



**FREQUENCY DISTRIBUTION OF ALLELES AND
GENOTYPES OF POLYMORPHISM RS7865618 GENE
CDKN2A IN PATIENTS WITH ARTERIOVENOUS
MALFORMATIONS**

Erkinova Sarafroz Aftondilovna

Majidova Yoqutxon Nabiyeвна

Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan,
Tashkent

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17648832>

ARTICLE INFO

Received: 10th November 2025

Accepted: 15th November 2025

Online: 19th November 2025

KEYWORDS

Arteriovenous malformations,
CDKN2A, rs7865618
polymorphism, Genetic
predisposition, Allelic and
genotypic frequencies,
Cerebrovascular pathology

ABSTRACT

This study analyzes the distribution of alleles and genotypes of the rs7865618 polymorphism in the CDKN2A gene in patients with cerebral arteriovenous malformations (AVMs), as well as assesses its potential role in the development of clinical phenotypes. Given the multifactorial- nature of AVMs and their significant clinical and genetic heterogeneity, the study included 154 respondents: 94 patients with confirmed AVMs and 60 controls. Genotyping was performed by isolating DNA from peripheral blood and subsequently amplifying fragments containing the polymorphism under study. The analysis revealed no statistically significant differences in the distribution of rs7865618 alleles and genotypes between the general group of patients with AVM and the control sample. The frequencies of the G allele and the G/G genotype did not demonstrate significant associations with the risk of hemorrhage or seizures. However, a trend toward an increased frequency of the unfavorable G allele was detected in the subgroup of patients with neurological deficits, which may indicate a potential impact of this variant on the severity of the clinical course of the disease. Although the differences identified did not reach statistical significance, the observed patterns are consistent with the biological role of the CDKN2A gene, which is responsible for the regulation of the cell cycle, apoptosis, and vascular wall remodeling. The findings highlight the need for further, larger-scale studies to clarify the contribution of rs7865618 to AVM pathogenesis, as well as its potential use as a genetic marker associated with variability in clinical manifestations. These results expand our



IF = 9.2

understanding of the molecular genetic mechanisms of cerebrovascular anomalies and may contribute to the development of personalized approaches to the diagnosis, prognosis, and management of patients with AVMs.

ЧАСТОТА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА RS7865618 ГЕНА CDKN2A У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИОВЕНОЗНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ

Эркинова Сарафроз Афтондиловна

Маджидова Якутхон Набиевна

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан,
Ташкент

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17648832>

ARTICLE INFO

Received: 10th November 2025

Accepted: 15th November 2025

Online: 19th November 2025

KEYWORDS

Артериовенозные
мальформации, CDKN2A,
Полиморфизм rs7865618,
Генетическая
предрасположенность,
Аллельные и генотипические
частоты,
Цереброваскулярная
патология

ABSTRACT

Настоящее исследование посвящено анализу распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs7865618 гена CDKN2A у пациентов с артериовенозными мальформациями (АВМ) головного мозга, а также оценке его возможной роли в формировании клинических фенотипов заболевания. Учитывая полиэтиологическую природу АВМ и их выраженную клинко-генетическую гетерогенность, обследование включало 154 респондента: 94 пациента с подтверждённой АВМ и 60 лиц контрольной группы. Генотипирование проводилось на основе выделения ДНК из периферической крови и последующей амплификации фрагментов, содержащих исследуемый полиморфизм.

Результаты анализа показали отсутствие статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов rs7865618 между общей группой пациентов с АВМ и контрольной выборкой. Частоты аллеля G и генотипа G/G не демонстрировали достоверных ассоциаций с риском кровоизлияния или приступов судорог. Однако была выявлена тенденция к повышенной частоте неблагоприятного аллеля G в подгруппе пациентов с неврологическим дефицитом, что может свидетельствовать о потенциальном влиянии данного варианта на тяжесть



клинического течения заболевания. Несмотря на то, что выявленные различия не достигли уровня статистической значимости, обнаруженные закономерности согласуются с биологической ролью гена CDKN2A, отвечающего за регуляцию клеточного цикла, апоптоза и ремоделирования сосудистой стенки.

Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейших, более масштабных исследований для уточнения вклада rs7865618 в патогенез АВМ, а также его возможного использования в качестве генетического маркера, ассоциированного с вариабельностью клинических проявлений. Результаты работы расширяют представления о молекулярно-генетических механизмах цереброваскулярных аномалий и могут способствовать совершенствованию персонализированных подходов к диагностике, прогнозированию и ведению пациентов с АВМ.

ARTERIOVENOZ MALFORMATSIYALARI BO'LGAN BEMORLARDA CDKN2A GENIDAGI RS7865618 POLIMORFIZMINING ALLELLARI VA GENOTIPLARINING TARQALISH CHASTOTASI

**Erkinova Sarafroz Aftondilovna
Majidova Yakutxon Nabiyevna**

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti, O'zbekiston Respublikasi, Toshkent

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17648832>

ARTICLE INFO

Received: 10th November 2025

Accepted: 15th November 2025

Online: 19th November 2025

KEYWORDS

Arteriovenoz malformatsiyalar,
CDKN2A, rs7865618
polimorfizmi, Genetik moyillik,
Allelik va genotipik chastotalar,
Serebrovaskulyar patologiya

ABSTRACT

Ushbu tadqiqot miya arteriovenoz malformatsiyalari (AVM) bo'lgan bemorlarda CDKN2A genidagi rs7865618 polimorfizmining allellari va genotiplarining tarqalishini tahlil qiladi, shuningdek, uning klinik fenotiplarning rivojlanishidagi potentsial rolini baholaydi. AVMLarning ko'p faktorli tabiati va ularning muhim klinik va genetik heterojenligini hisobga olgan holda, tadqiqotga 154 respondent kiritilgan: tasdiqlangan AVMLari bo'lgan 94 bemor va 60 nazorat guruhi. Genotiplash periferik qondan DNKni ajratib olish va keyinchalik o'rganilayotgan polimorfizmni o'z ichiga olgan fragmentlarni kuchaytirish orqali amalga oshirildi. Tahlil AVM bilan kasallangan bemorlarning umumiy guruhi va nazorat namunasi o'rtasida rs7865618



allellari va genotiplarining taqsimlanishida statistik jihatdan sezilarli farqlarni aniqlamadi. G alleli va G/G genotipining chastotasi qon ketish yoki tutqanoq xavfi bilan sezilarli bog'liqlikni ko'rsatmadi. Biroq, nevrologik nuqsonli bemorlarning kichik guruhida noqulay G allelining chastotasining ortishi tendentsiyasi aniqlandi, bu esa ushbu variantning kasallikning klinik kechishining og'irligiga potentsial ta'sirini ko'rsatishi mumkin. Aniqlangan farqlar statistik ahamiyatga ega bo'lmasa-da, kuzatilgan naqshlar hujayra siklini tartibga solish, apoptoz va qon tomir devorini qayta qurish uchun mas'ul bo'lgan CDKN2A genining biologik roliga mos keladi. Topilmalar rs7865618 ning AVM patogeneziga qo'shgan hissasini, shuningdek, klinik ko'rinishlarning o'zgaruvchanligi bilan bog'liq genetik marker sifatida foydalanish potentsialini aniqlash uchun qo'shimcha, kengroq miqyosli tadqiqotlar o'tkazish zarurligini ta'kidlaydi. Bu natijalar miya qon tomir anomaliyalarining molekulyar genetik mexanizmlari haqidagi tushunchamizni kengaytiradi va AVM bilan og'rigan bemorlarni tashxislash, prognoz qilish va davolashga shaxsiylashtirilgan yondashuvlarni ishlab chiqishga hissa qo'shishi mumkin.

Введение.

В последние годы на международном уровне наблюдается значительный прогресс в области геномных исследований, направленных на изучение молекулярных механизмов сложных мультифакторных заболеваний. Особое внимание уделяется выявлению генетических детерминант, определяющих индивидуальную предрасположенность к развитию артериовенозных мальформаций (АВМ) головного мозга. В современной научной практике для решения этих задач применяются различные подходы, включая метод генов-кандидатов и полногеномный анализ ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS). Использование GWAS позволило не только выявить ключевые генные локусы, вовлечённые в патогенез АВМ, но и оценить их взаимодействие с факторами внешней среды, что имеет принципиальное значение для понимания многоуровневых механизмов формирования сосудистых аномалий (1). Особое значение в этом направлении приобретает оценка факторов развития у пациентов с артериовенозными мальформациями (АВМ), определение степени и характера функциональных последствий в постинсультном состоянии, обоснование генетической предрасположенности к заболеванию, выявление клинико-



неврологических особенностей течения, внедрение современных подходов к лечению, оптимизация диагностики, разработка мер по профилактике неврологических осложнений, а также формирование эффективных программ реабилитации (2).

Материалы и методы.

В исследование были включены 154 человека, из которых основную группу составили 94 пациента с подтверждённым диагнозом артериовенозной мальформации (АВМ) головного мозга, а контрольную – 60 условно здоровых лиц без признаков цереброваскулярной патологии. Таким образом, доля основной группы составила 61,0% (95% ДИ: 52,9–68,8), а контрольной – 39,0% (95% ДИ: 31,2–47,1).

Учитывая мультифакторный характер АВМ и их высокую клиничко-генетическую гетерогенность, отбор пациентов в основную группу осуществлялся на основании нейровизуализационного подтверждения диагноза (МРТ, ЦАГ) и последующего клиничко-неврологического обследования. Контрольная группа была сопоставима по полу и возрасту, исключая влияние возрастных и половых факторов на анализ клиничко-генетических маркеров.

Генотипирование этих маркеров состояло из нескольких этапов:

1. Забор периферической крови.
2. Выделение молекулы ДНК из лимфоцитов.
3. Детекция и визуализация полиморфизмов путем проведения ПЦР;

При сравнительном анализе распределения частот аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs7865618 гена CDKN2A в различных подгруппах выявлена прямая зависимость между частотой встречаемости неблагоприятного аллеля G и тяжестью патологии.

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs7865618 гена CDKN2A между группой с клиническими синдромами и контролем

В ходе исследования было выявлено отсутствие статистически значимых различий в частоте распределения аллелей и генотипов полиморфизма у пациентов с артериовенозной мальформацией (АВМ) с кровоизлиянием по сравнению с контрольной группой. Частоты аллелей G и A в группе с кровоизлиянием составили 21,4% и 78,6% соответственно, тогда как в контрольной группе — 23,3% и 76,7% ($\chi^2 = 0,1$; $p = 0,93$). Распределение гомозиготного генотипа A/A и гетерозиготного G/A в группе пациентов с кровоизлиянием было 61,9% и 33,3%, соответственно, при этом в контрольной группе данные показатели составили 61,7% и 30,0%. Частота гетерозиготного генотипа G/A не различалась статистически значимо между исследуемыми группами (33,3% против 30,0%; $\chi^2 = 0,1$; $p = 0,80$). Мутантный генотип G/G rs7865618 гена CDKN2A встречался чаще в контрольной группе, чем в группе с кровоизлиянием (8,3% против 4,8%, соответственно $\chi^2=0,3$; $p=0,66$).

В группе с приступами судорог и в контрольной группе, аллель G встречался одинаково, и его частота составила 22,5% против 23,3%, аллель A встречалась

также одинаково в подгруппах – 77,5% против 76,7%, соответственно. Дикий генотип A/A чаще встречался в группе пациентов с приступами судорог по отношению к контрольной группе 65,0% и 61,7% ($\chi^2=0,1$; $p=0,78$). Гетерозиготный генотип G/A встречался чаще в контрольной группе по сравнению с группой пациентов с приступами судорог, однако данное различие не достигало статистической значимости ($\chi^2 = 0,2$; $p = 0,74$). Частота мутантного гомозиготного генотипа G/G была выше в группе с приступами судорог по сравнению с контрольной группой, однако также без статистически значимого различия ($\chi^2 = 0,1$; $p = 0,91$; RR = 0,8; 95% ДИ: 0,15–4,76; OR = 0,8; 95% ДИ: 0,25–2,46).

При сравнении в группе с неврологическим дефицитом и в контрольной группе (рис 4.6), аллель G встречался чаще в группе с неврологическим дефицитом, с частотой 37,5% против 23,3% ($\chi^2=3,1$; $p=0,18$), аллель A встречался чаще в контрольной группе – 76,7% против 62,5% ($\chi^2=3,1$; $p=0,18$).

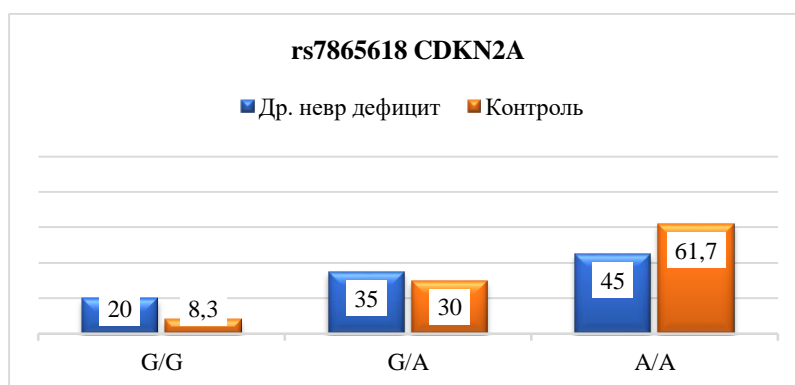
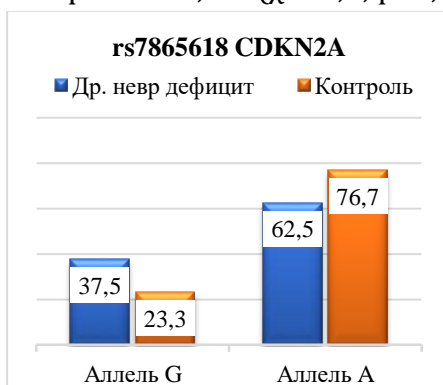


Рисунок 1. Сравнение rs7865618 гена CDKN2A (другой неврологический дефицит и контроль)

Как мы видим, дикий генотип A/A чаще встречался в контрольной группе ($\chi^2=1,7$; $p=0,26$), гетерозиготный генотип G/A встречался чаще в группе с неврологическим дефицитом, (35,0% против 30,3%, соответственно $\chi^2=0,2$; $p=0,74$), а частота мутантного генотипа G/G была выше в контрольной группе (61,7% против 45,0%, соответственно $\chi^2=1,7$; $p=0,26$).

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs7865618 гена CDKN2A между различными клиническими синдромами

Было проведено исследование частоты распределения аллелей полиморфизма rs7865618 гена CDKN2A с целью выявления различий между подгруппами больных с кровоизлиянием и с приступами судорог (рис. 4.7).

Неблагоприятный аллель G встречался одинаково в подгруппах, с частотой 78,6% против 77,5%, так же, как и дикий аллель A (21,4% против 22,5%, соответственно; $\chi^2=0,0$; $p=0,96$). Дикий генотип A/A незначительно чаще встречался в группе с приступами судорог, ($\chi^2=0,0$; $p=0,89$), в то время как гетерозиготный генотип G/A чаще в группе с кровоизлиянием, чем в группе с приступами судорог (33,3% против 25,0%, соответственно $\chi^2=0,3$; $p=0,69$). Мутантный генотипа G/G встречался чаще в группе с приступами судорог, (10,0% против 4,8%, соответственно; $\chi^2=0,4$; $p=0,73$).

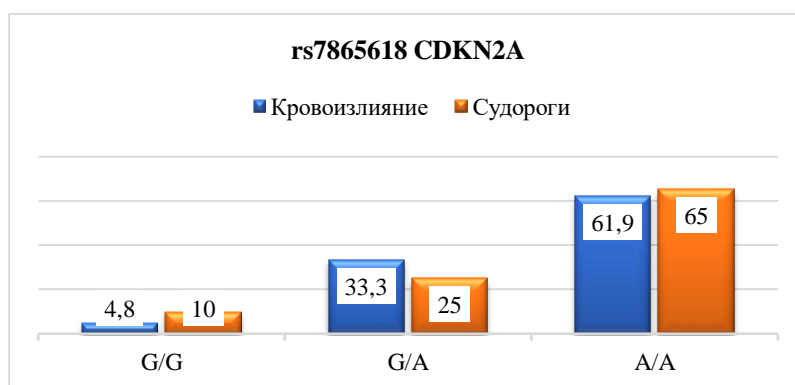


Рисунок 2. Частота распределения аллелей и генотипов rs7865618 гена CDKN2A в группе с кровоизлиянием и с судорогами

При анализе распределения аллелей в подгруппах пациентов с кровоизлиянием и с другим неврологическим дефицитом было установлено, что аллель G чаще встречался у пациентов с неврологическим дефицитом (37,5% против 21,4%), тогда как аллель A преобладал в подгруппе с кровоизлиянием (78,6% против 62,5%). Однако полученные различия не достигли статистической значимости ($\chi^2 = 2,6$; $p = 0,34$).

При исследовании генотипов, как показано на рисунке 4.8, дикий генотип A/A чаще встречался в группе больных с кровоизлиянием (61,9% против 45,0% $\chi^2=1,2$;

$p=0,41$). Гетерозиготный генотип G/A встречался одинаково в обеих группах (35,0% и 33,3%, соответственно $\chi^2=0,0$; $p=0,95$).

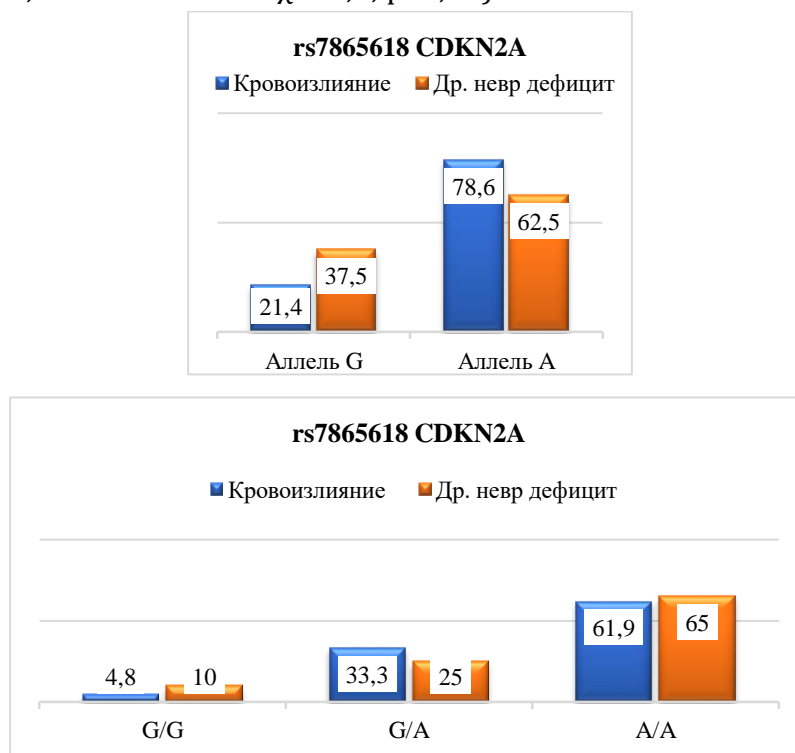


Рисунок 3. Частота распределения аллелей и генотипа rs7865618 гена CDKN2A в группе кровоизлияния и другого неврологического дефицита

Частота мутантного генотипа G/G была значимо выше в группе больных с неврологическим дефицитом, по отношению к группе с кровоизлиянием (20,0% против 4,8%, соответственно $\chi^2=2,2$; $p=0,31$).

Таким образом, анализ полиморфизма rs7865618 гена CDKN2A у пациентов с артериовенозными мальформациями (АВМ) головного мозга выявил ряд закономерностей, отражающих возможную роль данного генетического варианта в патогенезе заболевания. Как известно, данный ген регулирует клеточный цикл, ингибируя циклин-зависимые киназы, тем самым контролирует процессы апоптоза, клеточного старения и ремоделирования сосудистой стенки. Нарушение его активности может способствовать патологической пролиферации сосудистых клеток и формированию АВМ (3,4).

Литература:

1. Morgan MK, Wiedmann M, Assaad NN, Heller GZ. Complication-effectiveness analysis for brain arteriovenous malformation surgery: A prospective cohort study. *Neurosurgery*. 2016;79:47–57.
2. Pohjola A. et al. Long-term health-related quality of life in 262 patients with brain AVM // *Neurology*. – 2019 Oct 1. – Vol. 93 (14). – P. e1374–e1384.
3. Mamonov NA. Relationship between morphometric parameters of venous drainage and clinical course of cerebral AVMs. *PersMed J*. 2022;8(2):13-19.
4. Germans MR, et al. Molecular signature of hemorrhage risk in brain arteriovenous malformations. *Ann Neurol*. 2022;91(5):691-702.