

Клиническое и прогностическое значение генетических маркеров при черепно-мозговой травме (часть III)

К.м.н. Е.В. АЛЕКСАНДРОВА¹, орд. М.М. ЮСУПОВА¹, к.м.н., рук. группы В.Д. ТЕНЕДИЕВА¹, к.м.н. с.н.с. А.А. СЫЧЁВ¹, д.б.н., проф. зав. лаб. В.В. НОСИКОВ², проф., академик РАН зав. отд., зам. дир. А.А. ПОТАПОВ¹

¹ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (дир. — акад. РАН и РАМН А.Н. Коновалов) РАМН; ²Государственный научный центр РФ «ГосНИИ генетика», Москва, Россия

В настоящее время становится все более понятно, что течение и исход черепно-мозговой травмы (ЧМТ) определяются не только ее биомеханизмом, тяжестью, возрастом пострадавшего, наличием преморбидных факторов и др., но и индивидуальными особенностями генома каждого пострадавшего, что относит травматическую болезнь головного мозга к числу мультифакторных заболеваний. Геном определяет наличие или отсутствие «генов предрасположенности» к развитию тех или иных осложнений и последствий ЧМТ, что в целом определяет течение травматической болезни головного мозга. Первая часть обзора А.А. Потапова и соавт. [2] была посвящена роли при ЧМТ полиморфизма гена аполипопротеина Е (apoE), вторая часть [3] — роли полиморфизма генов воспаления и иммунной защиты. В настоящей (третьей) части будет приведен обзор современных данных о влиянии генов, лежащих в основе обеспечения внутриклеточных механизмов оксидативного стресса, апоптоза, репаративных процессов, синтеза нейротрансмиттеров и их рецепторов.

Ключевые слова: полиморфизм генов, черепно-мозговая травма.

Clinical and prognostic significance of genetic markers in craniocerebral injury (Part III)

E.V. ALEKSANDROVA¹, M.M. YUSUPOVA¹, V.D. TENEDIEVA¹, A.A. SYCHEV¹, V.V. NOSIKOV², A.A. POTAPOV¹

¹N.N. Burdenko Neurosurgical Institute, RAMS; ² Research Institute for Genetics and Selection of Industrial Microorganisms, Moscow, Russia

It is now becoming increasingly clear that the course and outcome of craniocerebral injury (CCI) are determined not only by its biomechanism, severity, patient's age, presence of premorbid factors, etc., but also by individual features of the genome of each patient, which puts traumatic brain injury among multifactorial diseases. The genome determines the presence or absence of «genetic predilection» to the development of various complications and sequelae of CCI, which generally determines the progression of traumatic brain injury disease. The first part of the review by Potapov et al. (2010) [2] was devoted to the role of apolipoprotein E (apoE) gene polymorphism in CCI, the second one [3] — to the role of inflammation and immune response genes in the course and outcome of CCI. The present (third) part will provide a review of modern data on the effect of genes underlying intracellular processes of oxidative stress, apoptosis, regeneration, and synthesis of neurotransmitters and their receptors.

Key words: gene polymorphism, craniocerebral injury.

Список сокращений: КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЧМТ — черепно-мозговая травма; ШИГ — шкала исходов Глазго; ШКТ — шкала комы Глазго; ACE — ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); COMT — катехоламин-О-метилтрансфераза; MTHFR — метилен-тетрагидрофолатредуктаза; Ngb — нейροглобин; PARP-1 — поли(АДФ-рибоза)полимераза-1.

«Было принято считать, что наша судьба скрыта в наших звездах. Однако теперь мы точно знаем, что она записана в наших генах».

Лауреат Нобелевской премии Дж. Уотсон

Еще недавно считалось, что течение и исход черепно-мозговой травмы (ЧМТ) зависят преимущественно от механизма и тяжести повреждения мозга, возраста пострадавшего и наличия сочетанных повреждений или сопутствующих заболеваний. Но, как показывает клинический

опыт, даже при одинаковых конституциональных параметрах и степени тяжести повреждений, существует широкая вариабельность исходов. Современные функциональные методы мониторинга пациентов с тяжелой ЧМТ пока не позволяют выявлять скрытые механизмы развития вто-

ричного повреждения мозга. Прогностическими факторами развития тех или иных клинических проявлений в остром и подостром периодах ЧМТ с оценкой ее исхода могут служить генетические маркеры некоторых ключевых молекул, участвующих в патогенетических и саногенетических механизмах травматического повреждения мозга.

В настоящее время ведется активное изучение полиморфных маркеров генов (см. таблицу), наличие которых предположительно может быть ассоциировано с благоприятным или неблагоприятным течением ЧМТ, развитием тех или иных осложнений, а следовательно, позволяет прогнозировать исход заболевания.

I. Гены, участвующие в механизмах оксидативного стресса

Ген фермента, превращающего ангиотензин I (ACE)

Фермент, превращающий ангиотензин I (АПФ), играет ключевую роль в синтезе основного вазоактивного пептида — ангиотензина II, регулирующего тонус артериальных сосудов. АПФ широко распространен и в мозге: в стенках сосудов, особенно хориоидального сплетения, на поверхности астроцитов перивентрикулярных областей, как в регионах мозга с высоким содержанием рецепторов ангиотензина II, так и, как это ни парадоксально, в областях с низким содержанием этих рецепторов — в базальных ганглиях.

Ген фермента, превращающего ангиотензин I (ACE), расположен на хромосоме 17 (17q23). В подавляющем большинстве исследований по ассоциации этого гена с различными заболеваниями использовался полиморфный маркер I/D гена ACE, который находится в некодирующей области гена (интрон 16) и обусловлен наличием или отсутствием вставки мобильного элемента Alu, длина которого составляет 287 пар нуклеотидов (п.н.) Показано, что данный полиморфизм коррелирует с уровнем АПФ в сыворотке крови. Для носителей генотипа II характерна наименьшая активность АПФ, в то время как для носителей генотипа DD его активность приблизительно в 2 раза выше. У гетерозиготных носителей обнаруживается промежуточный уровень этого фермента [52]. В ряде исследований [42] показано, что наличие

хотя бы одной копии аллеля D увеличивает риск цереброваскулярных заболеваний, развития когнитивных нарушений и деменции.

Влияние наличия полиморфного маркера I/D гена ACE на исход было изучено у 154 пациентов испанского происхождения с ЧМТ (по шкале комы Глазго (ШКГ) <12 баллов) [8]. У 73 из обследованных пациентов проводилась также оценка нейропсихологических функций. Авторы показали, что у носителей генотипов ID и DD результаты тестов, выявляющих нарушения функций лобных долей, моторики, внимания, реактивности, были достоверно хуже, чем у носителей генотипа II. В то же время не удалось обнаружить достоверной ассоциации полиморфного маркера I/D гена ACE с замедленным физическим и психическим развитием недоношенных новорожденных [26].

Точный механизм влияния ACE на исход ЧМТ остается неясным. Полагают, что он вовлекает такие факторы, как нарушение мозгового кровообращения и/или ауторегуляции артериального давления, вызывая вазоспазм и ишемию мозга [8]. Другое возможное влияние ACE на исход ЧМТ, возможно, обусловлено его способностью угнетать агрегацию амилоидного белка, оказывающую цитотоксический эффект [30].

Таким образом, ассоциация гена ACE с течением ЧМТ очень вероятна, но необходимы дополнительные исследования на существенно больших группах пациентов и с использованием ряда других маркеров гена ACE для получения дополнительных экспериментальных данных.

Ген гемоксигеназы 1 (HMOX1)

Гемоксигеназная активность определяется двумя ферментами: индуцируемой гемоксигеназой 1 (HMOX1) и конститутивной гемоксигеназой 2 (HMOX2). Оба фермента осуществляют ключевую стадию катаболизма гема до биливердина IX α , при этом образуются также ионы двухвалентного железа (Fe²⁺) и окись углерода (CO). Затем биливердин IX α превращается в билирубин IX α с помощью редуктазы биливердина. Билирубин и ионы Fe²⁺ являются одними из наиболее действенных антиоксидантов, эффективно нейтрализующих высокореакционные соединения кислорода, перекиси и другие свободные радикалы.

Полиморфные маркеры некоторых генов-кандидатов, которые могут быть ассоциированы с исходом ЧМТ

Ген	Полиморфные маркеры
Ангиотензинпревращающий фермент I (ACE)	e2/e3/e4 G(-219)T A(-491)T
Индукцируемая гемоксигеназа 1 (HMOX1) Белок p53 (TP53)	C(-889)T C3954G C(-511)T
Полимераза 1, синтезирующая поли-АДФ-рибозные цепи (ADPRT1) Киназа типа 1 с анкириновым повтором (ANKKI)	VNTR C(-572)G C(-175)G
Катехоламин-О-метилтрансфераза (COMT) Нейротрофический фактор мозга (BDNF)	I/D (GT) _n T(-413)A G(-1135)A
Переносчик серотонина (SLC6A4 или 5-HTT)	Leu54Phe Val762Ala

Ген *HMOX1*, кодирующий гемооксигеназу 1 (НО-1) у человека, расположен на хромосоме 22q12. Мутации в этом гене обнаруживаются крайне редко, однако в случае, мутации в обеих копиях гена *HMOX1* приводят к задержке роста, постоянной гипертермии, эритематозной сыпи, анемии, гепатомегалии и асплении [63].

В модельных исследованиях на крысах было показано, что экспрессия гена *HMOX1* в глиальных клетках мозга значительно возрастает в ответ на ишемию [57] и гипотермию [24]. Кроме того, повышенная экспрессия гена *HMOX1* может уменьшать объем повреждения после экспериментального внутримозгового кровоизлияния [60]. На основании этих данных авторами был сделан вывод, что способность к быстрому повышению уровня гемооксигеназы 1 в ответ на внешние факторы может иметь важное значение для эффективной нейтрализации воспалительных процессов, сопровождающихся также и окислительным стрессом [24, 57, 60].

В промоторной области гена *HMOX1* человека в положении от -196 до -276 от участка инициации транскрипции (положение последней границы зависит от общей длины повтора) обнаружен полиморфный микросателлит (GT)_n, число повторяющихся единиц в котором составляет от 12 до 40 [25]. Распределение аллелей по частоте является обычно бимодальным, наибольшие частоты обнаружены у аллелей 23 и 30, хотя абсолютные значения частот и общее число аллелей существенно различаются в разных популяциях [25].

Уровень экспрессии гена *HMOX1* в зависимости от числа повторяющихся единиц микросателлита (GT)_n был исследован *in vitro* с использованием конструкций с геном люциферазы [17, 64]. В этих работах было установлено, что промоторные области гена *HMOX1*, в которых число повторов меньше 25, обеспечивают более высокий уровень экспрессии гена, чем области с числом повторов больше 25. Это было справедливо как в случае базового уровня экспрессии [64], так и после обработки клеток перекисью водорода для индукции гена *HMOX1* [17].

Эти данные были подтверждены и элегантным исследованием, в котором участвовали 12 здоровых индивидов, у 6 из них были генотипы полиморфного микросателлита (GT)_n с числом аллелей от 16 до 26 (группа S), а у шести других с числом аллелей от 33 до 40 (группа L) [28]. Лимфоциты периферической крови этих пациентов были использованы для получения линий клеток, в которых затем был определен уровень мРНК гена *HMOX1* и ферментативная активность гемооксигеназы 1 [28]. Средний уровень базовой экспрессии гена *HMOX1* в группах S и L, установленный как по уровням синтеза мРНК, так и по ферментативной активности гемооксигеназы 1, различался незначительно. Однако после обработки клеток перекисью водорода для индукции гена *HMOX1* было установлено, что если в группе L средний уровень синтеза мРНК практически не изменился, то в группе S он увеличился более чем в 2 раза ($2,1 \pm 0,49$).

Аналогичные данные были получены и при измерении ферментативной активности гемооксигеназы 1. Если в группе L средний уровень активности практически не изменился, то в группе S он повысился существенно ($2,4 \pm 0,6$). Следует отметить, что частота гибели клеток вследствие апоптоза также зависела от генотипа полиморфного микросателлита (GT)_n [28]. После инкубации клеток в течение 24 ч в присутствии перекиси водорода

было установлено, что клетки из группы L погибали существенно чаще, чем клетки из группы S (21,56% против 4,33%). В промоторной области гена *HMOX1* обнаружены еще два однонуклеотидных полиморфных маркера: *G(-1135)A* и *T(-413)A* [49]. Вполне возможно, что они также ассоциированы с уровнем экспрессии гена *HMOX1*.

При сравнении распределения аллелей полиморфного микросателлита гена *HMOX1* в относительно небольшой группе из 69 пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровотечением и в контрольной группе (230) показано, что частота аллелей с длиной ≥ 36 была достоверно выше у пациентов с АСК (8% против 4%) [45].

Интересные данные относительно роли гена *HMOX1* были получены при обследовании пациентов с семейной формой болезни Альцгеймера [56]. У пациентов с мутациями в гене *APP*, кодирующем предшественник амилоидного белка (APP), гемооксигеназная активность была на 45–50% ниже, чем у здоровых индивидов. Кроме того, показано, что в условиях *in vitro* APP также, как и белок, подобный APP (APLP1), связывается с гемооксигеназами 1 и 2 в эндоплазматическом ретикулеуме и ингибирует гемооксигеназную активность на 25–35% [56]. Исходя из того, что гемооксигеназы являются антиокислительными ферментами, авторы предположили, что повышенная окислительная нейротоксичность, обнаруживаемая у пациентов с болезнью Альцгеймера, является следствием ингибирования гемооксигеназной активности за счет связывания гемооксигеназ с APP и APLP1.

Таким образом, несмотря на отсутствие данных об ассоциации гена *HMOX1* с ЧМТ, данный ген следует рассматривать в качестве одного из важных потенциальных генов-кандидатов, влияющих на течение ЧМТ.

II. Гены, участвующие в механизмах апоптоза

Ген *TP53*, кодирующий белок p53

В большинстве случаев ЧМТ сопровождается развитием вторичных повреждений мозга за счет повышения внутричерепного давления, снижения церебральной перфузии, формирования очагов ишемии, вторичных (постдислокационных) кровоизлияний, индукции апоптоза нейронов и глиальных клеток [47]. Механизмы, индуцирующие апоптоз после ЧМТ, неизвестны, ряд авторов полагают, что причиной может служить избыточный выброс нейромедиатора глутамата [47]. Другая возможная причина – окислительный стресс, сопровождающий воспалительные процессы, развивающиеся в ответ на повреждение мозга [29].

Белок p53 играет важную роль в регуляции транскрипции и поддержании геномной стабильности, взаимодействуя со многими клеточными белками. Показано, что повреждение ДНК, в том числе и вследствие окислительного стресса, приводит к накоплению p53, который в свою очередь блокирует многие процессы в клетке до репарации повреждения. Если репарация повреждения невозможна, белок p53 запускает механизм апоптоза [33].

Ген *TP53*, кодирующий белок p53, расположен на хромосоме 17q13.1. В данном гене и его фланкирующих областях обнаружен ряд полиморфных участков, в том числе однонуклеотидный полиморфизм G/C, которому соответствует аминокислотный полиморфизм Pro/Arg в положении 72 полипептидной цепи [1, 7]. По всей видимости, у носителей генотипа *Arg/Arg* апоптоз, индуцируемый геном *TP53*, протекает более эффективно, чем у но-

сителей генотипов *Arg/Pro* и *Pro/Pro* [22], что может быть использовано при изучении ассоциации полиморфного маркера *Pro/Arg* гена *TP53* с рядом заболеваний, в том числе и с ЧМТ.

Ассоциации полиморфного маркера *Pro/Arg* гена *TP53* с исходом ЧМТ посвящена только одна работа. В исследование были включены 90 пациентов испанского происхождения с тяжелой ЧМТ. Оценка исхода производилась на момент перевода из отделения реанимации и через 6 мес от момента травмы. У носителей генотипа *Arg/Arg* риск неблагоприятного исхода был в 2,9 раза выше, чем у носителей генотипов *Arg/Pro* и *Pro/Pro* [41].

Полиморфный маркер *Pro72Arg* гена *TP53* ассоциирован с развитием диабетической полинейропатии при сахарном диабете 1-го типа в русской популяции [4]. Повышенный риск развития диабетической полинейропатии также связан с носительством аллеля *Arg* ($OR=1,96$) и генотипа *Arg/Arg* ($OR=2,14$). Аллель *Pro*, напротив, ассоциирован с низким риском развития диабетической полинейропатии ($OR=0,51$).

В заключение следует отметить, что, хотя данных о положительной ассоциации гена *TP53* с ЧМТ не много, данный ген следует рассматривать в качестве одного из наиболее важных генов-кандидатов, влияющих на течение и исход заболевания. Важность изучения ассоциации этого гена и особенно его полиморфного маркера *Pro72Arg* с ЧМТ определяется тем, что эффективность апоптоза разных типов клеток, в том числе нейронов, достоверно коррелирует с носительством определенных генотипов полиморфного маркера *Pro72Arg* гена *TP53*. А апоптоз в свою очередь является одним из ключевых механизмов, определяющих гибель нейронов, посттравматическую атрофию мозга и неблагоприятный исход ЧМТ.

Ген нейроглобина (*Ngb*)

В недавнем исследовании, проведенном у 196 пациентов с тяжелой ЧМТ, показана связь генетического полиморфизма гена нейроглобина (*Ngb*) с исходом ЧМТ. Пациенты с генотипом ТТ для rs3783988 (регион, кодирующий кислородсвязывающую часть белка) имели лучший исход по шкале исходов Глазго (ШИГ) и NRS-R (Neurobehavioral Rating Scale-Revised) через 3, 6, 12 и 24 мес. *Ngb* — белок, находящийся в нейронах, клетках эндокринной системы и сетчатке, играет важную роль в защите клеток от ишемии и гипоксии в остром периоде ЧМТ [15]. Установлено участие *Ngb* в следующих функциях: 1) детоксикация/ловушка для активных форм кислорода, свободных радикалов [19]; 2) гликолиз [14]; 3) переносчик кислорода в митохондриях при гипоксических состояниях [21]; 4) противоапоптотический фактор [61].

III. Гены, участвующие в репаративных процессах

Ген полимеразы 1, синтезирующей поли-АДФ-рибозные цепи (*ADPRT1*)

При воспалительных процессах, развивающихся вследствие травмы мозга, резко возрастает концентрация высокорекреационных соединений кислорода, перекисей и других свободных радикалов, что приводит к росту числа повреждений ДНК. Для инициации процессов репарации поврежденной ДНК необходима активация синтеза специальных ферментов — полимераз PАРP, функцией которых является синтез поли-АДФ-рибозных цепей (длинной 60–80 остатков). Эти цепи ковалентно присоединя-

ются к белкам хроматина в местах расположения одноцепочечных разрывов ДНК, при этом активность PАРP может возрастать в 500 раз и более [20].

Длинные цепи поли-АДФ-рибозы являются сигналом и, возможно, молекулярной основой для формирования сложного комплекса ферментов и специальных белков, осуществляющих репарацию поврежденной ДНК. Для синтеза этих цепей используется НАД⁺. Известно несколько видов PАРP, кодируемых разными генами. Наибольшее значение имеет PАРP-1, так, она ответственна за синтез около 90% цепей поли-АДФ-рибозы в клетке [5]. PАРP-1 находится в эндотелиальных [51] и шванновских клетках [11]. Быстрая активация PАРP-1 обнаружена и в нейронах в ответ на повреждение свободными радикалами [55].

Количество повреждений ДНК и интенсивность синтеза поли-АДФ-рибозных цепей в значительной мере определяют дальнейшую судьбу клетки: успешная репарация, апоптоз или некроз. Значительная или избыточная активация PАРP, усиленный синтез поли-АДФ-рибозных цепей, истощение запасов НАД⁺ и следующее за ним истощение запасов АТФ могут приводить к гибели клетки от апоптоза или некроза [55].

В экспериментальных моделях было установлено, что избыточная активация PАРP-1 и усиленный синтез поли-АДФ-рибозных цепей вносят существенный вклад в патогенез травмы мозга и нейродегенеративных расстройств [12]. На экспериментальных моделях ЧМТ выявлен значительный нейропротекторный эффект при применении ингибиторов PАРP-1 [35].

Ген *ADPRT1*, который кодирует PАРP-1, расположен в хромосомной области 1q41-1q42. В данном гене обнаружены два однонуклеотидных полиморфизма: С/С, которому соответствует аминокислотный полиморфизм Leu/Phe в положении 54 полипептидной цепи, и Т/С, которому соответствует аминокислотный полиморфизм Val/Ala в положении 762 полипептидной цепи.

Исследований, посвященных ассоциации полиморфных маркеров гена *ADPRT1* с различными заболеваниями, сравнительно немного. Тем не менее недавно была обнаружена ассоциация между генетическими вариантами в промоторной области гена *ADPRT1* и предрасположенностью к болезни Паркинсона. Кроме того, как и в случае гена *TP53* было показано, что полиморфные маркеры *Leu54Phe* и *Val762Ala* гена *ADPRT1* ассоциированы с развитием диабетической полинейропатии при сахарном диабете 1-го типа [48].

Итак, до настоящего времени не изучалась ассоциация гена *ADPRT1* с ЧМТ, однако важность изучения этого гена при травме мозга определяется эффективностью ингибиторов PАРP-1 в экспериментальных моделях ЧМТ [32, 58] и ассоциацией его с другими заболеваниями нервной системы.

Ген, кодирующий мозговой нейротрофический фактор (*BDNF*)

Нейротрофический фактор мозга (НФМ) относится к семейству нейротрофинов. Нейротрофины — общее название секретируемых белков, поддерживающих жизнеспособность нейронов, стимулирующих их развитие и активность. НФМ, в частности, снижает токсичность действия глутамата и тем самым оказывает нейропротективный эффект [40]. Эксперименты на животных показали,

что НФМ уменьшает тяжесть ишемии и улучшает восстановление после ЧМТ [6, 54].

НФМ синтезируется в виде предшественника длиной 247 аминокислот. Зрелый НФМ образуется после отщепления N-концевого фрагмента длиной 128 аминокислот, получившего название «про-региона», или в аппарате Гольджи протеазой фурином, или в секреторных гранулах с помощью специфических протеаз. В втором экзоне гена *BDNF* обнаружен однонуклеотидный полиморфизм G/A в положении 758, которому соответствует полиморфизм аминокислотных остатков Val/Met в положении 66, расположенный в N-концевой части молекулы («про-регионе»).

Проведенные в условиях *in vitro* исследования культур нейронов крысы, трансформированных векторной системой на основе вируса Синдбиса и гена зеленого флуоресцентного белка, показали, что в случае конструкции с аллелем *Met* транспорт НПФ в секреторные гранулы существенно замедлен. Более того, секреция НПФ, индуцированная деполяризацией, существенно ниже в нейронах, трансформированных конструкцией с аллелем *Met*, чем с аллелем *Val*. Причем конститутивный синтез НПФ был одинаков в обоих типах конструкций [23].

По данным, полученным в ряде работ [23], у человека полиморфный маркер *Val66Met* ассоциирован с комплексным нейрональным фенотипом, в который входят память и тонкие различия в морфологии мозга. Например, носители аллеля *Met* хуже выполняют тесты на эпизодическую память, у них меньше объем серого вещества гиппокампа и префронтальной коры головного мозга [23]. У носителей аллеля *Val*, напротив, отмечены большие объемы серого вещества в префронтальной, затылочной коре, прекильнне, крючке, верхней височной извилине [34]. Однако в другом исследовании, проведенном у 168 вьетнамских солдат с травмой лобных долей головного мозга, показано, что пациенты-носители *Met*— выполняют тест, оценивающий управленческие функции, также, как контрольная группа носителей этого маркера. Носители аллелей *Val/Val* выполняли этот тест хуже, чем контрольная группа с такими же аллелями [36]. В другом исследовании показано отсутствие влияния полиморфного маркера *Val66Met* на выход из вегетативного состояния через 3, 6 и 12 мес после тяжелой ЧМТ [10].

Другие 7 однонуклеотидных полиморфных маркеров этого гена были изучены у 109 вьетнамских солдат до, через 10—15 и 30—35 лет после очаговой проникающей травмы [53]. Два из них (rs7124442 и rs1519480) оказались независимыми (от уровня интеллекта и степени атрофии мозга) предикторами восстановления когнитивных функций.

Таким образом, полиморфный маркер *Val66Met* гена *BDNF*, несомненно, может рассматриваться в качестве гена-кандидата, влияющего на исход ЧМТ, поэтому требует дальнейшего изучения.

IV. Гены, участвующие в регуляции нейротрансмиссии

Гены рецепторов дофамина

Семейство рецепторов дофамина включает в себя два подтипа: D1- и D2-подобные рецепторы, которые представляют собой семидоменные трансмембранные G-белки. D1-подобные рецепторы (D1 и D5) кодируются двумя генами, D2-подобные рецепторы (D2, D3 и D4) — тремя генами. Полиморфизм D2 рецептора может оказы-

вать влияние на когнитивные нарушения (преимущественно фронтальные), обусловленные дисфункцией дофаминергической системы мозга, а также участвует в регуляции эмоционального состояния, связан с выраженностью активации миндалины и префронтальной коры [13]. Полиморфизм гена *ANKK1* (Ankyrin repeat and protein kinase domain-containing protein 1) (гаплотип из трех SNP: rs11604671, rs4938016 и rs1800497 (TAQ1A)), который регулирует экспрессию генов D2 рецептора, приводит к уменьшению количества этих рецепторов [43]. Полиморфизмы D3 и D4 рецепторов дофамина имеют большое значение для фармакогеномики — области генетики, изучающей связи между генетическим полиморфизмом и эффектом препаратов, т.е. индивидуальный ответ организма на введение ксенобиотиков. Так, полиморфизм Ser9Gly гена D3 рецептора ассоциирован с развитием поздних дискинезий — осложнением, наблюдающимся у 50% пациентов, длительно принимающих нейролептики [50]. Полиморфизм по количеству повторов 48 п.н. в участке гена D4 рецептора, кодирующем третью внутрицитоплазматическую петлю рецептора, влияет на эффективность применения атипичного нейролептика клозапина (Н. Нwu и соавт., 1998).

Гены, кодирующие рецептор к дофамину D2 и киназу ANKK1

Распространенность гена D2 рецептора дофамина наиболее высока в лимбической системе. В работе [44] обсуждается возможность ассоциации гена, кодирующего рецептор к дофамину D2 (*DRD2*), со степенью восстановления когнитивных функций (памяти, внимания и функций премоторной области лобных долей) через 1 мес после ЧМТ средней тяжести.

В одной работе Т. McAllister и соавт. [44] использовался один однонуклеотидный полиморфный маркер *C/T* (rs1800497), который исходно обозначался *TaqIA* по названию рестриктазы *TaqI*, расщепляющей только фрагмент ДНК с аллелем *C* [59]. Аллель *T* ассоциирован с меньшим уровнем синтеза D2 рецептора (на 40%) в клетках стриатума и соответственно с его меньшей плотностью на поверхности клеток. Следует подчеркнуть, что сродство D2 рецептора к дофамину у носителей аллелей *C* и *T* идентично. В группе 39 пациентов с ЧМТ средней тяжести и в контрольной группе из 29 пациентов аллель *T* гена *DRD2* был ассоциирован с худшим выполнением теста на вербальную память [44]. На момент проведения этого исследования считалось, что полиморфный маркер *C/T* расположен в промоторной области гена *DRD2* и аллель *T* ассоциирован с более низким уровнем экспрессии этого гена.

Однако в 2004 г. М. Neville и соавт. [46] установили, что полиморфизм rs1800497 расположен в другом гене, а именно, в гене *ANKK1*, который локализован в 10 тыс. п.н. от промоторной области гена *DRD2* и кодирует сериновую/треониновую киназу с 11 анкириновыми повторами. Установлено, что полиморфизм *C/T* (rs1800497) расположен в последнем 8-м экзоне гена *ANKK1* и ему соответствует полиморфизм аминокислотных остатков Glu/Lys в положении 713 внутри 11-го анкиринового повтора киназы ANKK1.

В таком случае ассоциацию полиморфного маркера rs1800497 с уровнем экспрессии гена *DRD2* можно объяснить либо неравновесием по сцеплению rs1800497 с неким функционально значимым полиморфным маркером

в гене *DRD2*, либо тем, что именно ген *ANKK1* каким-то образом определяет уровень экспрессии гена *DRD2*.

В другой работе Т. McAllister и соавт. [43] сделали попытку прояснить этот вопрос. В работе использовали 31 полиморфный маркер в трех генах, расположенных близко друг к другу в этой области хромосомы 11q23: *NCAM*, *ANKK1* и *DRD2*. В трех генах обнаружены четыре группы сцепления. В одну из групп наряду с полиморфизмом rs1800497 вошли еще два полиморфизма (rs11604671, rs4938016), причем все они расположены внутри гена *ANKK1*. Группа пациентов с ЧМТ средней тяжести была увеличена до 54 пациентов, а в контрольную группу был включен 21 пациент. Как и в предшествовавшем исследовании, в обеих группах аллель *T* полиморфного маркера rs1800497 был ассоциирован с худшим выполнением задач Калифорнийского теста на вербальную память [43]. Естественно, аналогичные результаты были получены и в случае полиморфных маркеров rs11604671 и rs4938016. Но ни один из полиморфных маркеров, расположенных в гене *ANKK1* и использованных в данном исследовании, не был ассоциирован с худшим выполнением теста на вербальную память.

На настоящий момент функции гена *ANKK1* изучены недостаточно. Про анкириновые повторы известно, что они вовлечены во взаимодействие между белками, а белки, содержащие эти повторы, участвуют в широком спектре внутриклеточных процессов, в том числе в инициации транскрипции. Члены семейства сериновых/треониновых киназ осуществляют передачу сигналов внутри клеток и опосредуют ответ клетки на внешние раздражители. Хотя наличие разных аминокислотных остатков в положении 713, по всей видимости, не влияет на пространственную структуру киназы в целом, но может влиять на специфичность и/или эффективность связывания субстрата. В таком случае разница в активности двух изоформ киназы *ANKK1* может объяснять различную эффективность передачи сигнала и разный уровень синтеза рецептора дофамина типа D2 в клетках стриатума. Против этого предположения говорит тот факт, что экспрессия гена *ANKK1* в клетках мозга до сих пор не обнаружена [46].

Для окончательного решения этого вопроса необходимо проведение дополнительных исследований как по поиску функционально важного маркера в генах *ANKK1* и *DRD2*, так и по выявлению функций продукта гена *ANKK1*.

Ген, кодирующий катехоламин-О-метилтрансферазу (*COMT*)

Ген *COMT*, несомненно, может рассматриваться в качестве гена-кандидата при изучении генетической предрасположенности к неблагоприятному исходу при ЧМТ, так как кодируемый им фермент катехоламин-О-метилтрансфераза (*COMT*) участвует в метаболизме катехоламинов (дофамина, норадреналина и адреналина). *COMT* осуществляет метилирование катехоламинов, тем самым регулируя уровень дофамина и норадреналина в синапсах.

В 4-м экзоне гена *COMT* был обнаружен однонуклеотидный полиморфизм G/A, которому соответствует полиморфизм аминокислотных остатков Met/Val в положении 158. Аллель *Met* по сравнению с аллелем *Val* ассоциирован со снижением активности этого фермента в 4 раза [62].

Поскольку в нейронах префронтальной коры отсутствует экспрессия гена переносчика дофамина (*DAT1*, или

SLC6A3), который обеспечивает обратный захват дофамина из синаптической щели в других отделах мозга, то, вероятно, ферментативная активность *COMT* определяет эффективность синаптической трансмиссии в этой области коры головного мозга. Таким образом, можно ожидать, что у носителей генотипа *Met/Met* уровень эндогенного дофамина в префронтальной коре будет существенно выше, чем у носителей генотипа *Val/Val*, а у носителей генотипа *Met/Val* — будет иметь промежуточное значение.

В связи с этим была изучена ассоциация полиморфного маркера *Met158Val* гена *COMT* с эффективностью выполнения нейропсихологических тестов у 113 пациентов через 1 год после ЧМТ [37]. Использовались нейропсихологические тесты, позволяющие оценить память, внимание, скорость реакций, речевые функции, поведение. Связи между характером повреждений, по данным МРТ, и носительством определенных генотипов выявлено не было.

Однако при сравнении групп пациентов с низкой и высокой активностью фермента были обнаружены достоверные различия при выполнении тестов, оценивающих управленческие функции лобных долей мозга. Пациенты с генотипом *Val/Val*, высокой активностью фермента и более низким уровнем эндогенного дофамина выполняли тесты хуже, чем пациенты с генотипом *Met/Met*, низкой активностью фермента и соответственно более высоким уровнем эндогенного дофамина в префронтальной области. Следует также отметить, что у пациентов с генотипом *Val/Val* и высокой активностью фермента исход ЧМТ был существенно хуже [39].

Таким образом, по данным литературы обнаружена ассоциация полиморфного маркера *Met158Val* гена *COMT* с реализацией управленческих функций лобных долей мозга и неблагоприятным исходом ЧМТ, поэтому необходимо дальнейшее изучение значения данного маркера при травме мозга.

Гены, участвующие в нейротрансмиссии серотонина

В этнически неоднородной группе из 107 пациентов с ЧМТ и контрольной группе из 66 индивидов была изучена ассоциация депрессивных состояний с полиморфными маркерами гена, кодирующего переносчик серотонина (*SLC6A4* — старое название этого гена *5-HTT*). Авторы использовали два полиморфных маркера. Маркер *S/L* представляет собой вставку или отсутствие вставки длиной 44 п.н. внутри tandemного повтора, расположенного на расстоянии 200 п.н. от 1-го экзона гена *SLC6A4*. В условиях *in vitro* с использованием гена люциферазы было показано, что аллель *S* по сравнению с аллелем *L* ассоциирован со снижением уровня экспрессии гена *SLC6A4* в 2–3 раза [27].

Другой полиморфный маркер rs25531 представляет собой однонуклеотидный полиморфизм A/G, расположенный на расстоянии около 300 п.н. от tandemного повтора в сторону, противоположную участку инициации транскрипции. По некоторым данным [65], полиморфный маркер rs25531 также может быть ассоциирован с уровнем экспрессии гена *SLC6A4*. Используемые методы определения аллелей позволяли определять как гаплотипы, так и генотипы этих двух полиморфных маркеров, однако ассоциации с развитием депрессивных состояний после ЧМТ обнаружено не было [16, 65].

Несмотря на то что наличие тех или иных полиморфных маркеров генов, кодирующих переносчики серотонина, не оказывало влияния на течение и исход ЧМТ, гены,

модулирующие активность серотонинергической системы, могут влиять на эффективность проводимого фармакологического лечения посттравматической депрессии. Так, при обследовании 90 пациентов с посттравматической депрессией было выявлено влияние полиморфизма C-(677)T гена метилен тетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), на эффективность лечения циталопрамом, а промотерная часть гена (*5HTTLPR*), кодирующего белок-транспортер серотонина, — на развитие побочных эффектов (сухость рта, тошнота, сомноленция, расстройство полового поведения). Фермент MTHFR участвует в деметилировании гомоцистеина, при котором образуется метионин, а оставшаяся метильная группа используется в дальнейшем для синтеза серотонина. C-(677)T полиморфизм ассоциирован с низкой активностью MTHFR, а следовательно, со снижением синтеза серотонина в мозге. *5HTTLPR* имеет два аллеля — короткий (S) и длинный (L). Наличие S-аллеля ассоциировано со снижением транскрипционной активности гена *5HTT* и, следовательно, меньшим ответом на антидепрессанты — ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Кроме того, наличие однонуклеотидного полиморфизма rs25531 в L аллеле также ассоциировано со снижением уровня экспрессии гена *5HTT* [38].

Таким образом, дальнейшее изучение генов, влияющих на нейротрансмиссию серотонина, может иметь более важное значение для оценки эффективности фармакологического лечения и индивидуального подбора терапии, чем для прогнозирования течения и исхода ЧМТ.

Заключение

За последние несколько лет большое значение приобрели генетические исследования при полифакторных заболеваниях и травматических повреждениях нервной системы. Результаты этих исследований чаще противоречи-

вы, но в целом свидетельствуют о влиянии многих генов (факторов воспаления, апоптоза, дегенерации, оксидативного стресса, репаративных процессов и нейропластичности) на течение и исход ЧМТ. До сих пор нет однозначной оценки степени риска развития неблагоприятных исходов или осложнений ЧМТ, обусловленных наличием того или иного полиморфизма. Тем не менее именно это имеет наибольшее значение для разработки алгоритмов диагностики и стратегии лечения травматической болезни мозга с целью предупреждения вторичного повреждения и ускорения восстановления таких пациентов с учетом их индивидуальных молекулярно-генетических особенностей.

Наиболее изученными для прогнозирования течения и исходов ЧМТ оказались полиморфизмы генов *apoE*, интерлейкинов, *p53*. Однако интересным представляется не только изучение полиморфизмов отдельных генов, но и выявление сочетаний полиморфизмов различных генов (гаплотипов), обуславливающих важнейшие патофизиологические механизмы (отек, вазоспазм, ишемию, нарушение гематоэнцефалического барьера, митохондриальную дисфункцию и др.) травматической болезни мозга. Перспективным направлением представляется фармакогеномика, которая позволяет предсказать эффективность использования фармакологических средств, опираясь на генотипические особенности пациента. Таким образом, безусловно необходимы дальнейшие, более масштабные исследования и более детальное изучение полиморфизма всех перечисленных выше генов, а также поиск новых генов-кандидатов (генов эритропоэтина, ферментов стероидогенеза в мозге, рецепторов нейростероидов, ядерных транскрипционных факторов, ростовых факторов и др.) для глубокого понимания патогенеза ЧМТ у каждого конкретного пациента и подбора индивидуальных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухман В.Л., Нинкина Н.Н., Чумаков П.М. Два аллельных гена *p53* человека кодируют белки, различающиеся по аминокислотной последовательности. *Генетика* 1988; 24: 12: 2101—2109.
2. Потапов А.А., Носиков В.В., Никитин А.Г., Тенедиева В.Д., Юсупова М.М. Клиническое и прогностическое значение генетических маркеров гена *apoE* при черепно-мозговой травме. *Вопр нейрохир им. Н.Н. Бурденко* 2010; 3: 54—62.
3. Потапов А.А., Носиков В.В., Никитин А.Г., Тенедиева В.Д., Юсупова М.М. Клиническое и прогностическое значение при черепно-мозговой травме маркеров генов, участвующих в воспалительных процессах. *Вопр нейрохир им. Н.Н. Бурденко* 2012; 3: 90—95.
4. Спицина Е.В., Якунина Н.Ю., Чудакова Д.А., Никитин А.Г., Светлова Г.Н., Солянова Т.Н., Строков И.А., Носиков В.В. Ассоциация полиморфных маркеров Pro72Arg и C(-594)CC гена TP53 с диабетической полинейропатией при сахарном диабете типа 1 в русской популяции Москвы. *Мол биол* 2007; 41: 6: 989—993.
5. Суханова М.В., Лаврик О.И., Ходырева С.Н. Поли(ADP-рибозо)полимераза 1 — регулятор белково-нуклеиновых взаимодействий в процессах, возникающих при генотоксическом воздействии. *Мол биол* 2004; 38: 5834—5847.
6. Almeida R.D., Manadas B.J., Melo C.V., Gomes J.R., Mendes C.S., Graos M.M., Carvalho A.P., Duarte C.B. Neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways. *Cell Death Different* 2005; 12: 1329—1343.
7. Ara S., Lee P.S.Y., Hansen M.F. Codon 72 polymorphism of the TP53 gene. *Nucl Acids Res* 1990; 18: 4961.
8. Ariza M., Maturin M.D., Junque C. et al. Influence of angiotensin-converting enzyme polymorphism on neuropsychological subacute performance in moderate and severe traumatic brain injury. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 2006; 18: 39—44.
9. Ariza M., Pueyo R., Matarin M. et al. Influence of APOE polymorphism on cognitive and behavioural outcome in moderate and severe traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2006; 77: 1191—1193.
10. Bagnato S., Minafra L., Bravatà V., Boccagni C., Sant'angelo A., Castiglione A., Andriolo M., Lucca L.F., De Tanti A., Pistarini C., Formisano R., Dolce G., Gelfi C., Galardi G. Brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) polymorphism does not influence recovery from a post-traumatic vegetative state: a blinded retrospective multi-centric study. *J Neurotrauma* 2012; 29: 11: 2050—2059.
11. Berciano M.T., Fernandez R., Pena E., Calle E., Villagra N.T., Lafarga M. Necrosis of Schwann cells during tellurium-induced primary demyelination: DNA fragmentation, reorganization of splicing machinery, and formation of intranuclear rods of actin. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 1234—1243.
12. Besson V.C., Croci N., Boulu R.G., Plotkine M., Marchand-Verrecchia C. Deleterious poly(ADP-ribose)polymerase-1 pathway activation in traumatic brain injury in rat. *Brain Res* 2003; 989: 58—66.
13. Blasi G., Lo Bianco L., Taurisano P., Gelao B., Romano R., Fazio L., Papazacharias A., Di Giorgio A., Caforio G., Rampino A., Masellis R., Papp A., Ursini G., Sinibaldi L., Popolizio T., Sadee W., Bertolino A. Functional variation of the dopamine D2 receptor gene is associated with emotional control as well as brain activity and connectivity during emotion processing in humans. *J Neurosci* 2009; 29: 47: 14812—14819. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3609-09.2009.

14. Brunori M., Giuffrè A., Nienhaus K., Nienhaus G.U., Scandurra F.M., Vallone B. Neuroglobin, nitric oxide, and oxygen: functional pathways and conformational changes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 24: 8483–8488.
15. Burmester T., Hankeln T. What is the function of neuroglobin? *J Exp Biol* 2009; 212: Pt: 10: 1423–1428.
16. Chan F., Lancôt K.L., Feinstein A., Herrmann N., Strauss J., Sicard T., Kennedy J.L., McCullagh S., Rapoport M.J. The serotonin transporter polymorphisms and major depression following traumatic brain injury. *Brain Inj* 2008; 22: 6: 471–479.
17. Chen Y.H., Lin S.J., Lin M.W., Tsai H.L., Kuo S.S., Chen J.W., Charng M.J., Wu T.C., Chen L.C., Ding Y.A., Pan W.H., Jou Y.S., Chau L.Y. Microsatellite polymorphism in promoter of heme oxygenase gene is associated with susceptibility to coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Hum Genet* 2002; 111: 1–8.
18. Chiang M.F., Chang J.G., Hu C.J. Association between apolipoprotein E genotype and outcome of traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145: 8: 649–653.
19. Couture M., Burmester T., Hankeln T., Rousseau D.L. The heme environment of mouse neuroglobin. Evidence for the presence of two conformations of the heme pocket. *J Biol Chem* 2001; 276: 39: 36377–36382.
20. Dantzer F., Ame J.-C., Schreiber V., Nakamura J., Menissier-de Murcia J., de Murcia G. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation during DNA damage and repair. *Methods Enzymol* 2006; 409: 493–510.
21. Dewilde S., Kiger L., Burmester T., Hankeln T., Baudin-Creuzat V., Aerts T., Marden M.C., Caubergs R., Moens L. Biochemical characterization and ligand binding properties of neuroglobin, a novel member of the globin family. *J Biol Chem* 2001; 276: 42: 38949–38955.
22. Dumont P., Leu J.I., Della Pietra A.C. III, George D.L., Murphy M. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. *Nat Genet* 2003; 33: 357–365.
23. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Bertolino A., Zaitsev E., Gold B., Goldman D., Dean M., Lu B., Weinberger D.R. The BDNF Val66Met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112: 2: 257–269.
24. Ewing J.F., Haber S.N., Maines M.D. Normal and heat-induced patterns of expression of heme oxygenase-1 (HSP32) in rat brain: hyperthermia causes rapid induction of mRNA and protein. *J Neurochem* 1992; 58: 1140–1149.
25. Exner M., Minar E., Wagner O., Schillinger M. The role of heme oxygenase-1 promoter polymorphisms in human disease. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 8: 1097–1104.
26. Harding D., Brull D., Humphries S.E., Whitelaw A., Montgomery H., Marlow M. Variation in the interleukin-6 gene is associated with impaired cognitive development in children born prematurely: a preliminary study. *Pediatr Res* 2005; 58: 117–120.
27. Heils A., Mössner R., Lesch K.P. The human serotonin transporter gene polymorphism—basic research and clinical implications. *J Neural Transm* 1997; 104: 10: 1005–1014.
28. Hirai H., Kubo H., Yamaya M., Nakayama K., Numasaki M., Kobayashi S., Suzuki S., Shibahara S., Sasaki H. Microsatellite polymorphism in heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to oxidant-induced apoptosis in lymphoblastoid cell lines. *Blood* 2003; 102: 5: 1619–1621.
29. Honma H., Gross L., Windebank A. Hypoxia-induced apoptosis of dorsal root ganglion neurons is associated with DNA damage recognition and cell cycle disruption in rat. *Neurosci Lett* 2004; 354: 95–98.
30. Hu J., Igarashi A., Kamata M. et al. Angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid β -peptide (Ab); Retards Ab aggregation, deposition, fibril formation; and inhibits cytotoxicity. *J Biol Chem* 2001; 278: 47863–47868.
31. Hwu H.G., Hong C.J., Lee Y.L., Lee P.C., Lee S.F. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms and neuroleptic response in schizophrenia. *Biol Psychiatr* 1998; 44: 6: 483–487.
32. Isoniemi H., Kurki T., Tenovuori O., Kairisto V., Portin R. Hippocampal volume, brain atrophy, and APOE genotype after traumatic brain injury. *Neurology* 2006; 67: 5: 756–760.
33. Kasten M.B., Onyekwere O., Sidransky D., Vogelstein B., Craig R.W. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res* 1991; 51: 6304–6311.
34. Kim S.N., Kang D.H., Yun J.Y., Lee T.Y., Jung W.H., Jang J.H., Kwon J.S. Impact of the BDNF Val66Met Polymorphism on Regional Brain Gray Matter Volumes: Relevance to the Stress Response. *Psychiatr Inv* 2013; 10: 2: 173–179.
35. Komjati K., Besson V.C., Szabo C. Poly (adp-ribose) polymerase inhibitors as potential therapeutic agents in stroke and neurotrauma. *Curr Drug Targets CNS Neurol Dis* 2005; 4: 179–194.
36. Krueger F., Pardini M., Huey E.D., Raymont V., Solomon J., Lipsky R.H., Hodgkinson C.A., Goldman D., Grafman J. The role of the Met66 brain-derived neurotrophic factor allele in the recovery of executive functioning after combat-related traumatic brain injury. *J Neurosci* 2011; 31: 2: 598–606.
37. Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T., Yu Y.M., Szumlanski C.L., Weinshilboum R.M. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 3: 243–250.
38. Lancôt K.L., Rapoport M.J., Chan F., Rajaram R.D., Strauss J., Sicard T., McCullagh S., Feinstein A., Kiss A., Kennedy J.L., Bassett A.S., Herrmann N. Genetic predictors of response to treatment with citalopram in depression secondary to traumatic brain injury. *Brain Inj* 2010; 24: 7–8: 959–969.
39. Lipsky R.H., Sparling M.B., Ryan L.M. et al. Association of COMT Val-158Met genotype with executive functioning following traumatic brain injury. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 2005; 17: 465–471.
40. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Memory* 2003; 10: 86–98.
41. Martinez-Lucas P., Marino-Cuesta J., Garcia-Olmo D.C. et al. Relationship between the Arg72Pro polymorphism of p53 and outcome for patients with traumatic brain injury. *Intens Care Med* 2005; 31: 1168–1173.
42. Mayer N.J., Forsyth A., Kantachavesiri S., Mullins J.J., Fleming S. Association of the D allele of the angiotensin I converting enzyme polymorphism with malignant vascular injury. *Mol Pathol* 2002; 55: 1: 29–33.
43. McAllister T.W., Flashman L.A., Harker Rhodes C., Tyler A.L., Moore J.H., Saykin A.J., McDonald B.C., Tosteson T.D., Tsongalis G.J. Single nucleotide polymorphisms in ANKK1 and the dopamine D2 receptor gene affect cognitive outcome shortly after traumatic brain injury: a replication and extension study. *Brain Inj* 2008; 22: 9: 705–714. doi: 10.1080/02699050802263019.
44. McAllister T.W., Rhodes C.H., Flashman L.A., McDonald B.C., Belloni D., Saykin A.J. Effect of the dopamine D2 receptor T allele on response latency after mild traumatic brain injury. *Am J Psychiatr* 2005; 162: 1749–1751.
45. Morgan L., Hawe E., Palmieri J., Montgomery H., Humphries S.E., Kitchen N. Polymorphism of the heme oxygenase-1 gene and cerebral aneurysms. *Br J Neurosurg* 2005; 19: 4: 317–321.
46. Neville M.J., Johnstone E.C., Walton R.T., Neville M.J., Johnstone E.C., Walton R.T. Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Human Mutat* 2004; 23: 540–545.
47. Ng I., Yeo T.T., Tang W.Y., Soong R., Ng P.Y., Smith D.R. Apoptosis occurs after cerebral contusions in humans. *Neurosurgery* 2000; 46: 949–955.
48. Nikitin A.G., Chudakova D.A., Stokov I.A., Bursa T.R., Chistiakov D.A., Nosikov V.V. Leu54Phe and Val762Ala polymorphisms in the poly(ADP-ribose) polymerase-1 gene are associated with diabetic polyneuropathy in Russian type 1 diabetic patients. *Diabet Res Clin Pract* 2008; 79: 3: 446–452.
49. Ono K., Mannami T., Iwai N. Association of a promoter variant of the haeme oxygenase-1 gene with hypertension in women. *J Hypertens* 2003; 21: 8: 1497–1503.
50. Ozdemir V., Kalow W., Tang B.K., Paterson A.D., Walker S.E., Endrenyi L., Kashuba A.D. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 5: 373–388.
51. Pacher P., Liaudet L., Soriano F.G., Mabley J.G., Szabo E., Szabo C. The role of poly (ADP-ribose) polymerase activation in the development of myocardial and endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 514–521.
52. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 4: 1343–1346.
53. Rostami E., Krueger F., Zoubak S., Dal Monte O., Raymont V., Pardini M., Hodgkinson C.A., Goldman D., Risling M., Grafman J. BDNF polymorphism predicts general intelligence after penetrating traumatic brain injury. *PLoS One* 2011; 6: 11: e27389.

54. Schäbitz W.R., Schwab S., Spranger M., Hacke W. Intraventricular brain-derived neurotrophic factor size after focal cerebral ischemia in rats. *J Cerebral Blood Flow Metabol* 1997; 17: 500—506.
55. Skaper S.D. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 in acute neuronal death and inflammation. A strategy for neuroprotection. *Ann NY Acad Sci* 2003; 993: 217—228.
56. Takahashi M., Dore S., Ferris C.D., Tomita T., Sawa A., Wolosker H., Borchelt D.R., Iwatsubo T., Kim S.-H., Thinakaran G., Sisodia S.S., Snyder S.H. Amyloid precursor proteins inhibit heme oxygenase activity and augment neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Neuron* 2000; 28: 461—473.
57. Takeda A., Onodera H., Sugimoto A. et al. Increased expression of heme oxygenase mRNA in rat brain following transient forebrain ischemia. *Brain Res* 1994; 666: 120—124.
58. Tanriverdi T., Uzan M., Sanuz G.Z. et al. Lack of association between the IL1A gene (2889) polymorphism and outcome after head injury. *Surg Neurol* 2006; 65: 7—10.
59. Thompson J., Thomas N., Singleton A. et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 479—484.
60. Turner C.P., Panter S.S., Sharp F.R. Anti-oxidants prevent focal rat brain injury as assessed by induction of heat shock proteins (HSP70, HO-1/HSP32, HSP47) following subarachnoid injections of lysed blood. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 65: 87—102.
61. Wakasugi K., Nakano T., Morishima I. Oxidized human neuroglobin acts as a heterotrimeric Galpha protein guanine nucleotide dissociation inhibitor. *J Biol Chem* 2003; 278: 38: 36505—36512.
62. Weinshilboum R.M., Otterness D.M., Szumlanski C.L. Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 19—52.
63. Yachie A., Niida Y., Wada T., Igarashi N., Kaneda H., Toma T., Ohta K., Kasahara Y., Koizumi S. Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency. *J Clin Invest* 1999; 103: 129—135.
64. Yamada N., Yamaya M., Okinaga S., Nakayama K., Sekizawa K., Shibahara S., Sasaki H. Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to emphysema. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1: 187—195.
65. Zalsman G., Huang Y.Y., Oquendo M.A., Burke A.K., Hu X.Z., Brent D.A., Ellis S.P., Goldman D., Mann J.J. Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *Am J Psychiat* 2006; 163: 9: 1588—1593.