ГЕН BDNF И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В НЕЙРОНАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ ПРИ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЯХ

Эркинова Сарафроз Афтондиловна – докторант
Маджидова Якутхон Набиевна – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Полиморфизм rs6265 гена BDNF представляет собой важный молекулярный маркер, характеризующий индивидуальные различия в резистентности нейрональных и сосудистых структур к ишемическим и гипоксическим воздействиям. Несмотря на то что механизмы формирования, прогрессирования и разрыва артериовенозных мальформаций (АВМ) остаются недостаточно изученными, имеющиеся данные указывают на существенный вклад нарушений процессов нейропластичности, нейрогенеза и сосудистой регуляции в их патогенез. С учётом существенного влияния G/T-варианта полиморфизма rs6265 на экспрессию гена BDNF был проведён анализ распределения аллельных и генотипических вариантов данного локуса в выборке пациентов с АВМ и контрольной группе узбекской популяции. Полученные результаты демонстрируют, что Т-аллель rs6265 достоверно чаще встречался у пациентов с АВМ (21,4%), чем у лиц контрольной группы (14,2%), что указывает на почти двукратное повышение риска развития заболевания.*

Ключевые слова: *ген BDNF, артериовенозные мальформации (АВМ), гены.*

THE SIGNIFICANCE OF BDNF GENE IN NEURONAL DIFFERENTIATION AND ITS IMPLICATIONS FOR THE PATHOGENESIS OF CEREBRAL ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS

Erkinova Sarafroz Aftondilovna – doctoral student
Madjidova Yakutkhon Nabiyevna – D.M.Sc., associate professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The rs6265 polymorphism of the BDNF gene represents an important molecular marker that reflects individual differences in the resilience of neuronal and vascular structures to ischemic and hypoxic stress. Although the mechanisms underlying the formation, progression, and rupture of arteriovenous malformations (AVMs) remain insufficiently understood, existing evidence indicates that disruptions in neuroplasticity, neurogenesis, and vascular regulatory processes make a substantial contribution to their pathogenesis. Given the significant impact of the G/T variant of the rs6265 polymorphism on BDNF gene expression, an analysis of allele and genotype distributions at this locus was conducted in a cohort of patients with AVM and a control group representing the Uzbek population. The findings demonstrated that the T allele of rs6265 occurred significantly more frequently in patients with AVM (21.4%) compared with the control group (14.2%), indicating an almost twofold increase in disease risk.*

Key words: *BDNF gene, arteriovenous malformations (AVMs), genes.*

BDNF GENINING ARTERIOVENOZ MALFORMATSIYALAR PATOGENEZIDA NEYRON DIFFERENSIYATSIYASIGA TA'SIRI VA UNING AHAMIYATI

Erkinova Sarafroz Aftondilovna – doktorant
Madjidova Yakutkhon Nabievna – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O`zbekiston)

Annotatsiya. *BDNF genining rs6265 polimorfizmi neyron va tomir tuzilmalarining ishemik va gipoksik omillarga nisbatan rezistentligidagi individual farqlarni aks ettiruvchi muhim molekulyar marker hisoblanadi. Arteriovenoz malformatsiyalarning (AVM) shakllanishi, rivojlanishi va yorilish mexanizmlari yetarlicha o'rganilmagan bo'lsa-da, mavjud ilmiy ma'lumotlar neyroplastiklik, neyrogenez va tomir regulyatsiyasi jarayonlaridagi buzilishlarning ularning patogeneziga sezilarli hissa qo'shishini ko'rsatadi. rs6265 polimorfizmining G/T varianti BDNF gen ekspressiyasiga sezilarli ta'sir ko'rsatishini inobatga olgan holda, mazkur lokusning allel va genotip variantlari tarqalish chastotasi AVM tashxisi qo'yilgan bemorlar va o'zbek populyatsiyasidan olingan nazorat guruhida tahlil qilindi. Olingan natijalarga ko'ra, rs6265 polimorfizmining T alleli AVM bo'lgan bemorlarda (21,4%) nazorat guruhiga nisbatan (14,2%) ancha ko'p uchragan bo'lib, bu kasallik rivojlanish xavfining deyarli ikki barobar ortganini ko'rsatadi.*

Kalit so`zlar*: BDNF gen, arteriovenoz malformatsiyalar (AVM), genlar.*

Введение.

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) является одним из центральных регуляторов нейропластичности, процессов нейрональной дифференцировки, а также механизмов ангиогенеза и поддержания церебральной гемодинамики. Полиморфизм rs6265 гена BDNF является значимым молекулярным маркером, отражающим индивидуальные различия в устойчивости нейрональных и сосудистых структур к ишемическим и гипоксическим воздействиям (1,2). Церебральные АВМ, являясь весьма сложным объектом как для неврологов, так и для нейрохирургов, попрежнему привлекают пристальное внимание учёных и клиницистов, с целью поиска наиболее оптимальных способов лечения и понимания сути происходящих процессов, регулирующих формирование и прогрессирования этих сосудистых образований. Механизмы, участвующие в образовании, росте и разрыве АВМ полностью не понятны, но ряд исследований указывают на дисбаланс механизмов нейропластичности, нейрогенеза и сосудистой регуляции в качестве основного вклада в патогенез (3,4).

Материалы и методы исследования.

В ходе нашей работы, объектом исследования стали 94 пациента в возрасте от 18 до 62 лет, с подтвержденным диагнозом АВМ головного мозга, находившихся на лечении в Республиканском научном центре нейрохирургии при министерстве здравоохранения Республики Узбекистан. Контрольную группу составляли 60 человек без сосудистых заболеваний. Предметом исследования явились результаты неврологического исследования, нейровизуализационных методов (МРТ, МСКТ и ЦАГ), молекулярно-генетического исследования.

Результаты. Учитывая значимую роль варианта G/T полиморфизма rs6265 в нарушении экспрессии гена BDNF, нами был проведен анализ частоты распределения аллельных и генотипических вариантов данного локуса в когорте пациентов с АВМ и контрольной выборке узбекской национальности.

Несмотря на отсутствие статистической значимости, отмеченная разница свидетельствует о тенденции к ассоциативной связи Т-аллеля с риском развития АВМ. В подгруппе пациентов с кровоизлиянием частоты аллелей также были сопоставимыми с контролем: G – 78,6% против 85,8%, T – 21,4% против 14,2% (χ^2=1,2; p=0,41). Аналогично, при судорожном синдроме G-аллель встречалась в 75,0% случаев против 85,5% в контроле, а Т-аллель – в 25,0% против 14,2% (χ^2=2,5; p=0,34).

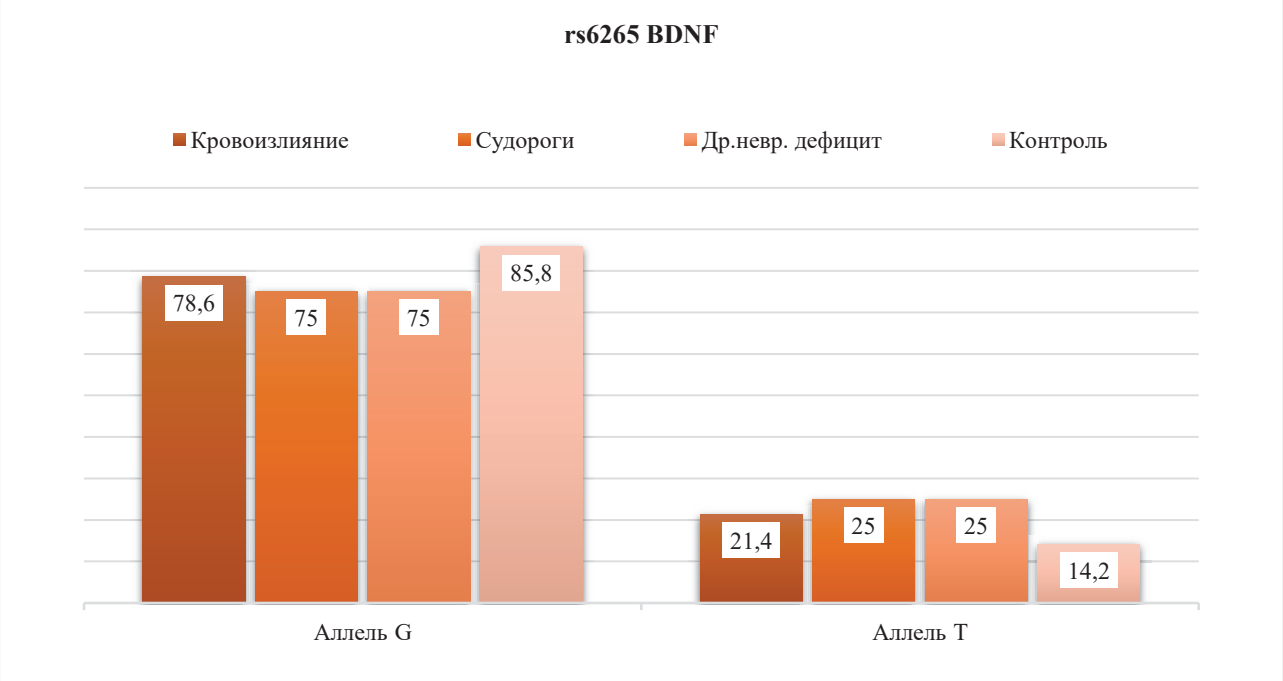


Рис. 1. **Частота распределения аллелей rs6265 гена BDNF**

У пациентов с неврологическим дефицитом G-аллель регистрировалась в 75,0% случаев против 85,8% в контроле, а Т-аллель – в 25,0% против 14,2% (χ^2=2,5; p=0,34). При сравнении клинических форм между собой различия также не достигали статистической значимости: так, при кровоизлиянии G-аллель составляла 78,6% против 75,0% при судорогах, а Т-аллель – 21,4% против 25,0% (p=0,87), что указывает на отсутствие значимой межгрупповой вариабельности.

Генотипическое распределение rs6265 также оказалось сходным в исследуемых группах. В подгруппе с кровоизлиянием G/G выявлялся несколько реже, чем в контроле (61,9% против 73,3%; χ^2=1,0; p=0,57), гетерозигота G/T была чаще у пациентов (33,3% против 25,0%), а генотип T/T встречался в 4,8% и 1,7% случаев соответственно (p>0,6).

При судорожной форме генотип G/G регистрировался в 55,0% случаев против 73,3% в контроле, G/T – в 40,0% против 25,0%, а T/T – в 5,0% против 1,7% ($\chi^2\approx$0,7; p>0,2). В группе с неврологическим дефицитом генотипы распределялись следующим образом: G/G – 60,0% против 73,3% в контроле, G/T – 30,0% против 25,0%, T/T – 10,0% против 1,7% (χ^2=2,9; p=0,18). Между клиническими подгруппами различия также оказались минимальными: при кровоизлиянии и судорогах G/G составлял 61,9% и 55,0%, G/T – 33,3% и 40,0%, T/T – 4,8% и 5,0% (p>0,7).

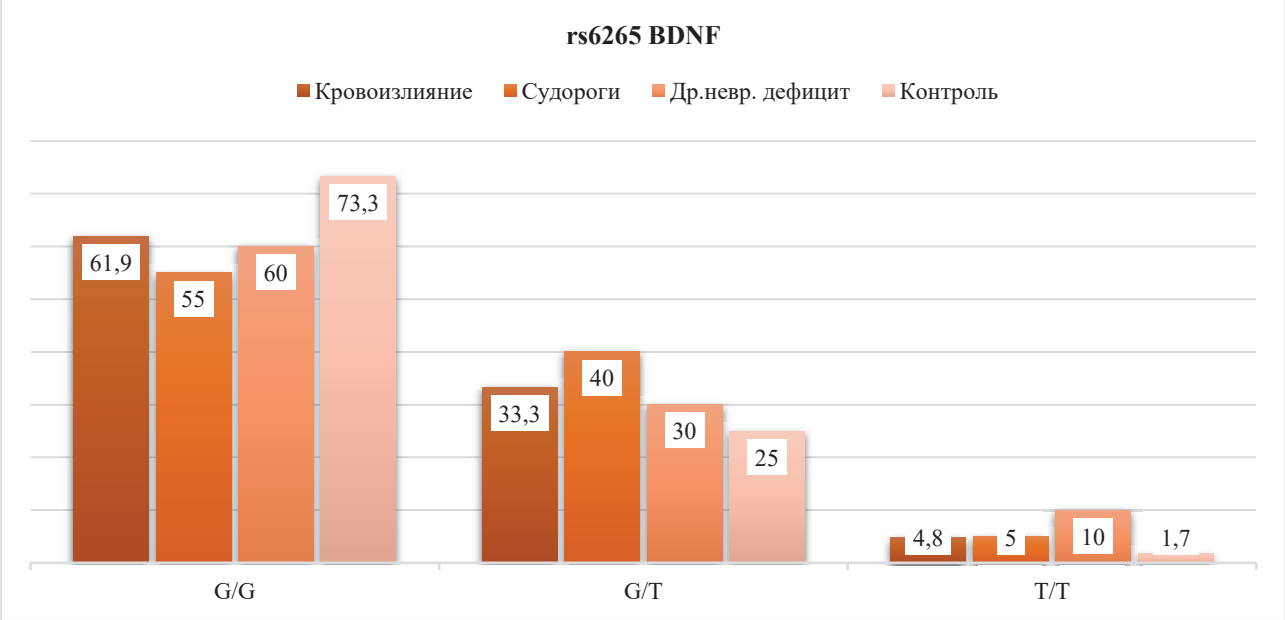


Рис. 2. **Частота распределения генотипов rs6265 гена BDNF**

При сравнении кровоизлияний и неврологического дефицита генотип G/G выявлялся в 61,9% и 60,0%, G/T – в 33,3% и 30,0%, T/T – в 4,8% и 10,0% (p>0,7). Между пациентами с судорогами и с неврологическим дефицитом G/G встречался в 55,0% и 60,0%, G/T – в 40,0% и 30,0%, а T/T – в 5,0% и 10,0% случаев.

Анализ полиморфизма rs6265 гена BDNF у пациентов с АВМ головного мозга показал его возможную роль в патогенезе заболевания. Ген BDNF является ключевым регулятором нейропластичности и дифференцировки нейронов, а также участвует в процессах повреждения и восстановления ЦНС.

В ходе анализа выявлено, что аллель T полиморфизма rs6265 гена BDNF значительно чаще встречался у пациентов с АВМ (21,4%) по сравнению с контрольной группой (14,2%), что свидетельствует о почти двукратном повышении риска развития заболевания. Генотип G/G преобладал в контрольной выборке, тогда как гетерозиготный G/T и особенно гомозиготный T/T встречались чаще у пациентов с АВМ, демонстрируя тенденцию к увеличению риска более чем в четыре раза при наличии генотипа T/T. В подгруппе пациентов с кровоизлиянием гомозиготный генотип T/T выявлялся чаще, что может указывать на его возможную ассоциацию с повышенным риском геморрагических осложнений (5,6).

Заключение: среди больных с судорожным синдромом преобладал генотип G/T, а при выраженном неврологическом дефиците – T/T, что может отражать его участие в формировании тяжёлых и стойких неврологических нарушений. Полученные результаты подтверждают ассоциацию полиморфизма rs6265 BDNF с риском развития и тяжестью клинического течения АВМ, подчёркивая значение этого варианта как потенциального генетического маркера прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лемещенко А. В., Бурлов Н. Н., Гурская О. Е., Спивак И. М., Жекалов А. Н. Полиморфные варианты гена BDNF (rs6265) и их ассоциация с выраженностью когнитивных дисфункций у военнослужащих // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 54–60. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-54-60.

2. Nguyen VT, Hill B, Sims N, Heck A, Negron M, Lusk C, Galindo CL (2023) Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) single nucleotide polymorphism as a master modifier of human pathophysiology. Neural Regen Res 18(1):102-106.

3. Усманова Д.Д., Мурадимова А.Р., и Ашуралиев И.М. Нейротрофические белки крови и их корреляции с факторами сосудистого риска у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, осложненной сосудистой деменцией // Территория науки, 2020. №5. С. 9-14.

4. Alshuqayfi, K. M., AlDallal, U., Albulaihed, S., Atallah, O., Sharma, M., Al-Ghuraibawi, M. A., Algabri, M. H., Ismail, M., & Hoz, S. S. (2025). Cerebral arteriovenous malformation calcifications: A systematic review, case series, and a proposed classification system. Surgical neurology international, 16, 104.

5. Thomas J.M., Surendran S., Abraham M., et al. Genetic and epigenetic mechanisms in the development of arteriovenous malformations in the brain. ClinEpigenet. 2016; 8:78.

6. Sato K. et al. Complications of Endovascular Treatments for Brain AVMs: Nationwide Surveillance // AJNR Am J Neuroradiol. – 2020 Apr. – Vol. 41 (4). – P. 669–675.