

MANIFESTATIONS OF NEUROPSYCHIATRIC DISEASE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS – NEUROTROPHINS AND THEIR ROLE

Ivan Yanakiev

Medical University – Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Prop. of Internal diseases, Clinic of Rheumatology, General hospital “Sv. Georgi” Bulgaria, ivan.i.yanakiev@gmail.com

Mariela Geneva-Popova

Medical University – Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Prop. of Internal diseases, Clinic of Rheumatology, General hospital “Sv. Georgi” Bulgaria, genevapopova@yahoo.com

Stanislava Popova-Belova

Medical University – Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Prop. of Internal diseases, Clinic of Rheumatology, General hospital “Sv. Georgi” Bulgaria, spopova92@abv.bg

Krasimir Kraev

Medical University – Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Prop. of Internal diseases, Clinic of Rheumatology, General hospital “Sv. Georgi” Bulgaria, kkraev@hotmail.com

Vesela Hristeva

Medical University – Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Prop. of Internal diseases, Clinic of Rheumatology, General hospital “Sv. Georgi” Bulgaria, dr.vesela.hristeva@abv.bg

Ivaylo Sokolov

Medical University – Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Prop. of Internal diseases, Clinic of Rheumatology, General hospital “Sv. Georgi” Bulgaria, sokolov_ivo@gbg.bg

Gergana Miteva-Ilieva

Medical University – Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Prop. of Internal diseases, Clinic of Rheumatology, General hospital “Sv. Georgi” Bulgaria, gergana.miteva.ilieva@gmail.com

Abstract: Ankylosing spondylitis is one of the most significant rheumatological diseases. Its particular importance is primarily determined by the severe clinical course and the associated risk of permanent disability. Within the framework of the contemporary concept of patient-centered medicine, the role of early diagnosis and personalized therapeutic approach in the management of patients with ankylosing spondylitis is essential. Ankylosing spondylitis typically manifests at a young age. It is characterized by its progressive course and persistent disability when not diagnosed and treated in a timely manner. The pathogenesis involves autoinflammatory and autoimmune mechanisms leading to chronic inflammation that affects the axial skeleton, peripheral joints, entheses, eyes, and gastrointestinal tract. The most common complaints arise from the musculoskeletal system — “inflammatory type” of pain localized in the affected regions. Such symptoms are often misinterpreted as disc disease, a diagnostic error that results in delayed recognition of the condition. In addition to the joint damage, patients with ankylosing spondylitis may present with extra-articular manifestations. Diagnosis of ankylosing spondylitis is established on the basis of medical history, clinical examination, imaging findings and genetic analysis. Contemporary therapeutic strategies include both non-pharmacological and pharmacological treatment, physiotherapeutic interventions and surgical procedures in the later stages of the disease. Studies have demonstrated a statistically significant increase in the prevalence of psychiatric disorders among patients with ankylosing spondylitis. Depression, anxiety, and reduced self-esteem occur at higher rates compared to the healthy population. Between 10% and 15% of patients are diagnosed with at least one depressive episode during the course of the disease; approximately 3% exhibit symptoms of anxiety, while the overall percentage of patients with psychiatric disturbances ranges between 8% and 12%. The mechanisms underlying these neuropsychiatric manifestations are of both clinical and research interest. One possible mechanism involves the function of a large class of biologically active molecules known as neurotrophins. These are proteins that play a key role in the growth, development, functioning, and maintenance of the central and peripheral nervous systems. The most thoroughly investigated representatives—nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF)—have been shown in numerous studies to be determinants of patients’ mental health. Transcriptional regulation, post-transcriptional control mechanisms and epigenetic modulation may account for variations in circulating neurotrophin levels and provide a biological basis for the observed neuropsychiatric abnormalities in patients with ankylosing spondylitis. Elucidation of these mechanisms constitutes a promising area of research with substantial potential.

Keywords: Ankylosing spondylitis, neurotrophins, psychiatry

НЕВРОПСИХИЧНИ ПРОЯВИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ – РОЛЯТА НА НЕВРОТРОФИНИТЕ

Иван Янакиев

Медицински университет Пловдив, Медицински факултет, Катедра Проп. на Вътр. болести,
Клиника по Ревматология, УМБАЛ „Св. Георги“, България, ivan.i.yanakiev@gmail.com

Мариела Генева-Попова

Медицински университет Пловдив, Медицински факултет, Катедра Проп. на Вътр. болести,
Клиника по Ревматология, УМБАЛ „Св. Георги“, България, genevapopova@yahoo.com

Станислава Попова-Белова

Медицински университет Пловдив, Медицински факултет, Катедра Проп. на Вътр. болести,
Клиника по Ревматология, УМБАЛ „Св. Георги“, България, spopova92@abv.bg

Красимир Краев

Медицински университет Пловдив, Медицински факултет, Катедра Проп. на Вътр. болести,
Клиника по Ревматология, УМБАЛ „Св. Георги“, България, kkraev@hotmail.com

Весела Христева

Медицински университет Пловдив, Медицински факултет, Катедра Проп. на Вътр. болести,
Клиника по Ревматология, УМБАЛ „Св. Георги“, България, dr.vesela.hristeva@abv.bg

Ивайло Соколов

Медицински университет Пловдив, Медицински факултет, Катедра Проп. на Вътр. болести,
Клиника по Ревматология, УМБАЛ „Св. Георги“, България, sokolov_ivo@gbg.bg

Гергана Митева-Илиева

Медицински университет Пловдив, Медицински факултет, Катедра Проп. на Вътр. болести,
Клиника по Ревматология, УМБАЛ „Св. Георги“, gergana.miteva.ilieva@gmail.com

Резюме: Анкилозиращият спондилит представлява едно от социално-значимите ревматологични заболявания. Неговото особено място се определя преди всичко от тежкия ход на протичане и рисковете от трайна инвалидизация. В контекста на съвременните разбирания за пациент-центрирана медицина ролята на ранната диагностика и персонализиран подход при лечението на пациентите с анкилозиращ спондилит е съществено. Анкилозиращият спондилит е заболяване, което дебютира в млада възраст. Характеризира се с прогресивен ход и трайна инвалидност при ненавременен лечение. В основата му стоят автоинфламаторни и автоимунни механизми, водещи до хронично възпаление, засягащо аксиалния скелет, периферните стави, ентезите, очите, ГИТ. Най-честите оплаквания са от страна на опорно-двигателния апарат – болка по „възпалителен тип“ в засегнатите отдели на мускулно-скелетната система. Често тези оплаквания биват интерпретирани като дискова болест – грешка, която води до закъсняла диагноза. Наред със ставните поражения при пациентите АС могат да се наблюдават и извънставни прояви. Поставянето на диагнозата АС се извършва на базата на анамнестичните данни, данните от клиничния преглед, образните изследвания и генетичния анализ. Съвременните терапевтични стратегии включват нефармакологично и фармакологично лечение, физиотерапевтичен подход, хирургично намеса в по-късните етапи. Проучвания по темата сочат, че при пациентите с анкилозиращ спондилит се наблюдава статистически значимо повишение на заболяемостта от психиатрични отклонения. Депресия, тревожност, нарушено самочувствие се срещат с по-висока честота, отколкото в здравата популация. Между 10 и 15 процента от болните с АС се диагностицират с поне един депресивен епизод в хода на своето боледуване; тревожност показват близо 3 процента, а общият процент на тези, които показват психични отклонения, варира между 8 и 12 процента. Механизмите на развитие на тези отклонения представляват интерес от клинична и изследователска гледна точка. Едни от възможните механизми на възникване на описаните промени е свързан с функцията на голям клас биологично-активни молекули – невротрофини. Това са група от протеини, които играят ключова роля в растежа, развитието, функционирането и поддържането на централната и периферната неврна система. Най-добре изяснените представители - NGF и BDNF са доказани в редица проучвания, като фактор определящ психично здраве на пациентите. Транскрипционната регулация, посттранскрипционните механизми на контрол и епигенетичната регулация биха могли да обяснят вариациите в нивата на циркулиращите невротрофини и да дадат биологична база за наблюдаваните невропсихични отклонения при

пациентите с анкилозиращ спондилит. Изясняването на тези механизми представлява поле за изследване, което крие големи перспективи.

Ключови думи: анкилозиращ спондилит, невротрофини, психиатрия

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Анкилозиращият спондилит (АС) е хронично, прогресивно възпалително заболяване, което засяга предимно аксиалния скелет – сакроилиачните стави и гръбначния стълб. Водещи симптоми са болка, ригидност и загуба на подвижност, а в по-напреднали стадии може да настъпи анкилоза – сливане на прешлените. Заболяването е тясно свързано със значителен негативен ефект върху качеството на живот, трудоспособността и общото здраве. Макар и със сравнително ниска честота, неговите потенциално инвалидизиращи последици и ранен старт го превръщат в заболяване с определено социално значение.

Етиология и рискови фактори

Точната етиология и патогенеза на заболяването все още остава неизяснена докрай. Редица фактори и условия играят ключова роля в развитието на заболяването:

- Генетична предиспозиция - Най-същественият генетичен фактор е HLA-B27, който е силно свързан със заболяването. Повечето пациенти с АС са положителни за този антиген, но не всички носители развиват болестта, което предполага участие и на други гени и фактори (1,2). Открити са и множество не-HLA генетични вариации чрез GWAS (геномни асоциативни изследвания), които влияят на имунната регулация, продукцията на цитокини и взаимодействието с околната среда (3).

- Имунологични и епигенетични фактори - АС би могъл да се разглежда като автоимунно или автоинфламаторно заболяване, в което важна роля играят имунните клетки и цитокиновия отговор. В частност, Т-хелперните 17 (Th17) клетките и свързаните с тях интерлевкини IL-17 и IL-23 са ключови в поддържането и усилюването на възпалението (2). Епигенетиката, микробиомът на червата и възможни инфекции се считат за допълнителни модификатори, които могат да отключат или засилят заболяването при генетично предразположени индивиди (1).

- Фактори на околната среда - Сред факторите се включват тютюнопушене (което е свързано с по-голяма активност на болестта, по-лоша функционалност и по-бързо прогресиране) и фактори, свързани с чревната микробиота.

2. ПАТОГЕНЕЗА

Патогенезата на АС включва сложни взаимодействия между генетични, имунни и околни фактори, водещи до хронично възпаление и патологично формиране на нова кост. Обикновено началното възпаление започва в областта на сакроилиачните стави и ентезите (включително местата на залавяне на сухожилия и връзки). Това е първият етап от заболяването, при който се наблюдава оток, инфилтрация с възпалителни клетки и болка (4). След това следва етап на медиране на възпалителни сигнали. Основни цитокини са TNF- α , IL-17, IL-23, други интерлевкини и възпалителни медиатори, които поддържат възпалението (2). В по-ранните етапи от развитието на болестта все още не се наблюдават достатъчно катерогични морфологични изменения. Вместо това промените могат да бъдат установено единствено чрез магнитнорезонансна томография. Често рентгенографските снимки са нормални дълго време, а MRI изобразява промени, които предшавят структурните увреждания. В по-късните етапи на заболяването се образуват костни мостове между съседните прешлени (синдесмофити), които могат да доведат до сливане и загуба на подвижност. Балансът между остеобластна (костообразуващата) и остеокластна (разградителна) активност се нарушава (5). В хода на заболяването е възможно да възникнат и извънстави усложнения. Такива са инфекциозни процеси, съсречно-съдово ангажиране (по-често за аортна клапа), очно засягае по типа на увеит, чревни възпалителни изменения и др. Инфекциозни, сърдечно-съдови, очни (увеит), белодробни и други прояви се срещат също в клиничната картина (6).

3. ДИАГНОЗА

В хода на диагностичния процес се включват редица стъпки, преди поставянето на окончателната диагноза. След щателно снемане на анамnestични и физикални данни, се събира информация от лабораторни и образни изследвания. Място тук намира и рутинното генетично изследване за носителство на HLA-B27 антиген. В центъра на диагностичните изследвания стоят образните методи за изобразяване на гръбначния стълб и сакроилиачните стави. В ранните етапи промените не са рентгенографски доловими и тогава се предпочита магнитно-резонансната томография като метод за оценка на СИС. В по-късните етапи на заболяването, то става рентгенологично доловимо с наличието на типични синдесмофити и развитие на

типични промени в гръбначния стълб по типа на „бамбукова пръчка“ (7,8). Поставянето на диагнозата Анкилозиращ спондилит днес се базира на Ню-Йоркските класификационни критерии.

Лечение

Съвременните представи за лечението на пациентите с Анкилозиращ спондилит включват както фармакологични средства, така и нефармакологични. Основните цели при лечението на пациентите с АС е копирането на болковия ставен синдром, сутрешната скованост, спирането на прогресията на заболяването и предотвратяването на извънставните усложнения.

Нефармакологичното лечение на болните с АС включва физиотерапия, кинезитерапия, специфични комплекси от упражнения имащи за цел дълготрайното поддържане на гръбначната подвижност.

С напредването на биологичната терапия и различните класове медикаменти все повече терапевтични опции са налице за пациентите с Анкилозиращ спондилит. Обикновено първата линия на лечение започва от приложението на НСПВС. При неповлияване се пристъпва към приложение на биологични болестопроменящи медикаменти - инхибитори на TNF- α (адалимумаб, етанерцепт, голимумаб, инфликсимаб, цертголизумаб), блокатори на IL-17 (секукинумаб, иксекизумаб), малки молекули повлияващи JAK-STAT системата (упадацитиниб).

В напреднали стадии към лечението на пациентите може да се добавят и хирургични интервенции (9).

Невропсихични прояви при пациентите с Анкилозиращ спондилит

Наред с физическите симптоми, АС има значително влияние върху психичното състояние на пациентите, включително депресия, тревожност и самочувствие. Тези психологични аспекти не са само емоционални последици, но могат пряко да влияят на курса на заболяването, лечението и качеството на живот.

В едно от големите проучвания на въпроса се проследяват над 2 000 пациенти с АС и 10 000 души здрави контроли за период от 10 години (10). Резултатите показват, че близо 8.15% от пациентите с АС се диагностицират в хода на тези 10 години с психиатрично заболяване. При здравите контроли този процент е 5.01. Най-голяма честота има тревожното разстройство (3.1%), следвано от депресивното разстройство (2.7%) и нарушенията на съня (1.7%).

Проучване с над 1700 пациенти с АС достига до аналогични резултати (11). За периода от 1999г до 2011г приблизително 10% от болните биват диагностицирани с поне един епизод на депресия (в здравата популация цифрата е 6%). Установява се достоверна асоциация с мъжки пол, професионална заетост, по-нисък социо-икономически статус, по-ниска образователна степен, по-висок BASDAI резултат (12,13). Според други автори (14) нивата на депресивни отклонения при пациентите с АС могат да достигнат дори до 15%. Налице е връзка с нивата на CRP, IL-6, TNF- α , IL17, IL23, IL1 (15).

Върху самочувствието на пациентите с АС влияят редица фактори:

- Болестната активност оценена с BASDAI, функционалната ограниченост (BASFI), нивата на болка, общото усещане за здраве („patient global assessment“) са последователно свързани с по-високи нива на тревожност и депресия (16, 17). В някои случаи физическата подвижност (BASMI) е по-малко свързана с психологичните прояви, което подсказва, че възприеманите симптоми и функционалната загуба имат по-голямо значение от обективните измервания на подвижността.

- Умората се оказва значителен предиктор за психологични симптоми. Наред с това, ниското качество на живот, социалната изолация или ограничена социална подкрепа, лошият сън, болезнените симптоми също корелират с по-лошо психично състояние (18). Образователното ниво също е важен фактор: по-ниското образование е свързано с по-висока честота на тревожност и депресия.

Самочувствието се влияе не само от физическите ограничения, но и от социалните предизвикателства: как болестта се отразява на работната способност, ролята в семейството и обществото, външния вид, очакванията и амбициите. Когато пациентите усещат, че загубват контрол над тялото си или над ежедневните дейности, това може да подкопае самооценката.

Невротрофини – структура, функции, значение за психичното здраве

Търсенето на маkere за развитието на най-честите невропсихични отклонения, както и механизмите на тяхното възникване, представлява предизвикателство. Все повече информация се натрупва по отношение на голямото семейство на невротрофините (19).

Преди са отправим поглед към потенциалните връзки и механизми в които участват невротрофините е уместно да уточни какво точно представляват тези молекули.

Невротрофините представляват група от протеини, които играят ключова роля в развитието, поддържането и пластичността на нервната система. Сред тях най-добре изучени са факторът на растежа на нервите (NGF – Nerve Growth Factor) и мозъчният невротрофичен фактор (BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor). Те осигуряват преживяемост, растеж и диференциация на невроните, регулират синаптичната пластичност и участват в когнитивните процеси, като памет и обучение. Промените в експресията или функцията им се

свързват с редица неврологични и психични заболявания, включително депресия, болест на Алцхаймер и шизофрения.

4. СТРУКТУРА И ОБЩИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА НЕВРОТРОФИНИТЕ

Невротрофините са хомодимерни белтъци с молекулно тегло около 13–15 kDa, принадлежащи към семейството на факторите на растежа. Основните представители включват NGF, BDNF, NT-3 (neurotrophin-3) и NT-4/5. Всички те споделят около 50% сходство в аминокиселинната последователност и имат сходна триизмерна структура, съдържаща β -гънки и специфични дисулфидни мостове.

Невротрофините взаимодействат с два основни типа рецептори:

- Тирозин киназни рецептори (Trk) – с висока специфичност: NGF се свързва с TrkA, BDNF и NT-4/5 с TrkB, а NT-3 основно с TrkC.

- p75NTR рецептор (p75 neurotrophin receptor) – неспецифичен рецептор, който модулира активността на Trk рецепторите и участва в апоптозни сигнали при липса на подходяща невротрофинова стимулация.

NGF – фактор на растежа на нервите. NGF е първият открит невротрофин. През 1950-те години Рита Леви-Монталчини и Стенли Коен изолират вещество, стимулиращо растежа на нервните влакна в ембрионални тъкани, което по-късно получава названието „фактор на растежа на нервите“ (20). За това откритие двамата получават Нобелова награда по физиология и медицина през 1986 г. NGF регулира растежа, преживяемостта и диференциацията на симпатиковите и сензорните неврони в периферната нервна система. В зряла възраст той поддържа функцията на холинергичните неврони в базалните ядра на мозъка, участващи в когнитивните процеси. NGF стимулира експресията на ензими, свързани с метаболизма на ацетилхолина (като холин-ацетилтрансфераза), и предотвратява апоптозата на невроните чрез активация на TrkA рецептора (21).

5. РОЛЯ В ПАТОЛОГИЯТА

- Невродегенеративни заболявания: Намалени нива на NGF и/или нарушена сигнализация през TrkA се наблюдават при болестта на Алцхаймер. Опити за NGF-базирана терапия чрез генна доставка или интраназални форми показват обещаващи резултати за подобряване на когнитивните функции.

- Хронична болка: Повишената експресия на NGF в периферните тъкани е свързана с хипералгезия и възпалителна болка. Антагонисти на NGF или антитела срещу NGF (напр. tanezumab) се изследват като потенциални аналгетици.

- Имуномодулация: NGF също влияе на имунните клетки – Т-лимфоцити, мастоцити, макрофаги – като регулира възпалителни реакции.

BDNF – мозъчен невротрофичен фактор. BDNF е вторият открит член от семейството на невротрофините и се експресира обилно в мозъка – особено в хипокампуса, кората, хипоталамуса и мозъчния ствол. Генът BDNF е силно регулиран от активността на невроните, стресови фактори и хормони, като глюкокортикоиди и естрогени (22,23).

Основни функции - BDNF е ключов медиатор на невронната пластичност – способността на нервната система да променя връзките си в отговор на опит и обучение. Той подпомага:

- Синаптогенеза – формиране на нови синаптични връзки;
- Лонг-търм потенциация (LTP) – клетъчен механизъм на паметта;
- Неврогенеза – създаване на нови неврони, особено в хипокампуса;
- Защита на невроните при хипоксичен и оксидативен стрес.

BDNF и психични разстройства - Експресията на BDNF е чувствителна към стрес и глюкокортикоиди. Продължителният стрес или депресивни епизоди намаляват нивата на BDNF, особено в хипокампуса, което води до структурна атрофия и когнитивни нарушения.

Молекулярни механизми на действие - и BDNF, и NGF активират тирозин киназни рецептори, които индуцират каскади от сигнални пътища:

- PI3K/Akt път – свързан с преживяемостта на клетките;
- MAPK/ERK път – стимулира растежа и диференциацията;
- PLC γ път – регулира вътреклетъчния калций и синаптичната активност.

При липса на Trk активация, свързването на невротрофините към p75NTR може да активира апоптоза чрез NF- κ B и JNK сигнализация. Балансът между Trk и p75NTR сигналите определя дали клетката ще преживее или ще загине.

Значението на невротрофините и BDNF в частност от ревматологична гледна точка е голямо, тъй като в редица проучвания е установена асоциацията на BDNF с депресивни, тревожни и други невропсихични отклонения. Ролята на молекулата е обект на изследване при пациенти с голямо депресивно разстройство (22). Авторите на проучването установяват значима връзка между честотата на рецидиви, невроналната

загуба и когнитивните и ниските нива на серумен BDNF. Наред с това се разглеждат и механизмите на взаимодействие, като се акцентира над свръх-активацията на Хипоталамо-хипофизо-адреналната ос, хиперсекрецията на ендогенни кортикостероиди и последвалата суперсия на BDNF. Свръхактивацията на оста, високият оксидативен стрес и високите нива на ендогенни кортикостероиди предизвикват понижена експресия на BDNF. До сходни резултати се достига и в други проучвания над механизмите на взаимодействие между хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос (23). Отново стресът, свръхактивацията на оста и секретирания хормони предизвикват влошаване на психиатричната симптоматика.

Връзката между възпалителните ставни заболявания и възпалението като цяло и нивата на невротрофина също е обект на изследване през последното десетилетие. Портър и сътр. (24) анализират асоциацията между нивата на BDNF и възпалителния процес. Те установяват двупосочна връзка между невровъзпалителните процеси и секрецията на BDNF. В друго значимо проучване се разглеждат над 600 пациенти с ревматоиден артрит (25). Изследователите установяват, че ниските нива на BDNF се асоциират със статистически значим риск от развитие на депресивни нарушения. До подобни изводи достигат и повечето провеждани проучвания при пациенти с псориазис вулгарис и псориазисен артрит (26,27,28). Всички автори установяват статистическа зависимост между понижените нива на невротрофина и развитието, както на депресивни отклонения, така и на други когнитивни нарушения. На преден план отново излиза връзката между хронично високите нива на стрес, свръхактивацията на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос и секрецията на кортикостероиди.

Провеждания са и изследвания в насока пациентите с Анкилозиращ спондилит (29). Проучвано е съотношението между синтезирания сутрин и вечер BDNF, като получения индекс използва за предиктор по отношение на централната сенситизацията. Установява се статистически значима асоциация между нарушението в индекса и нивата на централна сенситизация при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Генетична експресия на невротрофините

Тяхната експресия се регулира прецизно на няколко нива: транскрипционно, посттранскрипционно и епигенетично, за да се осигури правилната функция и адаптация на нервната система.

- Транскрипционна регулация основен механизъм за контрол на експресията на невротрофини. Различни транскрипционни фактори участват в този процес. Например, промоторната област на гена на BDNF съдържа множество отговорни елементи за транскрипционния фактор CREB (cAMP response element-binding protein). CREB се активира от калциев поток и протеинкиназни пътища при невронална активност, което води до повишена експресия на BDNF (30). Тази активност-зависима регулация е от съществено значение за синаптичната пластичност, ученето и паметта. Експресията на NGF също се влияе от невроналната активност и се регулира чрез NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) — транскрипционен фактор, активиран при възпаление или клетъчен стрес (31). Тези пътища показват как външни стимули могат да влияят на експресията на гени за невротрофини.

- Посттранскрипционен и транслационен контрол - посттранскрипционни механизми, като алтернативен сплайсинг и стабилност на mRNA, също участват в регулацията. BDNF е известен с наличието на множество транскрипти поради алтернативен сплайсинг и използване на различни промотори (32). Това позволява специфична експресия в различни типове клетки и при различни стимули. МикроРНК (miRNA) също регулират експресията на невротрофини. Например, miR-206 насочва BDNF mRNA и понижава експресията му, като по този начин свързва регулацията с невродегенеративни заболявания като болестта на Алцхаймер (33).

- Епигенетична регулация - епигенетични модификации като метилиране на ДНК и ацетилиране на хистони играят важна роля в дългосрочната регулация на експресията. Ацетилирането на хистони в промоторите на BDNF е свързано с повишена транскрипция, докато метилирането на ДНК я потиска (34). Фактори от околната среда като стрес или обогатена среда могат да променят тези епигенетични белези, повлиявайки нивата на невротрофини и мозъчната пластичност.

Физиологично и патологично значение - правилната регулация на експресията на невротрофини е от съществено значение за здравето на нервната система. Нарушения в тези механизми могат да доведат до различни заболявания като депресия, шизофрения и невродегенеративни разстройства. Например, понижени нива на BDNF са свързани с голямо депресивно разстройство и се смята, че участват в неговата патофизиология (35). Известно е, че антидепресантите повишават експресията на BDNF, което го прави потенциална терапевтична цел.

Понастоящем липсват данни, които да показват точната връзка между клиничната изява на Анкилозиращ спондилит, неговите невропсихични последици и нивата на циркулиращи невротрофини. Генетичната експресия на гените, кодиращи тези невротрофини, не е била проучвана до този момент през гледната точка на пациентите с Анкилозиращ спондилит. Не е ясно кои фактори от болестта играят най-голяма роля в тези

механизми, както и наличието на статистически значими зависимости. Установяването на генната регулация, експресия и повлияване от страна на болестта би дало перспективи за разработване на алгоритми за поведение при пациентите с анкилозиращ спондилит.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Allen SJ, Watson JJ, Dawbarn D. (2011) The neurotrophins and their role in Alzheimer's disease. *Curr Neuroparmacol*;9(4):559-73. doi: 10.2174/157015911798376190. PMID: 22654716; PMCID: PMC3263452.
- Aid, T., Kazantseva, A., Piirsoo, M., Palm, K., & Timmusk, T. (2007). Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited. *Journal of Neuroscience Research*, 85(3), 525–535.
- Arnbak B, Leboeuf-Yde C, Jensen TS. (2012) A systematic critical review on MRI in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.*;14(2):R55. doi: 10.1186/ar3768. PMID: 22405031; PMCID: PMC3446421.
- Brunoni AR, Lotufo PA, Sabbag C, Goulart AC, Santos IS, Benseñor IM. (2015) Decreased brain-derived neurotrophic factor plasma levels in psoriasis patients. *Braz J Med Biol Res*;48(8):711-4. doi: 10.1590/1414-431X20154574. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26200230; PMCID: PMC4541690.
- Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1116–1127.
- Durmus, D., Sarisoy, G., Alayli, G., Kesmen, H., Çetin, E., Bilgici, A., Kuru, O., & Ünal, M. (2021). Psychiatric symptoms in ankylosing spondylitis: their relationship with disease activity, functional capacity, pain and fatigue. *Comprehensive Psychiatry*, 62, 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.07.016>
- Exarchou S, Lindström U, Askling J, Eriksson JK, Forsblad-d'Elia H, Neovius M, Turesson C, Kristensen LE, Jacobsson LT.(2015) The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study. *Arthritis Res Ther.* 9;17(1):118. doi: 10.1186/s13075-015-0627-0. PMID: 25956915; PMCID: PMC4424886.
- Gravaldi LP, Bonetti F, Lezzerini S, De Maio F. (2022) Effectiveness of Physiotherapy in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*.;10(1):132. doi: 10.3390/healthcare10010132. PMID: 35052296; PMCID: PMC8775656.
- Huang EJ, Reichardt LF. (2001) Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.*; doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677. PMID: 11520916; PMCID: PMC2758233.
- Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. (2008) Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* doi: 10.1586/14737175.8.7.1101. PMID: 18590480.
- Levi-Montalcini R. (1987) The nerve growth factor 35 years later. *Science*.4;237(4819):1154-62. doi: 10.1126/science.3306916. PMID: 3306916
- Lai NS, Yu HC, Huang Tseng HY, Hsu CW, Huang HB, Lu MC. (2021) Increased Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Contribute to Inflammatory Responses in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*.;22(4):1841. doi: 10.3390/ijms22041841. PMID: 33673283; PMCID: PMC7918107.
- Lee, S. T., Chu, K., Jung, K. H., et al. (2012). miR-206 regulates brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer disease model. *Annals of Neurology*, 72(2), 269–277.
- Lindström U, Olofsson T, Wedrén S, Qirjazo I, Askling J. (2019) Biological treatment of ankylosing spondylitis: a nationwide study of treatment trajectories on a patient level in clinical practice. *Arthritis Res Ther*.;21(1):128. doi: 10.1186/s13075-019-1908-9. PMID: 31138285; PMCID: PMC6540538.
- Lubin, F. D., Roth, T. L., & Sweatt, J. D. (2008). Epigenetic regulation of BDNF gene transcription in the consolidation of fear memory. *Journal of Neuroscience*, 28(42), 10576–10586.
- Martindale J, Smith J, Sutton CJ, Grennan D, Goodacre L, Goodacre JA. (2006) Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*.;45(10):1288-93. doi: 10.1093/rheumatology/kei115. Epub 2006 Apr 4. PMID: 16595514.
- Meesters, J. J., Bremander, A., Bergman, S., Petersson, I. F., Turkiewicz, A., & Englund, M. (2014). The risk for depression in patients with ankylosing spondylitis: a population-based cohort study. *Arthritis Research & Therapy*, 16(4), 418. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0418-z>
- Parkinson, J. T., Foley, É. M., Jadon, D. R., & Khandaker, G. M. (2020). Depression in patients with spondyloarthritis: prevalence, incidence, risk factors, mechanisms and management. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 12, 1759720X20970028. <https://doi.org/10.1177/1759720X20970028>
- Porter GA, O'Connor JC. (2022) Brain-derived neurotrophic factor and inflammation in depression: Pathogenic partners in crime? *World J Psychiatry*.12(1):77-97. doi: 10.5498/wjp.v12.i1.77. PMID: 35111580; PMCID: PMC8783167.

- Reddy, K. N., Sabu, N., Pandey, N., Raut, A., Joag, K., & Patil, P. (2022). Anxiety and depression among patients with axial spondyloarthritis. *European Journal of Rheumatology*, 9(1), 8–13. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2021.21022>
- Saikia, D. (2023). A Mini-Review on Ankylosing Spondylitis (AS): An Uncommon Disease. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 14(4), 241-244. [Systematic Reviews in Pharmacy](https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2021.21022)
- Shen, C.-C., Hu, L.-Y., Yang, A. C., Kuo, B. I.-T., Chiang, Y.-Y., & Tsai, S.-J. (2016). Risk of Psychiatric Disorders following Ankylosing Spondylitis: A Nationwide Population-based Retrospective Cohort Study. *The Journal of Rheumatology*, 43(3), 625–631. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150388>
- Sjahir M, Roesyanto-Mahadi ID, Effendy E. (2019) Correlation between Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Level and Depression Severity in Psoriasis Vulgaris Patients. *Open Access Maced J Med Sci.*;7(4):583-586. doi: 10.3889/oamjms.2019.142. PMID: 30894916; PMCID: PMC6420937.
- Shapoval, I., Zaichko, K., & Stanislavchuk, M. (2021). Increased BDNF levels as a predictor of central sensitization in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(Suppl. 1), 436
- Tao, X., Finkbeiner, S., Arnold, D. B., Shaywitz, A. J., & Greenberg, M. E. (1998). Ca²⁺ influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. *Neuron*, 20(4), 709–726.
- Thomas K, Davies (2005) A. Neurotrophins: a ticket to ride for BDNF. *Curr Biol.*;15(7):R262-4. doi: 10.1016/j.cub.2005.03.023. PMID: 15823529.
- Webers, C., Vanhoof, L., Leue, C., Boonen, A., & Köhler, S. (2019). Depression in ankylosing spondylitis and the role of disease-related and contextual factors: a cross-sectional study. *Arthritis Research & Therapy*, 21(1), 215. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1995-7>
- Xu X, Shen B, Zhang A, Liu J, Da Z, Liu H, Gu Z. (2016) Anxiety and depression correlate with disease and quality-of-life parameters in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Patient Prefer Adherence*;10:879-85. doi: 10.2147/PPA.S86612. PMID: 27284241; PMCID: PMC4881928
- Yang K, Gong Y, Geng Z, Xu X, Yan S, Zhang H, Jiang Q, Liu H. (2025) Correlates of depression, anxiety, and stress among patients with ankylosing spondylitis. *Adv Rheumatol*. doi: 10.1186/s42358-025-00439-6. PMID: 40087720.
- Yao, R., Cooper, G. M. (1995). Requirement for phosphatidylinositol-3 kinase in the prevention of apoptosis by nerve growth factor. *Science*, 267(5206), 2003–2006.
- Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, Qiu G, Cao X, Weng X. (2019) Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.*;7:22. doi: 10.1038/s41413-019-0057-8. PMID: 31666997; PMCID: PMC6804882.
- Zhou X, Ma W, Zhang H, Zhao Z, Huang C. (2025) Research Review on the Mechanisms of Pathological New Bone Formation in Ankylosing Spondylitis. *Orthop Res Rev.*;17:469-479. doi: 10.2147/ORR.S540714. PMID: 40964519; PMCID: PMC12439829.