

Г.М. Бодиевкова, М.О. Щепина

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *BDNF* (RS6265) и *CNTF* (RS1800169) В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.25

УДК 616.8:575.174.015.3

Приведены свидетельства ассоциации полиморфных локусов генов *BDNF* и *CNTF* с рядом неврологических расстройств. Установлено, что повышенный риск развития депрессивных расстройств, болезней Альцгеймера и Паркинсона характерен для носителей полиморфизма rs6265 гена *BDNF*. Кроме того, указанная мутация влияет на длительность нахождения в условиях реабилитации и продолжительность ремиссии у пациентов с зависимостью от психоактивных веществ. Рядом авторов приводятся противоречивые сведения относительно взаимосвязи полиморфизма rs6265 гена *BDNF* с изменением уровня нейротрофина при шизофрении, повышенный риск развития которой обнаружен у носителей генотипа A/A в европейской и азиатской популяциях. Полиморфный вариант rs1800169 вместе с другими мутациями гена *CNTF* также может играть заметную роль в ее клинических проявлениях. В единичных исследованиях показана связь полиморфизма rs1800169 гена *CNTF* с расстройствами шизофренического спектра. В ряде исследований подтверждена негативная ассоциация между полиморфизмом rs1800169 гена *CNTF* и болезнью Альцгеймера. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения роли однонуклеотидных вариантов генов *BDNF* и *CNTF* в формировании патологий нервной системы, а также подбора эффективного лечения.

Ключевые слова: нейротрофический фактор головного мозга, цилиарный нейротрофический фактор, ген *BDNF*, ген *CNTF*, SNP маркеры, генетическая предрасположенность, неврологические расстройства.

This review provides evidence of the association of polymorphic loci of the *BDNF* and *CNTF* genes with a number of neurological disorders. It was found that an increased risk of developing depressive disorders, Alzheimer's and Parkinson's diseases are characteristic of the *BDNF* rs6265 polymorphism carriers. Moreover, the above mutation affects the length of stay in rehabilitation and the duration of remission in patients with substance dependence. A number of authors provide contradictory information about the relationship of the *BDNF* rs6265 genetic variant with changes in neurotrophin levels in schizophrenia. The *BDNF* rs6265 A/A genotype carriers in Caucasian and Asian populations showed an increased risk of the disease. The *CNTF* rs1800169 genetic variant does not affect the risk of schizophrenia in general but may play a more prominent role in its clinical manifestations together with other *CNTF* gene mutations. Some studies have shown an association of the rs1800169 polymorphism in the *CNTF* gene with schizophrenia spectrum disorders. A number of studies have confirmed a negative association between the rs1800169 polymorphism in the *CNTF* gene and Alzheimer's disease. Further studies are needed to clarify the role of the *BDNF* and *CNTF* genetic variants in pathology of the nervous system and to find an effective treatment.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor, the *BDNF* gene, the *CNTF* gene, SNP markers, genetic predisposition, neurological disorders

Введение. На сегодняшний день неврологические расстройства остаются одной из ведущих причин инвалидизации и преждевременной смерти и вносят весомый вклад в глобальное бремя болезней [31]. Развитие молекулярно-генетических методов привело к росту числа ассоциативных исследований полиморфных вариантов генов, кодирующих белки нейровоспаления и нейропротекции, к которым относятся мозговой и цилиарный нейротрофические факторы.

Нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, *BDNF*) является представителем семейства нейротрофинов и экспрессируется в центральной и перифери-

ческой нервной системе, эндотелии сосудов, лейкоцитах, тромбоцитах, мегакариocyтах, мышцах. Его функции осуществляются посредством сигнальных путей, активируемых рецепторами TrkB (tropomyosin receptor kinase B) и p75NTR (p75 neurotrophin receptor). Установлено, что *BDNF* необходим для полноценной работы нервной системы и вовлечен в патогенез нервных болезней. Данный нейротрофин модулирует работу дофаминергических нейронов, миелинизацию нервных волокон, стимулирует рост аксонов, синаптогенез, участвует в регуляции нейропластических процессов (долговременной потенциации и депрессии синаптической передачи). В развивающейся нервной системе он способствует синаптическому прунингу, а также выполняет нейропротекторную функцию при воздействии повреждающих факторов. Кроме того, *BDNF* участвует в процессах канцерогенеза, ангиогенеза, глюконеогенеза и других [25, 41].

Цилиарный нейротрофический фак-

тор (ciliary neurotrophic factor, *CNTF*) относится к цитокинам семейства интерлейкина-6 и выполняет ряд функций путем связывания с высокоаффинным рецепторным комплексом CNTFRα/GP130/LIFRβ (*CNTF* receptor α/glycoprotein 130 receptor β/leukemia inhibitor factor receptor β). Данный цитокин поддерживает самообновление и дифференцировку нейтральных стволовых клеток, стимулирует рост нейритов в сенсорных нейронах, ингибирует апоптоз нейронов спинномозгового ганглия, ускоряет регенерацию двигательных нейронов и скелетных мышц, участвует в механизмах кардиопротекции. *CNTF* играет важную роль в патогенезе и лечении психических расстройств, аффективного поведения, нейродегенеративных заболеваний, повреждений спинного мозга, дегенерации сетчатки. Кроме того, он необходим для энергетического метаболизма: активирует в гипоталамусе патогенетические пути, связанные с обменом лептина. Экспрессия *CNTF*

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (ФГБНУ ВСИМЭИ), Россия, г. Ангарск: **БОДИЕНКОВА Галина Михайловна** – д.м.н., проф., зав. лаб., immun11@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0428-3063>, **ЩЕПИНА Мария Олеговна** – м.н.с., immun11@ya.ru.

подтверждена в астроцитах, шванновских клетках, ретинальном пигментном эпителии и клетках Мюллера [42].

Цель обзорной статьи заключалась в актуализации, систематизации и обобщении сведений научных публикаций о роли однонуклеотидных вариантов генов *BDNF* и *CNTF* в патогенезе неврологических расстройств. Для достижения поставленной цели был осуществлен поиск англо- и русскоязычных статей (до 2023 г. включительно) в базах данных Pubmed, Google Scholar, eLibrary и использовался описательный метод.

Полиморфизм rs6265 гена *BDNF*.

Ген *BDNF* человека расположен на коротком плече 11-й хромосомы (в локусе 11p14.1) и включает в себя 12 экзонов. На сегодняшний день описано более 25000 его полиморфных вариантов, среди которых наиболее изученным является rs6265, ассоциированный с повышенным риском развития патологий нервной системы [26]. Транзиция G на A в 196-м положении приводит к замене валина на метионин в 66-м кодоне. В результате мутации в про-домене нарушаются транспорт и секреция нейротрофина [37]. Обнаружены взаимосвязи между полиморфизмом rs6265 гена *BDNF*, морфологическими изменениями головного мозга и результатами когнитивных тестов. У носителей минорного аллеля A гена *BDNF* (rs6265) наблюдалось уменьшение толщины коры гиппокампа, лобной доли, хвостатого ядра и миндалевидного тела, а также объема серого вещества префронтальной коры и гиппокампа. Данный полиморфизм ассоциирован со снижением синаптической пластичности (преимущественно долговременной потенциации и депрессии), нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ухудшением рабочей, эпизодической, пространственной памяти, исполнительных функций, скорости обработки информации, способности к моторному обучению и производительности при выполнении задач [22, 26]. Частота встречаемости аллеля A гена *BDNF* (rs6265) в российской популяции (14,5%) коррелирует с распределением аналогичных показателей в европейских (19,4%) и латиноамериканских (14,8%) странах [9].

Svetel M. с соавт. показано, что наличие минорного аллеля A локуса rs6265 гена *BDNF* не влияло на клинические характеристики пациентов с болезнью Паркинсона: пол, семейный анамнез, возраст дебюта, тяжесть течения заболевания, когнитивные

функции, выраженность двигательных симптомов [35], но способствовало увеличению количества немоторных нарушений [29]. Носители минорного аллеля A полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* имели худшие показатели по Объединенной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS, United Parkinson's Disease Rating Scale) при монотерапии леводопой по сравнению с лицами, у которых генотип G/G [19]. Кроме того, пациенты, экспрессирующие аллель A локуса rs6265 гена *BDNF*, имеют более высокий риск развития леводопы-индуцированной дискинезии на ранних этапах лечения по сравнению с носителями генотипа G/G [20]. Идентификация генетических вариантов, таких как rs6265, позволяет спрогнозировать характер заболевания и подобрать эффективные методы лечения.

Ji H. с коллегами не выявили статистически значимой взаимосвязи между полиморфизмом rs6265 гена *BDNF* и болезнью Альцгеймера, однако частота его распространенности незначительно варьировалась в разных популяциях [15]. Показано, что риск развития заболевания выше у женщин-носителей аллеля A данного гена, причем преимущественно у представительниц европеоидной расы [18]. У пациентов с доминантно-наследуемой формой заболевания, связанной с мутациями генов *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* и минорным аллелем A гена *BDNF* (rs6265), наблюдались более быстрое снижение памяти (в 4 раза), уменьшение объема гиппокампа (в 16 раз) и увеличение в ликворе (в 6 раз) концентрации Tau и pTau181 по сравнению с носителями G/G генотипа гена *BDNF* (rs6265), но скорость накопления β -амилоида в коре головного мозга или β -амилоида 42 в спинномозговой жидкости не изменялась [28]. У носителей аллеля A гена *BDNF* (rs6265) на доклинической стадии болезни отмечен высокий риск возникновения и прогрессирования умеренного когнитивного расстройства или деменции в течение 12 лет [21]. Полиморфизм *BDNF* rs6265 следует рассматривать как потенциальный фактор, влияющий на результаты лечения и профилактики заболевания. *BDNF* может быть специфичным для женщин геном риска развития болезни Альцгеймера.

В настоящее время существуют противоречивые данные относительно взаимосвязи полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* с изменениями концентрации нейротрофина при шизофрении [40]. Существенного влияния

генотипов локуса rs6265 гена *BDNF* на уровни белка в сыворотке крови не наблюдалось, однако в нескольких работах сообщалось о значительном снижении [17] или, наоборот, увеличении [43] его концентрации у больных по сравнению с контрольной группой. Установлено, что носительство генотипа A/A гена *BDNF* (rs6265) повышает риск развития шизофрении в европейской и азиатской популяциях [33].

Вероятность возникновения депрессии значительно увеличивается у лиц с полиморфизмом rs6265 гена *BDNF* [13]. Кроме того, отмечен модулирующий эффект таких средовых факторов, как хронический стресс, жестокое обращение в детстве, травмы головного мозга на ассоциацию локуса rs6265 гена *BDNF* с риском развития депрессивного расстройства [23]. В посмертных образцах тканей мозга жертв самоубийств, носителей аллеля A полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF*, были обнаружены более низкие концентрации нейротрофина по сравнению со здоровыми лицами [16]. У пациентов с зависимостью от психоактивных веществ полиморфизм rs6265 гена *BDNF* через процессы нейропластичности может влиять на длительность нахождения в условиях реабилитации и продолжительность ремиссии [1, 8]. Например, в фармакогенетических плацебо-контролируемых исследованиях эффективности прегабалина для лечения алкогольной зависимости установлено, что носители минорного аллеля A полиморфного локуса rs6265 гена *BDNF* раньше выбывают из программы лечения [8]. Лица с G/G генотипом гена *BDNF* (rs6265), употребляющие только психостимулирующие средства либо с сочетанной зависимостью от психостимуляторов и каннабиоидов, способны длительное время находиться в программе реабилитации и имеют наиболее продолжительные ремиссии [1]. Кроме того, функциональный полиморфизм гена *BDNF* rs6265 оказался протективным маркером в отношении семейной отягощенности по аддиктивным расстройствам [6].

При изучении полиморфизма rs6265 гена *BDNF* в группе обследованных, систематически подвергавшихся воздействию шума, вибрации, перепадам барометрического давления и других экстремальных факторов, преобладали G/A и A/A генотипы, ассоциированные со снижением нервно-психической устойчивости и профессиональной надежности [5]. Наименьший риск ухудшения умственной работоспособности

и наибольший стаж службы в условиях арктического пояса характерны для военных с G/G генотипом полиморфного локуса rs6265 гена *BDNF* [2, 4]. В другом исследовании отмечено, что у 20% лиц летного состава встречался гетерозиготный вариант G/A гена *BDNF* (rs6265), который ассоциирован с низким уровнем нейротрофина и повышенной предрасположенностью к развитию психоэмоционального стресса [3]. Данный молекулярно-генетический маркер необходим для системы мониторинга психического здоровья лиц экстремальных профессий и совершенствования программ их профессиональной подготовки.

Полиморфизм rs1800169 гена CNTF. Ген *CNTF* человека локализован на длинном плече хромосомы 11 в области 11q12.1, содержит два экзона и более 2000 однонуклеотидных вариантов. В ряде исследований показано, что полиморфизм rs1800169 связан с повышенным риском развития неврологических заболеваний [7, 30]. Транзиция G на A в 6-м положении акцепторного сайта сплайсинга приводит к inserции CCAG во втором экзоне, происходит сдвиг рамки считывания и преждевременное появление стоп-кодона в 63-й позиции. В результате данной мутации аберрантная мРНК кодирует усеченный белок, состоящий из 62 аминокислот, который быстро деградирует после трансляции [10]. Частота встречаемости минорного аллеля A гена *CNTF* (rs1800169) в российской популяции составляет 18,9% и коррелирует с величинами, полученными при изучении населения европейских (14,5%), азиатских (13,2%) и латиноамериканских (11,5%) стран [9].

В единичных исследованиях продемонстрирована положительная ассоциация частоты носительства полиморфизма rs1800169 гена *CNTF* с распространенностью расстройств шизофренического спектра [12, 39]. Pierce R.C. и Bari A.A. предполагают, что *CNTF* может усиливать вызванную психостимуляторами поведенческую сенсibilизацию, которая моделирует аспекты параноидального психоза и тягу к психостимулирующим препаратам [38]. Дисфункция белка *CNTF* в развивающемся мозге, вероятно, вовлечена в бредовое, шизоаффективное и биполярное расстройства, а не в развитие шизофрении [34].

Lin P.-Y. и Tsai G. не подтвердили связь данной мутации с риском развития шизофрении в группе пациентов с наличием психических расстройств

в семейном анамнезе, однако значительная ассоциация была выявлена в группе больных, в родословных которых не наблюдалось лиц с психическими отклонениями, по сравнению с контрольной группой [34]. Исследование Nishiyama J. и коллег не предоставило доказательств связи полиморфного варианта гена *CNTF* (rs1800169) с расстройством, а также чертами личности в японской популяции [36]. Benkovits J. с соавт. также не обнаружили у венгерских пациентов ассоциации полиморфизма rs1800169 с заболеванием по сравнению с контрольной группой [32]. В плацебо-контролируемом исследовании показано, что у больных с гомозиготным G/G генотипом гена *CNTF* (rs1800169) усиливается лечебный эффект илоперидона [27]. Результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм rs1800169 гена *CNTF* не влияет на риск развития шизофрении в целом, однако может играть более заметную роль в ее клинических проявлениях. Кроме того, другие мутации данного гена также могут быть вовлечены в патогенез заболевания.

Giess R. с соавторами обнаружили гомозиготный мутантный генотип A/A гена *CNTF* (rs1800169) у 2,4% из 288 лиц с рассеянным склерозом и отметили, что для носителей данного генотипа характерно раннее начало заболевания с преобладанием двигательных нарушений [14]. Hoffmann V. с коллегами не выявили значимой корреляции между полиморфизмом rs1800169 гена *CNTF* и возрастом пациентов на момент начала заболевания, его течением и тяжестью [11]. Данная мутация не является фактором риска развития рассеянного склероза. Потребность в *CNTF* для миелогенеза или выживания клеток может быть заменена избыточной функциональной активностью других нейротрофических факторов.

В ряде исследований подтверждена негативная ассоциация между полиморфизмом rs1800169 гена *CNTF* и болезнью Альцгеймера [24, 30]. Grunblatt E. с соавторами сообщалось, что болезнь развивалась у 17% больных с мутантными генотипами (A/A или G/A) и 25,2% пациентов с нормальным генотипом (G/G) гена *CNTF* (rs1800169). Наличие G/G генотипа полиморфного варианта rs1800169 данного гена, предположительно, увеличивает риск ее возникновения [30].

Согласно данным Н.Н. Страмбовской, у пациентов с хронической ишемией мозга отмечено увеличение частоты встречаемости минорного аллеля A полиморфного локуса rs1800169

гена *CNTF* в зависимости от степени тяжести заболевания. G/A генотип гена *CNTF* (rs1800169) преобладает у больных хронической цереброваскулярной недостаточностью и повышает риск ее развития в 2,3 раза. Ослабление трофического действия *CNTF* у обладателей данного полиморфизма, вероятно, приводит к преждевременной дегенерации нервной ткани, нарушению целостности гематоэнцефалического барьера и раннему дебюту хронического сосудистого заболевания [7].

Закключение. На сегодняшний день значительное количество публикаций посвящено выявлению ассоциаций полиморфных вариантов генов *BDNF* (rs6265) и *CNTF* (rs1800169) с риском развития и особенностями течения неврологических расстройств, а также эффективностью лекарственной терапии, при этом некоторые данные являются противоречивыми. Пол, возраст, этническая принадлежность, эпигенетические процессы и наличие коморбидной патологии влияют на интерпретацию результатов. Вопросы эпистатического взаимодействия генов требуют более детального рассмотрения. Проблема соотношения вклада генетических и средовых детерминант остается до конца не решенной и сохраняет свою актуальность. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут уточнить роль однонуклеотидных вариантов генов *BDNF* и *CNTF* в различных аспектах патогенеза нервных болезней и проанализировать генотипическую и фенотипическую гетерогенность в популяциях.

Работа выполнена в рамках средств, выделяемых для выполнения государственного задания ФГБНУ «Восточно-Сибирскому институту медико-экологических исследований» (ФГБНУ ВСИМЭИ). Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Влияние полиморфизма гена нейротрофического фактора головного мозга на эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов / К.Н. Поплевченков, Т.В. Агибалова, М.С. Застрожин, О.Ж. Бузик // Неврологический вестник. 2021. Т. 53, № 3. С. 26–32. DOI: 10.17816/nb82801.
2. The effect of brain neurotrophic factor gene polymorphism on the effectiveness of therapeutic and rehabilitation measures in patients with psychostimulant dependence / K.N. Poplevchenkov, T.V. Agibalova, M.S. Zastrozhin, O.Zh. Buzik // Neurology Bulletin. 2021. Vol. 53. No. 3. P. 26–32. DOI: 10.17816/nb82801.
3. Лемещенко А.В., Цыган В.Н., Казакова Е.А. Полиморфизмы генов *BDNF* (rs6265) и *LIPC* (rs2043085), ассоциированные с наруше-

нием военно-профессиональной деятельности в условиях Арктической зоны // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344, № 5. С. 53–63. DOI: 10.52424/00269050_2023_344_5_53.

Lemeshchenko A.V., Tsygan V.N., Kazakova E.A. Polymorphisms of the BDNF (rs6265) and LIPC (rs2043085) genes associated with the violation of military professional activity in the Arctic zone // *Voенно-медицинский журнал*. 2023. Vol. 344. No. 5. P. 53–63. DOI: 10.52424/00269050_2023_344_5_53.

3. Молекулярные маркеры раннего развития экстрауральных эффектов у лиц летного состава / Л.П. Кузьмина, Р.А. Ненасева, Л.М. Безрукавникова, Н.А. Анварул // Актуальные проблемы медицины труда: сборник трудов института / редактор И.В. Бухтияров. Саратов: Амирит, 2018. С. 154–160.

Molecular markers of early development of extraaural effects in pilots / L.P. Kuz'mina, R.A. Nenasheva, L.M. Bezrukavnikova, N.A. Anvarul // *Actual problems of occupational medicine: the Collected Works of the Institute* / Edit. I.V. Bukhtiarov. Saratov: Amirit, 2018. P. 154–160.

4. Полиморфные варианты гена BDNF (rs6265) и их ассоциация с выраженностью когнитивных дисфункций у военнослужащих / А.В. Лемешченко [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. Т. 4, № 54. С. 54–60. DOI: 10.34822/2304-9448-2022-4-54-60.

Polymorphic variants of the brain-derived neurotrophic factor gene (rs6265) and their association with the severity of cognitive dysfunction in military personnel / A.V. Lemeshchenko, N.N. Burlov, O.E. Gurskaya [et al.] // *Vestnik SurGU. Medicina*. 2022. Vol. 4. No. 54. P. 54–60. DOI: 10.34822/2304-9448-2022-4-54-60.

5. Разработка методики идентификации полиморфизма rs6265 в гене нейротрофического фактора мозга человека / Г.Г. Кутелев [и др.] // Вестник Российской военной медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 63–70. DOI: 10.17816/bmma80926.

Development of a method for the identification of rs6265 polymorphism in the human brain neurotrophic factor gene / G.G. Kutelev, A.B. Krivoruchko, A.E. Trandina [et al.] // *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021. Vol. 23. No. 4. P. 63–70. DOI: 10.17816/bmma80926.

6. Социально-демографические и анамnestические характеристики пациентов с алкогольной зависимостью и полиморфизм генов систем ГАМК-глутамата и дофамина / А.О. Кибитов [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. 2021. Т. 31, № 1. С. 5–19.

Socio-demographic and case history characteristics of patients with alcohol addiction and gene polymorphism in GABA-glutamate and dopamine systems / A.O. Kibitov, K.V. Rybakova, M.G. Solovyova [et al.] // *Social and clinical psychiatry*. 2021. Vol. 31. No. 1. P. 5–19.

7. Страмбовская Н.Н. Генетический полиморфизм белков некоторых адгезивных молекул и ростовых факторов у больных хронической ишемией мозга // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. № 2. С. 49–52.

Strambovskaya N.N. Genetic polymorphism of the growth factors in patients with chronic brain ischemia // *Far Eastern Medical Journal*. 2014. No. 2. P. 49–52.

8. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии алкогольной зависимости прегабином – модулятором систем ГАМК и глутамата / А.О. Кибитов [и др.] // Вопросы наркологии. 2018. Т. 170, № 10–11. С. 101–150.

Pharmacogenetic markers of efficacy of alcohol dependence treatment with pregabalin – a modulator of the GABA and glutamate brain sys-

tems / A.O. Kibitov, V.M. Brodyansky, K.V. Rybakova [et al.] // *Issues of narcology*. 2018. Vol. 170. No. 10–11. P. 101–150.

9. Характеристика генетических полиморфизмов, связанных с нейрофизиологическими процессами, и анализ распределения частоты их встречаемости в российской популяции / Г.Г. Кутелев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122, № 6. С. 122–127. DOI: 10.17116/jnevro2022122061122.

Characterization of genetic polymorphisms associated with neurophysiological processes and analysis of their allele frequency distribution in the Russian population / G.G. Kutelev, S.S. Malyshkin, A.B. Krivoruchko [et al.] // *Journal of Neurology and Psychiatry by S.S. Korsakov*. 2022. Vol. 122. No. 6. P. 122–127. DOI: 10.17116/jnevro2022122061122.

10. A null mutation in the human CNTF gene is not causally related to neurological diseases / R. Takahashi, H. Yokoji, H. Misawa [et al.] // *Nat. Genet.* 1994. Vol. 7. No. 1. P. 79–84. DOI: 10.1038/ng0594-79.

11. A null mutation within the ciliary neurotrophic factor (CNTF)-gene: implications for susceptibility and disease severity in patients with multiple sclerosis // V. Hoffmann, D. Pöhlau, H. Przuntek, J.T. Epplen, C. Hardt // *Genes Immun.* 2002. Vol. 3. No. 1. P. 53–55. DOI: 10.1038/sj.gene.6363818.

12. Association between a null mutation in the human ciliary neurotrophic factor (CNTF) gene and increased incidence of psychiatric diseases? / J. Thome, J. Kornhuber, A. Baumer [et al.] // *Neurosci. Lett.* 1996. Vol. 203. No. 2. P. 109–110. DOI: 10.1016/0304-3940(95)12274-5.

13. Association between BDNF gene variant rs6265 and the severity of depression in antidepressant treatment-free depressed patients / I.S. Losenkov, N.J.V. Mulder, L.A. Levchuk [et al.] // *Front. Psychiatry*. 2020. No. 11. Article ID 38. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00038.

14. Association of a null mutation in the CNTF gene with early onset of multiple sclerosis / R. Giess, M. Mäurer, R. Linker [et al.] // *Arch. Neurol.* 2002. Vol. 59. No. 3. P. 407–409. DOI: 10.1001/archneur.59.3.407.

15. Association of BDNF and BCHE with Alzheimer's disease: meta-analysis based on 56 genetic case-control studies of 12,563 cases and 12,622 controls / H. Ji, D. Dai, Y. Wang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* 2015. Vol. 9. No. 5. P. 1831–1840. DOI: 10.3892/etm.2015.2327.

16. Association of BDNF Val66Met polymorphism and brain BDNF levels with major depression and suicide / M.M. Youssef, M.D. Underwood, Y.-Y. Huang [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018. Vol. 21. No. 6. P. 528–538. DOI: 10.1093/ijnpp/pyy008.

17. Association of circulating BDNF levels with BDNF rs6265 polymorphism in schizophrenia / P.K. Kumar, P. Mitra, R. Ghosh [et al.] // *Behav. Brain Res.* 2020. No. 394. Article ID 112832. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112832.

18. Association of rs6265 and rs2030324 polymorphisms in brain-derived neurotrophic factor gene with Alzheimer's disease: a meta-analysis / Y. Lin, S. Cheng, Z. Xie, D. Zhang // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. No. 4. Article ID e94961. DOI: 10.1371/journal.pone.0094961.

19. BDNF rs6265 variant alters outcomes with levodopa in early-stage Parkinson's disease / D.L. Fischer, P. Auinger, J.L. Goudreau [et al.] // *Neurotherapeutics*. 2020. Vol. 17. No. 4. P. 1785–1795. DOI: 10.1007/s13311-020-00965-9.

20. BDNF Val66Met influences time to onset of levodopa induced dyskinesia in Parkinson's disease / T. Foltyni, B. Cheeran, C.H. Williams-Gray [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psy-*

chiatry. 2009. Vol. 80. No. 2. P. 141–144. DOI: 10.1136/jnnp.2008.154294.

21. BDNF Val66Met polymorphism and memory decline across the spectrum of Alzheimer's disease / Y.Y. Lim, S.M. Laws, S. Perin [et al.] // *Genes Brain Behav.* 2021. Vol. 20, No. 5. Article ID e12724. DOI: 10.1111/gbb.12724.

22. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) single nucleotide polymorphism as a master modifier of human pathophysiology / V.T. Nguyen, B. Hill, N. Sims [et al.] // *Neural. Regen. Res.* 2023. Vol. 18. No. 1. P. 102–106. DOI: 10.4103/1673-5374.343894.

23. Childhood trauma and emotion regulation: the moderator role of BDNF Val66Met / M.I. Bîlc, R. Vultur, A. Chiş [et al.] // *Neurosci. Lett.* 2018. Vol. 685. P. 7–11. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.07.018.

24. Ciliary neurotrophic factor null allele frequencies in schizophrenia, affective disorders, and Alzheimer's disease / J. Gelernter, C. Van Dyck, D.P. Van Kammen [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* 1997. Vol. 74. No. 5. P. 497–500.

25. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpici F. Neurotrophic Factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. No. 21. Article ID 7777. DOI: 10.3390/ijms21077777.

26. Does the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism modulate the effects of physical activity and exercise on cognition? / B. De Las Heras, L. Rodrigues, J. Cristini [et al.] // *Neuroscientist*. 2022. Vol. 28. No. 1. P. 69–86. DOI: 10.1177/1073858420975712.

27. Effect of a ciliary neurotrophic factor polymorphism on schizophrenia symptom improvement in an iloperidone clinical trial / C. Lavedan, S. Volpi, M.H. Polymeropoulos, C.D. Wolfgang // *Pharmacogenomics*. 2008. Vol. 9. No. 3. P. 289–301. DOI: 10.2217/14622416.9.3.289.

28. Effect of BDNF Val66Met on disease markers in dominantly inherited Alzheimer's disease / Y.Y. Lim, J. Hassenstab, A. Goate [et al.] // *Ann. Neurol.* 2018. Vol. 84. No. 3. P. 424–435. DOI: 10.1002/ana.25299.

29. Genetic markers as risk factors for the development of impulsive-compulsive behaviors in patients with Parkinson's disease receiving dopaminergic therapy / A. Fedosova, N. Titova, Z. Kokaeva [et al.] // *J. Pers. Med.* 2021. Vol. 11. No. 12. Article ID 1321. DOI: 10.3390/jpm11121321.

30. Genetic risk factors and markers for Alzheimer's disease and/or depression in the VITA study / E. Grünblatt, S. Zehetmayer, J. Bartl [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* 2009. Vol. 43. No. 3. P. 298–308. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.05.008.

31. Global, regional, and national burden and attributable risk factors of neurological disorders: The Global Burden of Disease study 1990–2019 / C. Ding, Y. Wu, X. Chen [et al.] // *Front. Public Health*. 2022. No. 10. Article ID 952161. DOI: 10.3389/fpubh.2022.952161.

32. Investigation of CNTF, COMT, DDR1, DISC1, DRD2, DRD3, and DTNBP1 candidate genes in schizophrenia: results from the Hungarian SCHIZOBANK Consortium / J. Benkovits, S. Magyarosi, A.J. Pulay [et al.] // *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2016. Vol. 18. No. 4. P. 181–187. (In Hungarian).

33. Kheirollahi M., Kazemi E., Ashouri S. Brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism and risk of schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2016. Vol. 36. No. 1. P. 1–10. DOI: 10.1007/s10571-015-0229-z.

34. Lin P.-Y., Tsai G. Meta-analyses of the association between genetic polymorphisms of neurotrophic factors and schizophrenia // *Schizophr.*

Res. 2004. Vol. 71. No. 2–3. P. 353–360. DOI: 10.1016/j.schres.2004.03.018.

35. No association between brain-derived neurotrophic factor G196A polymorphism and clinical features of Parkinson's disease / M. Svetel, T. Pekmezovic, V. Markovic [et al.] // Eur. Neurol. 2013. Vol. 70. No. 5–6. P. 257–262. DOI: 10.1159/000352033.

36. No association between the CNTF null mutation and schizophrenia or personality / J. Nishiyama, M. Tochigi, S. Itoh [et al.] // Psychiatr. Genet. 2006. Vol. 16. No. 5. P. 217–219. DOI: 10.1097/01.ygp.0000242189.05656.9d.

37. Notaras M., Van den Buuse M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): novel insights into regulation and genetic variation // Neurosci-

entist. 2019. Vol. 25. No. 5. P. 434–454. DOI: 10.1177/1073858418810142.

38. Pierce R.C., Bari A.A. The role of neurotrophic factors in psychostimulant-induced behavioral and neuronal plasticity // Rev. Neurosci. 2001. Vol. 12. No. 2. P. 95–110. DOI: 10.1515/revneuro.2001.12.2.95.

39. Schizophrenic psychoses and the CNTF null mutation / Y. Tanaka, H. Ujike, Y. Fujiwara [et al.] // Neuroreport. 1998. Vol. 9. No. 6. P. 981–983. DOI: 10.1097/00001756-199804200-00005.

40. Suicide attempt, clinical correlates, and BDNF Val66Met polymorphism in chronic patients with schizophrenia / H. Xia, G. Zhang, X. Du [et al.] // Neuropsychology. 2018. Vol. 32. No. 2. P. 199–205. DOI: 10.1037/neu0000383.

41. The role of brain derived neurotrophic factor in central nervous system / Y. Li, F. Li, D. Qin [et al.] // Front. Aging. Neurosci. 2022. No. 14. Article ID 986443. DOI: 10.3389/fnagi.2022.986443.

42. The roles of ciliary neurotrophic factor – from neuronutrition to energy metabolism / H. Guo, P. Chen, R. Luo [et al.] // Protein Pept. Lett. 2022. Vol. 29. No. 10. P. 815–828. DOI: 10.2174/0929866529666220905105800.

43. Val66Met functional polymorphism and serum protein level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in acute episode of schizophrenia and depression / M. Skibinska, A. Groszewska, P. Kapelski [et al.] // Pharmacol. Rep. 2018. Vol. 70. No. 1. P. 55–59. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.08.002.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

И.В. Кононова, Л.А. Малышева

ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА У ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.26

УДК 616-005

Обзор научных статей, освещающих результаты исследований особенностей болезней системы кровообращения (БСК) и параметров тела человека среди жителей Якутии, подтверждает наличие научно-исследовательского задела для изучения ассоциации региональных особенностей БСК с компонентным составом тела, определенного биоимпедансным анализом. Актуальность продолжения изучения региональных особенностей БСК подтверждается данными Росстата, указывающими на преобладание показателя смертности от БСК населения трудоспособного возраста в Якутии над общероссийским показателем.

Ключевые слова: Север, Арктика, Сибирь, метаболический синдром.

The scientific review highlights the results of studies of the features of the circulatory system diseases (CSD) and human body parameters among the inhabitants of Yakutia and confirms the presence of a research backlog for studying the association of CSD regional characteristics with the body composition, determined by bioimpedance analysis. The relevance of continuing to study the regional characteristics of CSD is confirmed by the data of Rosstat, indicating the predominance of working-age population CSD mortality in Yakutia over the national indicator.

Keywords: North, Arctic, Siberia, metabolic syndrome.

Введение. Болезни системы кровообращения (БСК) в структуре общей смертности населения России занимают доминирующее положение. Кроме того, в последние десятилетия отмечается их «омоложение» [14]. БСК также являются ведущей причиной смерти во всем мире [50]. Уровни смертности от БСК в России имеют существенную региональную вариативность [27].

Результаты российских и зарубежных исследований демонстрируют сильную связь факторов риска БСК и

их особенностей с показателями антропометрии и компонентного состава тела [5,23,40]. Простым и полезным диагностическим инструментом для оценки компонентного состава тела человека стал биоимпедансный анализ. В биоимпедансном анализе для оценки развития тощей (нежировой) массы, общего жира и висцерального жира тела используется разница в значениях электрического сопротивления между жировым и тощим компонентами [46].

В Якутии региональные особенности БСК изучаются в течение достаточно длительного времени [37]. Медицинские антропометрические исследования в Якутии имеют тоже продолжительную историю [1]. Однако биоимпедансный анализ для оценки компонентного состава тела у жителей Якутии используется исследователями

сравнительно недавно [11]. Научные работы, посвященные изучению среди населения Якутии связи особенностей БСК с компонентным составом тела, используя биоимпедансный анализ, отсутствуют.

Поэтому целью этой обзорной статьи явилось обоснование наличия научно-исследовательского задела для изучения ассоциации особенностей БСК с параметрами компонентного состава тела, определенного биоимпедансным анализом, среди жителей Якутии. Было решено осветить смертность от БСК в Якутии по сравнению с общероссийской для подтверждения актуальности продолжения региональных исследований БСК, и, собственно, обозначить существующие исследования об особенностях БСК и антропометрических параметров среди жителей Якутии.

КОНОНОВА Ирина Васильевна – к.м.н., в.н.с. ЯНЦ КМП, irinakon.07@mail.ru, SPIN-код: 3282-7170, ORCID: 0000-0002-9243-6623; **МАЛЫШЕВА Лариса Афанасьевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.