



## ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ШЕСТИ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ У БОЛЬНЫХ С ОТКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ И У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

**Шарифбаев С.А.,  
Алейник В.А.,  
Василевский Э.А.,  
Дадабаев О.Т.**

*Андижанский государственный медицинский  
институт, г. Андижан, Республика Узбекистан  
Институт иммунологии и геномики человека, г.  
Ташкент, Республика Узбекистан*

**Актуальность.** Различия исходов у больных с сопоставимой тяжестью повреждения частично объясняются генетически детерминированными особенностями реализации вторичного повреждения (Weaver S.M. и соавт., 2014; Zeiler F.A. и соавт., 2021). Функциональная значимость отдельных полиморфизмов установлена: замена в промоторе гена интерлейкина-6 изменяет уровень транскрипции и продукции цитокина (Fishman D. и соавт., 1998), замена Ala16Val нарушает митохондриальный транспорт супероксиддисмутазы (Broz M. и соавт., 2022), вариант C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы сопряжён с гипергомоцистеинемией (Kumar A. и соавт., 2015). Клиническое и прогностическое значение генетических маркёров при черепно-мозговой травме обсуждалось и в отечественной литературе (Александрова Е.В. и соавт., 2014). Вместе с тем частоты этих вариантов существенно различаются между популяциями, а данные для населения Центральной Азии отсутствуют. Проверка соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга признана обязательным условием достоверности ассоциативных исследований (Salanti G. и соавт., 2005; Saadat M., 2024).

**Цель исследования.** Определить частоты минорных аллелей шести полиморфизмов генов воспаления, антиоксидантной защиты, эндотелиальной функции и фолатного обмена у больных с открытой черепно-мозговой травмой и у практически здоровых лиц, а также оценить соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга.

**Материал и методы.** Генотипированы 101 больной с открытой черепно-мозговой травмой и 80 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту и этнической принадлежности. Геномную ДНК выделяли на силикагелевой мембране (QIAamp DNA Blood Mini Kit, QIAGEN, Германия), чистоту оценивали на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США). Генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с аллельной дискриминацией (TaqMan SNP Genotyping Assays) на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США); 10% образцов генотипировали повторно. Исследованы полиморфизмы

APOE rs769452, IL-6 rs1800795, TNF- $\alpha$  rs1800629, SOD2 rs4880, eNOS rs1799983 и MTHFR rs1801133. Соответствие равновесию Харди-Вайнберга проверяли критерием хи-квадрат согласия, частоты сравнивали критерием хи-квадрат с поправкой Йейтса.

**Результаты.** Частота минорного аллеля в основной и контрольной группах соответственно составила: APOE (Pro) 16,8% и 10,6%, IL-6 (C) 34,7% и 23,8%, TNF- $\alpha$  (A) 18,8% и 12,5%, SOD2 (Val) 38,6% и 27,5%, eNOS (T) 26,7% и 20,0%, MTHFR (T) 28,7% и 22,5%. По всем шести локусам направление различия совпадало: минорный аллель чаще встречался у больных.

Статистической значимости различие достигло для двух полиморфизмов: IL-6 rs1800795 (хи-квадрат 4,56;  $p=0,03$ ; отношение шансов 1,69; 95% доверительный интервал 1,07-2,69) и SOD2 rs4880 (хи-квадрат 4,45;  $p=0,03$ ; отношение шансов 1,65; 95% доверительный интервал 1,06-2,58). Для остальных четырёх локусов значения  $p$  находились в пределах 0,13-0,22, что связано с меньшей частотой минорных аллелей и соответствующим ограничением статистической мощности при данном объёме выборок.

Распределение генотипов всех шести полиморфизмов в обеих группах не отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга: в основной группе значения  $p$  составили от 0,13 (APOE) до 0,98 (SOD2), в контрольной от 0,20 (APOE) до 0,98 (SOD2). Наблюдаемая гетерозиготность у больных превышала контрольные значения по всем локусам, наибольшей она была для SOD2 rs4880 (0,48 против 0,40) и IL-6 rs1800795 (0,42 против 0,33). Наименьшая частота минорного аллеля установлена для APOE rs769452, что ограничивает интерпретацию результатов по данному маркеру и требует его рассмотрения как разведочного.

**Выводы.** 1. Впервые определены частоты минорных аллелей шести полиморфизмов у больных с открытой черепно-мозговой травмой и у практически здоровых лиц изученной популяции; по всем локусам минорный аллель чаще встречается у больных.

2. Различия достигают статистической значимости для полиморфизмов IL-6 rs1800795 (34,7% против 23,8%;  $p=0,03$ ) и SOD2 rs4880 (38,6% против 27,5%;  $p=0,03$ ).

3. Распределение генотипов всех шести полиморфизмов в обеих группах соответствует равновесию Харди-Вайнберга, что подтверждает репрезентативность выборок и корректность процедуры генотипирования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Е.В., Юсупова М.М., Тенедиева В.Д. [и др.] (2014). Клиническое и прогностическое значение генетических маркеров при черепно-мозговой травме (часть III) // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. №3.
2. Broz M., Furlan V., Lesnik S. [et al.] (2022). The Effect of the Ala16Val Mutation on the Secondary Structure of the Manganese Superoxide Dismutase Mitochondrial Targeting Sequence // Antioxidants. Vol. 11, No. 12. Art. 2348.
3. Fishman D., Faulds G., Jeffery R. [et al.] (1998). The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels // Journal of Clinical Investigation. Vol. 102, No. 7. P. 1369-1376.

4. Kumar A., Kumar P., Prasad M. [et al.] (2015). Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) with ischemic stroke: a meta-analysis // *Neurological Research*. Vol. 37, No. 7. P. 568-577.
5. Saadat M. (2024). The importance of examining the Hardy-Weinberg Equilibrium in genetic association studies // *Molecular Biology Research Communications*. Vol. 13, No. 1.
6. Salanti G., Amountza G., Ntzani E.E., Ioannidis J.P.A. (2005). Hardy-Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power // *European Journal of Human Genetics*. Vol. 13, No. 7. P. 840-848.
7. Weaver S.M., Portelli J.N., Chau A. [et al.] (2014). Genetic polymorphisms and traumatic brain injury: the contribution of individual differences to recovery // *Brain Imaging and Behavior*. Vol. 8, No. 3. P. 420-434.
8. Zeiler F.A., McFadyen C., Newcombe V.F.J. [et al.] (2021). Genetic Influences on Patient-Oriented Outcomes in Traumatic Brain Injury: A Living Systematic Review of Non-Apolipoprotein E Single-Nucleotide Polymorphisms // *Journal of Neurotrauma*. Vol. 38, No. 8.