-1 $\beta$  (T-31C), ИЛ-4 (C-589T) [4]. Носительство аллельного полиморфизма цитокинов, особенно ИЛ-1 $\beta$  — 31C, ИЛ-2 — 330G, ИЛ-6 — 174G, ИЛ-10 — 1082A и ФНО- $\alpha$  — 308A, в меньшей степени у здоровых и в большей у больных влияло на концентрацию цитокинов в плазме крови, в большинстве случаев значительно увеличивая уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1RA, ФНО- $\alpha$ , незначительно ИЛ-10. Максимальное повышение концентрации провоспалительных и снижение противовоспалительных интерлейкинов в крови было у больных — носителей ИЛ-1 $\beta$  — 31C, ФНО- $\alpha$  — 308A, ИЛ-6 — 174G комплекса аллелей.

Таким образом, вопрос изучения молекулярно-генетических механизмов возникновения гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей является актуальным. Согласно современным литературным данным цитокины играют немаловажную роль в нейрорепарации, а исследование частоты аллелей и генотипов их генетического полиморфизма позволит в ближайшем будущем прогнозировать возникновение заболевания до появления его клинических симптомов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гараев В.Р., Горелик Ю.В., Любименко В.А., и др. Провоспалительные цитокины в крови и повторная судорожная активность у доношенных новорожденных с церебральной ишемией // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92. – № 2. – С. 33–37. [Garaev VR, Gorelik YV, Lyubimenko VA, et al. Proinflammatory cytokines in blood and repeated convulsive activity in term newborns with cerebral ischemia. *Pediatrriia*. 2013;92(2):33-37. (In Russ.)]
2. Гулиев Н.Д., Рагимова Н.Д. Полиморфизм генов цитокинов у новорожденных с внутриутробными инфекциями // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60. – № 6. – С. 42–47. [Guliev ND, Ragimova ND. Cytokine gene polymorphisms in newborn infants with intrauterine infections. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;60(6):42-47. (In Russ.)]
3. Девялтовская М.Г. Связи между уровнем развития психоневрологических функций и содержанием антител к нейроспецифическим белкам у детей с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2015. – № 1–2. – С. 18–23. [Devyaltovskaya MG. Associations between psychoneurological functions development level and antibodies to neuro-specific proteins in children with consequences of pre- and perinatal brain lesions. *Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachev*. 2015;(1-2):18-23. (In Russ.)]
4. Князева А.С. Генетический полиморфизм некоторых цитокинов в патогенезе хронической ишемии мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2015. [Knyazeva AS. *Genetic polymorphism of some cytokines in the pathogenesis of chronic cerebral ischemia*. [dissertation] Chita; 2015. (In Russ.)]
5. Князева А.С., Страмбовская Н.Н. Агрегационная активность тромбоцитов и образование лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов у носителей генетического полиморфизма цитокинов, больных хронической ишемией головного мозга // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 1. – С. 32–38. [Knyazeva AS, Strambovskaya NN. Aggregational activity of thrombocytes and formation of lymphocytic-platelet aggregates in carriers of genetic polymorphism of cytokines with chronic cerebral ischemia. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik*. 2014;(1):32-38. (In Russ.)]
6. Маслюкова А.В., Томилова И.К., Слободин В.Б. Роль нарушений обмена глутаминовой кислоты в патогенезе антенатального повреждения головного мозга плода экспериментальных животных // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2005. – Т. 10. – № 1–2. – С. 15–19. [Maslyukova AV, Tomilova IK, Slobodin VB. The role of glutamic acid metabolism disorders in the pathogenesis of antenatal brain damage in experimental animals. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2005;10(1-2):15-19. (In Russ.)]
7. Полин Р.А., Спитцер А.Р. Секреты неонатологии и перинатологии. – М.: БИНОМ; 2013. [Polin RA, Spitzer AR. *Fetal and neonatal secrets*. Moscow: BINOM; 2013. (In Russ.)]
8. Перлман Д.М. *Неврология. Проблемы и противоречия в неонатологии* / Под ред. Р.А. Полина – М.: Логосфера, 2015. [Perlman DM. *Neurology: Neonatology Questions and Controversies*. Polin RA, editor. Moscow: Logosfera; 2015. (In Russ.)]
9. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6. – № 2. – С. 103–108.

- [Puzyreva LV, Safonov AD. Cytokines genetic polymorphism: the past and the future. *Russian journal of infection and immunity*. 2016;6(2):103-108. (In Russ.)]
10. Чегодаев Д.А., Львова О.А., Баранов Д.А. Генетические аспекты патогенеза детского церебрального паралича // Системная интеграция в здравоохранении. – 2012. – № 3. – С. 52–60. [Chegodaev DA, Lvova OA, Baranov DA. Cerebral palsy – genetic aspects of pathogenesis. *Sistemnaya integratsiya v zdravooohranenii*. 2012;(3):52-60. (In Russ.)]
  11. Чистякова Г.Н., Ремизова Л.Л., Газиева Л.А., и др. Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59. – № 2. – С. 66–70. [Chistyakova GN, Remizova LL, Gazieva LA, et al. Pro- and anti-inflammatory mediators in neonates with perinatal pathology *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2014;59(2):66-70. (In Russ.)]
  12. Шакина Л.Д., Смирнов И.Е. Биомаркеры перинатальной гипоксии // Молекулярная медицина. – 2010. – № 3. – С. 19–28. [Shakina LD, Smirnov IE. Biomarkers of perinatal hypoxia. *Molekuliarnai meditsina*. 2010;(3):19-28. (In Russ.)]
  13. Шейбак Л.Н. Особенности обеспечения и потребность в аминокислотах в период новорожденности // Вестник ВГМУ. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 23–30. [Sheibak LN. Features of supply and the need for amino acids in newborns. *Vestnik VGMU*. 2015;14(2):23-30. (In Russ.)]
  14. Щекина Е.Г., Ищенко А.М., Штрыголь С.Ю., и др. Изучение церебропротекторных свойств рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина 1 человека (IL-1Ra) в эксперименте. Церебропротекторные свойства IL-1Ra при ишемическом и травматическом поражении головного мозга у мышей // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12. – № 3. – С. 29–34. [Shchekina EG, Ishchenko AM., Shtrygol SY, et al. Experimental study of cerebroprotective properties of human recombinant interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) II. IL-1Ra cerebroprotective properties in the models of cerebral ischemia and trauma in mice. *Cytokines & inflammation*. 2013;12(3):29-34. (In Russ.)]
  15. Якорнова Г.В., Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С. Динамика провоспалительных цитокинов у детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью, в зависимости от течения раннего периода адаптации // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60. – № 4. – С. 50–56. [Yakornova GV, Remizova II, Chistiakova GN, Ustieiantseva LS. Time course of changes in proinflammatory cytokines in infants born to women with complicated pregnancy in relation to the course of an early adaptation period. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;60(4):50-56. (In Russ.)]
  16. Aarts M.M., Arundine M., Tymianski M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Expert Rev Mol Med*. 2003;5(30):1-22.
  17. Aly H, Khashaba MT, El-Ayouty M, et al. IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev*. 2006;28(3):178-82. doi: 10.1016/j.braindev.2005.06.006.
  18. Arimoto T, Choi DY, Lu X, et al. Interleukin-10 protects against inflammation-mediated degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra. *Neurobiol Aging*. 2007;28(6):894-906. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.04.011.
  19. Blackburn S. Cytokines in the perinatal and neonatal periods: selected aspects. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2008;22(3):187-190. doi: 10.1097/01.JPN.0000333918.15081.86.
  20. Ceccon MEJR. Interleucinas na encefalopatia hipóxico-isquêmica. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(4). doi: 10.1590/s0021-75572003000400002.
  21. Clarke M, Newton RW, Klapper PE, et al. Childhood encephalopathy: viruses, immune response, and outcome. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(4):294-300. doi: 10.1017/S0012162206000636.
  22. Dammann O, O'Shea TM. Cytokines and perinatal brain damage. *Clin Perinatol*. 2008;35(4):643-663, v. doi: 10.1016/j.clp.2008.07.011.
  23. Gabriel ML, Braga FB, Cardoso MR, et al. The association between pro- and anti-inflammatory cytokine polymorphisms and periventricular leukomalacia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Inflamm Res*. 2016;9:59-67. doi: 10.2147/JIR.S103697.
  24. Garg PR, Saraswathy KN, Kalla AK, et al. Pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms and threat for coronary heart disease in a North Indian Agrawal population. *Gene*. 2013;514(1):69-74. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.011.
  25. Hallman M. Premature birth and diseases in premature infants: common genetic background? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25 Suppl 1:21-24. doi: 10.3109/14767058.2012.667600.
  26. Kayaalti Z, Tekin D, Aliyev V, et al. Effects of the interleukin-6 (IL-6) polymorphism on toxic metal and trace element levels in placental tissues. *Sci Total Environ*. 2011;409(23):4929-4933. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.08.036.
  27. Kim YJ, Hwang SY, Oh ES, et al. IL-1beta, an immediate early protein secreted by activated microglia, induces iNOS/NO in C6 astrocytoma cells through p38 MAPK and NF-kappaB pathways. *J Neurosci Res*. 2006;84(5):1037-1046. doi: 10.1002/jnr.21011.
  28. Kremlev SG, Palmer C. Interleukin-10 inhibits endotoxin-induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures. *J Neuroimmunol*. 2005;162(1-2):71-80. doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.01.010.

29. Lee SY, Buhimschi IA, Dulay AT, et al. IL-6 trans-signaling system in intra-amniotic inflammation, preterm birth, and preterm premature rupture of the membranes. *J Immunol.* 2011;186(5):3226-3236. doi: 10.4049/jimmunol.1003587.
30. Merino ST, Bonilla MRT, Chavez BAL, et al. Functional Polymorphism of the Interleukin-1beta Gene Promoter is Associated with Increased Risk for Cerebral Palsy in Mexican Children with Perinatal Hypoxia-Ischemia Antecedents. *J Neonatal Biol.* 2015;4(1):166-172. doi: 10.4172/2167-0897.1000167.
31. Mosher AA, Rainey KJ, Giembycz MA, et al. Prostaglandin E2 represses interleukin 1 beta-induced inflammatory mediator output from pregnant human myometrial cells through the EP2 and EP4 receptors. *Biol Reprod.* 2012;87(1):7, 1-10. doi: 10.1095/biolreprod.112.100099.
32. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(3):224-34. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.05.001.
33. Rothwell N. Interleukin-1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential. *Brain Behav Immun.* 2003;17(3):152-157. doi: 10.1016/s0889-1591(02)00098-3.
34. Ruiz RJ, Jallo N, Murphey C, et al. Second trimester maternal plasma levels of cytokines IL-1Ra, IL-6 and IL-10 and preterm birth. *J Perinatol.* 2012;32(7):483-90. doi: 10.1038/jp.2011.193.
35. Sariban E, Imamura K, Luebbers R, Kufe D. Transcriptional and posttranscriptional regulation of tumor necrosis factor gene expression in human monocytes. *J Clin Invest.* 1988;81(5):1506-10. doi: 10.1172/JCI113482.
36. Savale L, Tu L, Rideau D, et al. Impact of interleukin-6 on hypoxia-induced pulmonary hypertension and lung inflammation in mice. *Respir Res.* 2009;10:6. doi: 10.1186/1465-9921-10-6.
37. Sävman K, Blennow M, Hagberg H, et al. Cytokine response in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Acta Paediatr.* 2007;91(12):1357-1363. doi: 10.1111/j.1651-2227.2002.tb02834.x.
38. Shohami E. Dual role of tumor necrosis factor alpha in brain injury. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 1999;10(2):119-130. doi: 10.1016/s1359-6101(99)00008-8.
39. Tabakman R, Lecht S, Sephanova S, et al. Interactions between the cells of the immune and nervous system: neurotrophins as neuroprotection mediators in CNS injury. *Prog Brain Res.* 2004;146:385-401. doi: 10.1016/s0079-6123(03)46024-x.
40. Volpe JJ. Cerebral white matter injury of the premature infant-more common than you think. *Pediatrics.* 2003;112(1 Pt 1):176-180.
41. Wen AQ, Gu W, Wang J, et al. Clinical relevance of IL-1beta promoter polymorphisms (-1470, -511, and -31) in patients with major trauma. *Shock.* 2010;33(6):576-82. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181cc0a8e.
42. Wira CR, Fahey JV, Sentman CL, et al. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol Rev.* 2005;206:306-35. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00287.x.
43. Yang G-Y, Gong C, Qin Z, et al. Inhibition of TNFalpha attenuates infarct volume and ICAM-1 expression in ischemic mouse brain. *Neuroreport.* 1998;9(9):2131-4. doi: 10.1097/00001756-199806220-00041.
44. Yilmaz Y, Verdi H, Taneri A, et al. Maternal-fetal proinflammatory cytokine gene polymorphism and preterm birth. *DNA Cell Biol.* 2012;31(1):92-97. doi: 10.1089/dna.2010.1169.
45. Yoon BH, Park C-W, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *B/OG.* 2003;110:124-127. doi: 10.1046/j.1471-0528.2003.00063.x.
46. Wu YW, Croen LA, Torres AR, et al. Interleukin-6 genotype and risk for cerebral palsy in term and near-term infants. *Ann Neurol.* 2009;66(5):663-670. doi: 10.1002/ana.21766.
47. emedicine.medscape.com [Internet]. Zanelli SA, Stanley DP, Kaufman D. Hypoxic-ischemic encephalopathy. [updated 2016 Dec 10; cited 2017 Nov 28]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/973501>.
48. Zhu Q, Sun J, Chen Y. Preterm birth and single nucleotide polymorphisms in cytokine genes. *Transl Pediatr.* 2014;3(2):120-134. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.03.02.

## ◆ Информация об авторах

Марина Сергеевна Панова — ассистент, кафедра пропедевтики детских болезней. ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита. E-mail: merik2002@mail.ru.

Александра Сергеевна Панченко — д-р мед. наук, доцент, заведующая, кафедра пропедевтики детских болезней. ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита. E-mail: sashawomen@mail.ru.

## ◆ Information about the authors

Marina S. Panova — Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases. Chita State Medical Academy, Chita, Russia. E-mail: merik2002@mail.ru.

Alexandra S. Panchenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Department of Propaedeutics of Children's Diseases. Chita State Medical Academy, Chita, Russia. E-mail: sashawomen@mail.ru.