

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.05.15-21>

Исследование аллельного варианта rs6265 гена *BDNF* у пациентов с вибрационной болезнью

Бодиенкова Г.М., Щепина М.О.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»
665827, г. Ангарск, микрорайон 12 А, д. 3

Введение. Одним из информативных молекулярно-генетических маркеров является полиморфизм rs6265 гена *BDNF*, который связан с широким спектром неврологических расстройств. Однако к настоящему времени отсутствуют сведения, касающиеся роли указанного полиморфизма в патогенезе вибрационной болезни (ВБ).

Цель: оценка частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса rs6265 гена *BDNF* у пациентов с ВБ, их распределения в группах пациентов в зависимости от вида воздействующей вибрации и сопоставление с данными ассоциативных исследований других авторов.

Методы. В исследование включены 140 мужчин с ВБ (83 пациента с ВБ, сформировавшейся от комбинированного воздействия общей и локальной вибрации, 57 – от воздействия локальной вибрации) и 40 мужчин – группа сравнения. Типирование полиморфного локуса rs6265 гена *BDNF* осуществляли методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США).

Результаты. Впервые определены частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs6265 гена *BDNF* у пациентов с ВБ, которые статистически значимо не отличались от аналогичных в группе сравнения, у жителей европейской части России, Сибирского федерального округа, русских, проживающих в г. Томске и Томской области, в Северо-Западном, Южном и Северо-Кавказском федеральных округах. Не выявлены и отличительные особенности у пациентов с ВБ в зависимости от ответа на воздействие различных видов вибрации. При этом зарегистрированы различия частоты носительства минорного аллеля в исследуемой выборке и других этнических популяциях, характеризующиеся более высокой частотой встречаемости аллеля А в восточноазиатской, южноазиатской популяциях и снижением его в Африканской популяции.

Заключение. Полученные результаты могут быть использованы для проведения ассоциативных исследований, в частности с клиническими проявлениями болезни, с концентрацией *BDNF* в сыворотке крови.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, SNP, ген *BDNF*, комбинированное воздействие общей и локальной вибрации, локальная вибрация.

Для цитирования: Бодиенкова Г.М., Щепина М.О. Исследование аллельного варианта rs6265 гена *BDNF* у пациентов с вибрационной болезнью. *Медицинская генетика* 2024; 23(5): 15-21.

Автор для корреспонденции: Бодиенкова Галина Михайловна; e-mail: immun11@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена за счет финансовых средств, выделенных в рамках Государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 12.05.2024

Analysis of the rs6265 polymorphism of the *BDNF* gene distribution in patients with vibration disease

Bodienkova G.M., Shchepina M.O.

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research
3, microdistrict (microrraion) 12a, Angarsk, 665827, Russian Federation

Background. The rs6265 polymorphism of the *BDNF* gene is one of the informative molecular genetic markers, which is associated with a wide range of neurological disorders. However, there is no recent information concerning the role of this polymorphism in the pathogenesis of vibration disease (VD).

Aim: to estimate the assessment of the *BDNF* gene rs6265 alleles and genotypes frequencies in patients with VD, their distribution in groups of patients depending on the type of vibration exposure and comparison with data from association studies of other authors.

Methods. The study included 140 men with VB (83 patients with VB formed from combined effect of general and local vibration, 57 – from local vibration) and 40 men – the comparison group. The polymorphic locus rs6265 of the *BDNF* gene was typed by polymerase chain reaction with real-time detection of the results on a CFX96 (Bio-Rad, USA).

Results. The frequencies of genotypes and alleles of the polymorphic locus rs6265 of the *BDNF* gene in patients with VB were determined for the first time. As for statistics, it did not differ significantly from those in the comparison group as well as in the groups of residents

of the European part of Russia, Siberian Federal District, Russians living in Tomsk and Tomsk Region, in the Northwestern, Southern and North Caucasian Federal Districts. No distinctive features in patients with VB depending on different types of vibration were revealed. At the same time, differences in the frequency of carrying the minor allele in the study sample and other ethnic populations were registered, that is characterized by a higher frequency of minor allele in the East Asian and South Asian populations and its decrease in the African population.

Conclusion. The obtained results are important and can be used for studies both with clinical manifestations of the disease and with serum BDNF concentration.

Keywords: vibration disease; SNP; *BDNF* gene; combined effect of general and local vibration; local vibration.

For citation: Bodienkova G.M., Shchepina M.O. Analysis of the *rs6265* polymorphism of the *BDNF* gene distribution in patients with vibration disease. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(5): 15-21. (In Russ.)

Corresponding author: Galina M. Bodienkova; **e-mail:** immun11@yandex.ru

Funding. The work was carried out according to the State order for the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 12.05.2024

Введение

В настоящее время известно, что риск развития вибрационной болезни (ВБ) зависит не только от интенсивности воздействия производственных факторов, но и от индивидуальной реактивности организма работающих, которая определяется наследственностью, конституцией, возрастом, полом, средовыми факторами [1]. Производственная вибрация в настоящее время рассматривается как физический стрессирующий фактор [2]. ВБ характеризуется преимущественно поражением нервной системы, в которой регистрируются демиелинизирующие изменения периферических нервов верхних и нижних конечностей. Реакция организма на различные стрессорные стимулы, сопровождается изменением продукции нейротрофинов, наиболее изученным из которых является нейротрофический фактор головного мозга (BDNF). Указанный нейротрофин широко исследуется в контексте нейродегенеративных заболеваний. Полиморфизм *rs6265* гена *BDNF* является одним из информативных молекулярно-генетических маркеров и связан с избирательным снижением уровня мРНК и белка BDNF в определенных областях головного мозга [3]. В настоящее время доказаны ассоциации полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* с широким спектром заболеваний [4]. Однако к настоящему времени не уделено должного внимания роли указанного полиморфизма в патогенезе профессионально-обусловленных болезней. Имеются немногочисленные свидетельства, что у рабочих, подвергавшихся воздействию вибрации, шума и других экстремальных факторов, преобладают GA и AA генотипы полиморфизма *rs6265* гена *BDNF*, ассоциированные со снижением нервно-психической устойчивости и профессиональной надежности [5].

В исследовании Li с соавт. также показано, что болезни опорно-двигательного аппарата и полиморфизм *rs6265* гена *BDNF* напрямую связаны с расстройствами психики у шахтеров и влияют на частоту их развития [6]. Анализ ассоциаций генетических маркеров с профессиональными заболеваниями, их клиническими проявлениями позволяет выявлять группы лиц повышенного риска среди работающих и становится актуальной задачей для медицины труда.

Цель исследования: оценка частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs6265* гена *BDNF* у пациентов с ВБ, их распределения в группах пациентов в зависимости от вида воздействующей вибрации и сопоставление с данными ассоциативных исследований других авторов.

Методы

В исследование включены 140 мужчин с ВБ в возрасте $49,74 \pm 0,59$ лет со средним стажем работы в условиях воздействия вибрации $23,86 \pm 0,64$ года, в том числе 83 пациента с ВБ, сформировавшейся при комбинированном воздействии общей и локальной вибрации, и 57 — от воздействия локальной вибрации. Все обследованные подписали информированное согласие и находились на обследовании и лечении в клинике института в 2023 гг. Критериями включения в группу являлись наличие установленного во время работы диагноза ВБ, отсутствие коморбидной патологии. Диагноз ВБ установлен врачами клиники института на основании классификационных критериев болезней и состояний МКБ 10-го пересмотра. Группу сравнения составили 40 мужчин (средний возраст $53,15 \pm 1,87$ лет),

которые не контактировали с вредными производственными факторами и по данным комплексного обследования признаны условно здоровыми. В исследовании принимали участие русские, проживающие на территории Иркутской области. Данные об этнической принадлежности получали с помощью специально разработанной анкеты.

Материалом для молекулярно-генетического исследования служила ДНК, выделенная из цельной крови. Забор крови осуществляли из локтевой вены натощак в вакуумные пробирки с антикоагулянтом КЗ-ЭДТА (Becton Dickinson, США) по стандартной процедуре. После центрифугирования и удаления плазмы ее аликвотировали и хранили при 70° С. Экстракцию ДНК выполняли с использованием набора реагентов «ДНК-Экстрен-1» (кат. № EX-509-100, ООО «Синтол», Россия) согласно методике производителя. Типирование полиморфного локуса rs6265 гена *BDNF* осуществляли методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). Для определения генотипов использовали тест-систему (кат. № NP-623-100) производства ООО «Синтол» (Россия).

Статистический анализ результатов осуществляли в программе Statistica 10.0 (StatSoft, США). Наблюдаемую частоту генотипов проверяли на соответствие генетическому равновесию Харди-Вайнберга. Значимость различий в распределении частот генотипов и аллелей оценивали с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса и точного критерия Фишера (df=1). При $p < 0,05$ различия между выборками

считали статистически значимыми. Степень ассоциации генотипа с заболеванием определяли по величине отношения шансов (OR) с учетом 95% доверительного интервала (95% CI).

Обследование пациентов проходило в соответствии с этическим стандартом Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ №200н от 01.04.2016 г., с информированного согласия пациентов и по заключению местного этического комитета (протокол № 5 от 21.03.2023 г.).

Результаты

В результате молекулярно-генетического исследования у пациентов с ВБ обнаружены все искомые варианты в гомо- и гетерозиготном состоянии. Распределение частот генотипов полиморфизма rs6265 гена *BDNF* у пациентов с ВБ и в группе сравнения соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,32$; $p=0,570$ и $\chi^2=1,34$; $p=0,250$ соответственно). Более частое носительство генотипов GG и аллелей G зарегистрировано как у лиц с ВБ, так и лиц группы сравнения (табл. 1). Сравнительный анализ частоты носительства генотипов и аллелей полиморфного локуса rs6265 гена *BDNF* не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми группами. Генотип AA обнаружен в 1,4% случаев при ВБ и не встречался в группе

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs6265 гена *BDNF* у пациентов с ВБ

Table 1. Genotypes and alleles frequencies of rs6265 polymorphism of the *BDNF* gene in patients with vibration disease

Ген (полиморфный локус)	Генотип / аллель	Пациенты с ВБ (n=140)		Группа сравнения (n=40)		p	OR [95% CI]
		абс.	доля	абс.	доля		
<i>BDNF</i> (rs6265)	GG	99	0,707	25	0,625	0,212	1,45[0,69–3,03]
	GA	39	0,279	15	0,375	0,164	0,64[0,33–1,44]
	AA	2	0,014	0	0	0,604	1,46[0,07–31,08]
	G	237	0,846	65	0,812	0,284	1,27[0,66–2,43]
	A	43	0,154	15	0,188		0,79[0,41–1,50]

Примечание. Здесь и в табл. 2 приведены абсолютные значения (абс.), относительная частота (доли), значения отношения шансов (OR), 95% доверительный интервал (95% CI), значения уровня статистической значимости различий (p) между группами по точному критерию Фишера (df=1, $p < 0,05$).

Note. Here and in the table. 2 shows the absolute values (abs.), relative frequency (proportions), odds ratio (OR), 95% confidence interval (95% CI), values of the level of statistical significance of differences (p) between groups according to Fisher's exact test (df = 1, $p < 0.05$).

сравнения. Минорный аллель А наблюдается с частотой 15,4% у пациентов с ВБ и в 18,8% случаев в группе сравнения ($p=0,284$).

Учитывая ранее выполненные исследования, свидетельствующие о различиях в выраженности нейрофизиологических показателей [7], а также статистически значимо более высоких концентрациях BDNF в сыворотке крови у пациентов с ВБ, сформировавшейся при комбинированном воздействии общей и локальной вибрации (157,70 (95,50–383,40) пг/мл), чем у лиц с ВБ, обусловленной, воздействием локальной вибрации (948,50 (223,10–9786,60) пг/мл; $p=0,003$), нами предпринята попытка проанализировать частоту генотипов и аллелей полиморфного варианта *rs6265* гена *BDNF* у обследуемых в зависимости от вида воздействующей вибрации (табл. 2).

В результате сравнительной оценки также не выявлено отклонений от равновесия Харди-Вайнберга как у пациентов с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации ($\chi^2=0,00$; $p=1,000$), так и при ВБ, сформировавшейся от комбинированного воздействия общей и локальной вибрации ($\chi^2=2,24$; $p=0,130$). Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* в обеих сравниваемых группах также статистически значимо не различалось.

На следующем этапе представляло определенный интерес сопоставить полученные результаты по частотному распределению аллелей полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* с аналогичными данными, полученными другими авторами в различных популяциях (табл. 3).

В результате сравнительного анализа не обнаружены статистически значимые различия при сопоставлении с Европейской популяцией ($p=0,117$) [8], населением европейской части России ($p=0,617$) [9], жителями европейского происхождения Сибирского федерального округа ($p=0,956$) [10], популяцией русских, проживающих в г. Томске и Томской области ($p=0,989$) [11], в Северо-Западном, Южном и Северо-Кавказском федеральных округах ($p=0,992$) [12]. Разноречивые сведения приводятся для жителей г. Москвы. В одном случае при сопоставлении частоты встречаемости аллелей у лиц с ВБ и у русских, проживающих в г. Москва [13] статистически значимых различий не обнаружено ($p=0,957$). При сопоставлении с данными других исследователей [14] выявлено более высокая ($p=0,001$) частота аллеля А у жителей г. Москвы. Вместе с тем установлена более высокая частота аллеля А в восточноазиатской ($p=0,000$), южноазиатской популяциях ($p=0,039$) и выраженное снижение частоты этого аллеля в африканской ($p=0,000$) популяции [8]. При сопоставлении с латиноамериканской популяцией статистически значимых различий в распределении аллелей не обнаружено ($p=0,878$) [8].

Обсуждение

Известно, что производственная вибрация может вызывать изменения экспрессии генов, проявлять фенотипы, связанные с нарушением регуляции нейротрофинов, которые являются информативными показателями неврологических расстройств, в том числе при

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* у пациентов с ВБ, сформировавшейся при воздействии разных видов вибрации

Table 2. Genotypes and alleles frequencies of the *rs6265* polymorphism of the *BDNF* gene in patients with vibration disease formed by different types of vibration

Ген (полиморфный локус)	Генотип / аллель	Пациенты с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации (n=83)		Пациенты с ВБ, обусловленной комбинированным воздействием общей и локальной вибрации (n=57)		p	OR [95% CI]
		абс.	доля	абс.	доля		
<i>BDNF (rs6265)</i>	GG	60	0,723	39	0,684	0,379	1,20 [0,58–2,52]
	GA	23	0,277	16	0,281	0,556	0,98 [0,46–2,08]
	AA	0	0	2	0,035	0,164	0,13 [0,01–2,82]
	G	143	0,861	94	0,825	0,250	1,32 [0,69–2,54]
	A	23	0,139	20	0,175		0,76 [0,39–1,45]

ВБ. В настоящее время имеются данные о вовлеченности нейротрофических факторов и полиморфизма их генов в патофизиологию нейродегенеративных заболеваний [4]. Значительное количество информации посвящено полиморфным вариантам гена *BDNF*, концентрации этого нейротрофина и их влиянии на развитие и течение неврологических расстройств. Однако имеющаяся на сегодняшний день информация противоречива. В то же время практически отсутствуют сведения об ассоциации полиморфизмов гена *BDNF* с клиническим фенотипом ВБ и ответом на воздействие различных видов вибрации, изменяющих течение болезни. В нашем исследовании при анализе частоты носительства генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs6265* гена *BDNF* у пациентов с ВБ и лиц группы сравнения не зарегистрировано значимых различий. Частота распределения генотипов составила GG – 70,7%, GA – 27,9%, AA – 1,4% и аллелей G – 84,6%, A – 15,4%. К настоящему времени в литературе имеются противоречивые сведения, касающиеся взаи-

мосвязи исследуемого полиморфизма с заболеванием. Рядом авторов не обнаружено ассоциаций с развитием заболевания, но имеются свидетельства о его связи с клиническими проявлениями болезни. А именно, отсутствует ассоциативная зависимость полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* с болезнью Паркинсона по результатам полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) [15], болезнью Альцгеймера [16], инсультом [13]. В то же время имеются данные об установленных ассоциативных зависимостях между полиморфизмом гена *BDNF* (*rs6265*) и болезнями Паркинсона [17], Альцгеймера [18], шизофренией [9], рассеянным склерозом [19]. В наших исследованиях также не зарегистрировано статистически значимых различий в частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs6265* гена *BDNF* у пациентов с ВБ, сформировавшейся от комбинированного воздействия общей и локальной вибрации и у лиц с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации. Хотя у пациентов с ВБ, индуцированной комбинированным воздействи-

Таблица 3. Сравнение частот встречаемости аллелей полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* у пациентов с ВБ в обследованных популяциях

Table 3. Comparison of the allele frequencies of the *rs6265* polymorphism of the *BDNF* gene in patients with vibration disease in the studied populations

Обследованные группы	Ссылки	Частота аллелей, %		<i>p</i>
		G	A	
Пациенты с ВБ (n=140)	[Наше исследование]	84,64	15,36	
Европейская популяция (n=1266)	[8]	80,57	19,43	0,117
Жители европейской части России (n=748)	[9]	83,22	16,78	0,617
Жители Сибирского федерального округа европейского происхождения (n=194)	[10]	84,79	15,21	0,956
Жители г. Томска и Томской области (n=192)	[11]	84,37	15,63	0,989
Проживающие в Северо-Западном, Южном и Северо-Кавказском федеральных округах (n=38)	[12]	85,53	14,47	0,992
Жители г. Москвы (n=135)	[13]	84,44	15,56	0,957
Жители г. Москвы (n=204)	[14]	73,53	26,47	0,001
Восточноазиатская популяция (n=1170)	[8]	50,09	49,91	0,000
Южноазиатская популяция (n=1202)	[8]	79,20	20,80	0,039
Латиноамериканская популяция (n=1572)	[8]	85,18	14,82	0,878
Африканская популяция (n=1786)	[8]	99,16	0,84	0,000

Примечание. В табл. 3 приведены относительная частота (проценты), значения уровня статистической значимости различий (*p*) между группами по критерию χ^2 с поправкой Йетса. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия при $p<0,05$, $df=1$.
Note. In table Table 3 shows the relative frequency (percentage), the level of statistical significance of differences (*p*) between groups according to the χ^2 test with Yates' correction. Statistically significant differences at $p<0.05$, $df=1$ are highlighted in bold.

ем общей и локальной вибрации, концентрации BDNF в сыворотке крови статистически значимо выше, чем у лиц с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации. Более значимы у первых и изменения в состоянии нейронов центральных проводящих структур, которые заключались в более выраженных функциональных изменениях на уровне шейного отдела спинного мозга и соматосенсорной коры [7]. Это может быть обусловлено тем, что роль полиморфизмов неодинакова при сочетанном влиянии нескольких генов, под влиянием внешних факторов, а также в различных этнических популяциях. Это подчеркивает важность исследований полиморфизма rs6265 гена *BDNF* в разных этнотерриториальных группах населения. Что касается сравнительного анализа встречаемости аллеля А полиморфного локуса rs6265 гена *BDNF* в других популяциях (по данным литературы), то выявлены статистически значимые различия, характеризующиеся более высокой частотой аллеля А в восточноазиатской, южноазиатской популяциях и более низкой в африканской популяции. Полученные данные подтверждают и дополняют исследования Petryshen с соавт., в которых аллель А полиморфизма rs6265 гена *BDNF* встречался с частотой 0 – 72% в разных популяциях и практически отсутствовал в популяциях африканцев и некоторых коренных народов Америки [20].

Полученные результаты будут использованы в дальнейшем для проведения ассоциативных исследований, в частности с клиническими проявлениями болезни, с концентрацией BDNF в сыворотке крови.

Литература

1. Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Максимов В.Н., Несина И.А. Концепция индивидуального риска в формировании и особенностях течения вибрационной болезни. Медицина в Кузбассе 2020; 19(1): 35-41. doi: 10.24411/2687-0053-2020-10006
2. Лахман О.Л., Колесов В.Г., Панков В.А. и др. Вибрационная болезнь от воздействия локальной вибрации у горнорабочих в условиях Сибири и Севера. Иркутск: НЦ PBX ВСНЦ СО РАМН; 2008.
3. Szarowicz C.A., Steece-Collier K., Caulfield M.E. New frontiers in neurodegeneration and regeneration associated with brain-derived neurotrophic factor and the rs6265 single nucleotide polymorphism. Int. J. Mol. Sci. 2022;23(14):8011. doi: 10.3390/ijms23148011
4. Nguyen V.T., Hill B., Sims N., et al. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) single nucleotide M polymorphism as a master modifier of human pathophysiology. Neural. Regen. Res. 2023;18(1):102-6. doi: 10.4103/1673-5374.343894
5. Кутелев Г.Г., Криворучко А.Б., Трандина А.Е., и др. Разработка методики идентификации полиморфизма rs6265 в гене нейротрофического фактора мозга человека. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021;23(4):63-70. doi: 10.17816/brm-ma80926
6. Li X., Jiang T., Sun X., et al. The relationship between occupational stress, musculoskeletal disorders and the mental health of coal miners: the interaction between BDNF gene, TPH2 gene polymorphism and the environment. J. Psychiatr. Res. 2021;135:76-85. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.061
7. Васильева Л.С., Русанова Д.В., Сливнищина Н.В., Лахман О.Л. Особенности поражения нервной системы, выявляемые при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов у пациентов с вибрационной болезнью. Гигиена и санитария. 2020;99(10):1073-8. doi: 10.47470/0016-9900-2020-99-10-1073-1078
8. База данных NCBI SNP. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs6265> (Дата обращения 18 марта 2024).
9. Morozova A., Ushakova V., Pavlova O., et al. BDNF, DRD4, and HTR2A gene allele frequency distribution and association with mental illnesses in the European Part of Russia. Genes. 2024;15(2): 240. doi: 10.3390/genes15020240
10. Панина Ю.С., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., и др. Ассоциация носительства полиморфизмов rs1143634 и rs16944 гена IL1B и rs6265 гена BDNF с височной эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):46-51. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-46-51
11. Никитина М.А., Брагина Е.Ю., Назаренко М.С., и др. Связь полиморфизма rs6265 гена BDNF с уровнем сывороточного нейротрофического фактора у пациентов с болезнью Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024;124(1):114-20. doi: 10.17116/jnevro202412401114
12. Кутелев Г.Г., Малышкин С.С., Криворучко А.Б., и др. Характеристика генетических полиморфизмов, связанных с нейрофизиологическими процессами, и анализ распределения частоты их встречаемости в российской популяции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(6):122-7. doi: 10.17116/jnevro2022122061122
13. Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Валяева В.Н., и др. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного и углеводного обменов, сосудистого воспаления и нейротрансмиттерных систем с развитием первого ишемического инсульта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):27-33. doi: 10.15829/1728-8800-2017-5-27-33
14. Кокаева З.Г., Кочеткова Т.О., Афончикова Е.В., и др. Исследование полиморфизма гена нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) у жителей Москвы. Генетика. 2013;49(12):1432-35. doi: 10.7868/S0016675813120047
15. Sollis E., Mosaku A., Abid A., et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource. Nucleic Acids Res. 2023;51:D977-D985. doi: 10.1093/nar/gkac1010
16. Ji H., Dai D., Wang Y., et al. 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. Exp. Ther. Med. 2015;9(5):1831-40. doi: 10.3892/etm.2015.2327
17. Fischer D.L., Auinger P., Goudreau J.L., et al. BDNF rs6265 variant alters outcomes with levodopa in early-stage Parkinson's disease. Neurotherapeutics. 2020;17(4):1785-95. doi: 10.1007/s13311-020-00965-9
18. Lim Y.Y., Hassenstab J., Goate A., et al. Effect of BDNF Val66Met on disease markers in dominantly inherited Alzheimer's disease. Ann. Neurol. 2018;84(3):424-35. doi: 10.1002/ana.25299
19. Титова М.А., Алифиров В.М., Каменских Е.М., и др. Полиморфизм RS6265 гена BDNF в популяции больных рассеянным склерозом Томской области. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(5):160-4. doi: 10.17116/jnevro2023123051160
20. Petryshen T.L., Sabeti P.C., Aldinger K.A., et al. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. Mol. Psychiatry. 2010;15(8):810-5. doi: 10.1038/mp.2009.24

References

- Smirnova E.L., Poteryaeva E.L., Maksimov V.N., Nesina I.A. Kontseptsiya individual'nogo riska v formirovani i osobennostyakh tekheniya vibratsionnoy bolezni [The concept of individual risk in the formation and features of the course of vibration disease]. *Meditsina v Kuzbasse* [Medicine in Kuzbass]. 2020;19(1):35-41 (In Russ.). doi: 10.24411/2687-0053-2020-10006
- Lahman O.L., Kolesov V.G., Pankov V.A., et al. Vibratsionnaya bolezni' ot vozdeystviya lokal'noj vibratsii u gornorabochih v usloviyah Sibiri i Severa [Hand-arm vibration syndrome in miners of Siberia and the North]. Irkutsk: Scientific center of reconstructive and reconstructive surgery of the East Siberian scientific center of the Siberian branch of the Russian Academy of medical Sciences; 2008 (In Russ.).
- Szarowicz C.A., Steece-Collier K., Caulfield M.E. New frontiers in neurodegeneration and regeneration associated with brain-derived neurotrophic factor and the rs6265 single nucleotide polymorphism. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(14):8011. doi: 10.3390/ijms23148011
- Nguyen V.T., Hill B., Sims N., et al. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) single nucleotide polymorphism as a master modifier of human pathophysiology. *Neural. Regen. Res.* 2023;18(1):102-6. doi: 10.4103/1673-5374.343894
- Kutelev G.G., Krivoruchko A.B., Trandina A.E., et al. Razrabotka metodiki identifikatsii polimorfizma rs6265 v gene neyrotroficheskogo faktora mozga cheloveka [Development of a method for the identification of rs6265 polymorphism in the human brain neurotrophic factor gene]. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2021;23(4):63-70 (In Russ.). doi: 10.17816/brmma80926
- Li X., Jiang T., Sun X., et al. The relationship between occupational stress, musculoskeletal disorders and the mental health of coal miners: the interaction between BDNF gene, TPH2 gene polymorphism and the environment. *J. Psychiatr. Res.* 2021;135:76-85. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.061
- Vasileva L.S., Rusanova D.V., Slivnitsyna N.V., Lakhman O.L. Osobennosti porazheniya nervnoy sistemy, vyyavlyayemye pri registratsii somatosensornykh vyzvannykh potentsialov u patsiyentov s vibratsionnoy boleznyu [Features of the nervous system damage in the registration of somatosensory-evoked potentials in patients with vibration disease]. *Gigiena i Sanitariya* [Hygiene and Sanitation]. 2020;99(10):1073-8 (In Russ.). doi: 10.47470/0016-9900-2020-99-10-1073-1078
- NCBI SNP database. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs6265> (Accessed 18th March 2024).
- Morozova A., Ushakova V., Pavlova O., et al. BDNF, DRD4, and HTR2A gene allele frequency distribution and association with mental illnesses in the European Part of Russia. *Genes*. 2024;15(2):240. doi: 10.3390/genes15020240
- Panina Yu.S., Dmitrenko D.V., Shnaider N.A., et al. Assotsiatsiya nositel'stva polimorfizmov rs1143634 i rs16944 gena IL1B i rs6265 gena BDNF s visochnoy epilepsiyey [Association of the carriage of IL-1B rs1143634 and rs16944 polymorphisms and BDNF rs6265 polymorphism with temporal lobe epilepsy]. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* [Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics]. 2019;11(2):46-51 (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-46-51
- Nikitina M.A., Bragina E.Yu., Nazarenko M.S., et al. Svyaz' polimorfizma rs6265 gena BDNF s urovnem syvorotochnogo neyrotroficheskogo faktora u patsiyentov s boleznyu Parkinsona [The relationship between the rs6265 polymorphism of the BDNF gene and the level of serum neurotrophic factor in patients with Parkinson's disease]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2024;124(1):114-20 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202412401114
- Kutelev G.G., Malyshekin S.S., Krivoruchko A.B., et al. Svyaz' polimorfizma rs6265 gena BDNF s urovnem syvorotochnogo neyrotroficheskogo faktora u patsiyentov s boleznyu Parkinsona [Characterization of genetic polymorphisms associated with neurophysiological processes and analysis of their allele frequency distribution in the Russian population]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2022;122(6):122-7 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2022122061122
- Shishkova V.N., Remennik A.Yu., Valyaeva V.N., et al. Izucheniye assotsiatsiy polimorfnykh variantov genov lipidnogo i uglevodnogo obmenov, sosudistogo vospaleniya i neyrottransmitternykh sistem s razvitiyem pervogo ishemicheskogo insulta [Assessment of the polymorphic genes variants of the lipid and carbohydrate metabolism, vascular inflammation and neurotransmitter system in the first ischemic stroke]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2017;16(5):27-33 (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2017-5-27-33
- Kokaeva Z.G., Kochetkova T.O., Afonchikova E.V., et al. Brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) polymorphism among Moscow citizens. *Russian Journal of Genetics*. 2013;49(12):1250-1253. doi: 10.1134/S1022795413120041
- Sollis E., Mosaku A., Abid A., et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource. *Nucleic Acids Res.* 2023;51:D977-D985. doi: 10.1093/nar/gkac1010
- Ji H., Dai D., Wang Y., et al. 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. *Exp. Ther. Med.* 2015;9(5):1831-40. doi: 10.3892/etm.2015.2327
- Fischer D.L., Auinger P., Goudreau J.L., et al. BDNF rs6265 variant alters outcomes with levodopa in early-stage Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1785-95. doi: 10.1007/s13311-020-00965-9
- Lim Y.Y., Hassenstab J., Goate A., et al. Effect of BDNF Val66Met on disease markers in dominantly inherited Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 2018;84(3):424-35. doi: 10.1002/ana.25299
- Titova M.A., Alifirova V.M., Kamenskikh E.M., et al. Polimorfizm RS6265 gena BDNF v populyatsii bol'nykh rasseyannym sklerozom Tomskoy oblasti [BDNF gene RS6265 polymorphism in patients with multiple sclerosis of Tomsk region]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2023;123(5):160-4 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123051160>
- Petryshen T.L., Sabeti P.C., Aldinger K.A., et al. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Mol. Psychiatry*. 2010;15(8):810-5. doi: 10.1038/mp.2009.24