

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕПРЕССИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

**© Г.Н. Ахмадеева^{1,3}, И.М. Хидиятова², И.Р. Гилязова²,
А.Р. Байтмеров³, Г.Н. Таюпова^{1,3}, Р.В. Магжанов¹, Э.К. Хуснутдинова²**

¹ *Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа, Россия*

² *Институт биохимии и генетики – обособленное структурное
подразделение Федерального государственного бюджетного научного
учреждения Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, г. Уфа, Россия*

³ *ООО «Национальный медицинский холдинг «МЕДСТАНДАРТ»,
г. Уфа, Россия*

Цель. Цель нашего исследования - провести поиск генетических маркеров развития депрессивных нарушений при болезни Паркинсона.

Введение. Депрессивные нарушения – наиболее часто встречающийся двигательный симптом болезни Паркинсона.

Методы. В исследование было включено 322 пациента со спорадической БП из Республики Башкортостан. Проведен анализ полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина (DRD1-DRD4) и серотонина (HTR1B, HTR2A, HTR2C), транспортера серотонина (5-HTT), ферментов катехол-О-метилтрансферазы (COMT), моноаминоксидазы типа Б MAO-B, триптофангидроксилазы TPH1 и тирозингидроксилазы TH. Оценку депрессии проводили по I части шкалы MDS-UPDRS, шкалам HADS, Бека, Краткой гериатрической шкале депрессии.

Результаты. Было показано, что на развитие депрессии влияют полиморфные варианты локуса rs6280 гена рецептора дофамина DRD3

($p=0,01$) и микросателлитного локуса *HUMTHO1* гена тирозингидроксилазы *TH* ($p=0,034$).

Выводы: Таким образом, нами выявлены определенные генетические факторы риска развития депрессии у пациентов с БП. Необходимо проведение исследований на более масштабных выборках.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, депрессия, гены, дофамин, рецептор дофамина, *DRD3*, тирозингидроксилаза, *TH*.

CLINICAL AND GENETIC STUDY OF DEPRESSION IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS FROM REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

© G. Akhmadeeva^{1,3}, I. Khidiyatova², I. Gilyazova², A. Baitimerov³,
G. Tayupova^{1,3}, R. Magzhanov¹, E. Khusnutdinova²

¹ Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatova, Ufa, Russia

²Institute of Biochemistry and Genetics - a separate structural unit of the Federal State Budgetary Scientific Institution of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

³OOO "National Medical Holding" MEDSTANDART", Ufa, Russia

Objective. The aim of our study is to search for genetic risk factors regarding the development of depressive disorders in Parkinson's disease (PD) patients.

Background. Depressive disorders is the most common and most disabling nonmotor symptom PD.

Methods. Our study is included 322 sporadic PD patients from Republic of Bashkortostan. The analysis of 18 SNPs of dopamine and serotonin receptors, serotonin transporters, monoamine oxidase B, catechol-O-methyltransferase, tryptophan hydroxylase, and tyrosine hydroxylase genes is performed.

Depressive disorders are estimated using of MDS-UPDRS scale (parts I), HADS, Beck, Short geriatric scale of depression.

Results. It was shown, that the depression associated by two polymorphic loci – rs6280 of the dopamine receptors gene DRD3 ($p=0,01$) and the microsatellite locus HUMTH01 of the tyrosine hydroxylase TH gene ($p=0,034$).

Conclusions. Thereby, the determined genetic risk factors in development of depressive disorders are revealed. It is required to conduct the investigations on the larger sampling. This study will be continuing.

Key words: *Parkinson's disease, depression, genes, dopamine, receptor of dopamine, DRD3, hydroxylase, TH.*

Введение. На ранних стадиях развития болезни Паркинсона (БП) у подавляющего большинства пациентов отмечаются различные нейропсихологические расстройства, такие как депрессия, тревога, когнитивные нарушения [1]. Известно, что риск возникновения депрессии в 2,5-6 раз выше у пациентов с БП, по сравнению с лицами, имеющими другие инвалидизирующие заболевания, а риск развития БП у пациентов с уже имеющимися депрессивными расстройствами в 3,24 раза выше, чем в общей популяции [2]. Это означает, что дефицит моноаминов (дофамина, серотонина), возникающий в результате нейродегенеративного процесса в различных отделах головного мозга, является общим в патогенезе развития БП и нейропсихологических расстройств [3]. Исследований, изучающих возможную генетическую основу развития нейропсихологических расстройств при БП, в мире немного. И, хотя в настоящее время доказано влияние многих функционально значимых полиморфных вариантов генов системы метаболизма моноаминов на процессы формирования эмоций, детального комплексного исследования роли этих генов в формировании нейропсихологических нарушений у пациентов с БП ранее не проводилось.

Материалы и методы. В исследование было включено 322 пациентов с диагнозом «спорадическая болезнь Паркинсона». Учитывались возраст, пол, этническая принадлежность, а также клинические показатели (возраст и симптомы манифестации, форма заболевания, стадия). Двигательные нарушения оценивались с помощью шкалы Хен-Яра (оценивающей степень тяжести, или стадию, заболевания) и шкалы повседневной активности Шваба. Депрессивные нарушения при БП оценивались с помощью шкал I части шкалы MDS-UPDRS, Краткой гериатрической шкалы депрессии (ГШД), шкалы тревоги депрессии HADS, шкалы депрессии Бека.

Были исследованы гены дофаминергической и серотонинергической систем: рецепторов D1-D4 дофамина DRD1-DRD4 (rs4532; rs1800497 и rs6275; rs6280; VNTR 48bp, VNTR 120bp и rs747302); рецепторов 1B, 2A и 2C серотонина HTR1B, HTR2A и HTR2C (rs6296; rs6311; rs6318); ферментов моноаминоксидазы типа B MAOB (rs1799836), тирозингидроксилазы TH1 ((TCAT)*n*-повторы), катехол-орто-метилтрансферазы COMT (rs4680) и триптофангидроксилазы TPH1 (rs1800532), транспортера серотонина 5-HTT (5-HTTLPR и Stin2).

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы ДНК из лимфоцитов периферической венозной крови. Выделение ДНК проводили методом последовательной фенольно-хлороформной экстракции по Мэтью. Амплификацию изучаемых локусов проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК. Для определения нуклеотидных замен проводили гидролиз амплифицированных фрагментов соответствующей эндонуклеазой рестрикции. Продукты ПЦР подвергали обработке эндонуклеазами рестрикции *MspI*, *NheI*, *HindIII*, *Hinfl*, *Bsp19I*, *AvaII*, *BstACI*, *TaqI*. Разделение фрагментов ДНК после амплификации и рестрикции проводили при помощи электрофореза в 7% полиакриламидном геле (ПААГ). Идентификацию генотипов полиморфных вариантов *rs4532* гена

DRD1, *rs6280* гена *DRD3*, *rs1799836* гена *MAO-B*, *rs6296* гена *HTR1B* и *rs1800532* гена *TPH1* проводили методом детекции флуоресценции «с помощью встроенных средств программного обеспечения на амплификаторе «CFX» (Bio-Rad, США).

Статистическая обработка клинических данных произведена с использованием однофакторного (ANOVA) дисперсионного анализа с введением поправки Бонферрони для множественных сравнений (пакет прикладных программ «SPSS v.13.0»). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. В выборку из 322 пациентов вошли 144 мужчины (44,72%) и 178 женщин (55,28%). Средний возраст пациентов с БП на момент осмотра составил $58,48 \pm 4,82$ лет (от 43 до 69 лет). Средний возраст манифестации БП составил $52,41 \pm 4,47$ года.

Средний балл по краткой версии гериатрической шкалы депрессии (ГШД-15), предназначенной для самооценки психоэмоционального состояния у пожилых людей, составил 7,3 балла, что свидетельствует о наличии депрессии разной степени выраженности у большинства исследованных лиц. Для более точной оценки степени выраженности депрессивных расстройств нами была использована шкала депрессии Бека, по которой большинство обследованных пациентов - 261 человек из 322 (81,06%) - набрали больше 16 баллов, что соответствует клинически выраженной депрессии. У 128 человек (39,75%) выявлена депрессия средней тяжести. Сумма баллов выше 30 свидетельствует о наличии тяжелой депрессии, что обнаружено у 94 человек (29, 19%). Еще одна шкала, использованная в нашем исследовании - Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), - предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов. Средний балл по подшкале А «тревога» составил 9,25, по подшкале D «депрессия» - 8,0 баллов, что свидетельствует о субклинически выраженной тревоге/депрессии.

На развитие депрессии при болезни Паркинсона на исследуемой выборке из 322 пациентов было выявлено влияние двух полиморфных вариантов из исследуемых генов. Первый локус - *rs6280*, однонуклеотидная замена С/Т, приводящая к замене серина на остаток глицина в позиции 113890815 N-концевого домена (p.Ser9Gly) в гене дофаминового рецептора D3. Ген *DRD3* локализован на 3 хромосоме (3q13.31) и функционально вовлечен в патогенез БП: применение его агонистов на моделях крыс с МРТР-индуцированным паркинсонизмом показало уменьшение прогрессирования заболевания [4]. По данным мета-анализа, в европейских популяциях полиморфный вариант *Ser9Gly* считается фактором риска для эссенциального тремора и поздней дискинезии, основного осложнения длительной нейролептической терапии шизофрении. По взаимосвязи локуса с развитием БП было проведено большое исследование межнационального консорциума в Калифорнии, показавшее различные результаты на разных выборках, - так, в популяции азиатов, европейцев и афроамериканцев статистически значимых результатов не обнаружили, а в выборке выходцев из Латинской Америки была выявлена значимая связь данного полиморфного варианта с риском развития БП ($p=0,02$; $OR=0,4$) [5]. Еще одно исследование не выявило ассоциации между данным локусом и развитием импульсивно-компульсивного расстройства (ОКР) у пациентов с БП в Малайзии [6]. В результате нашего исследования влияния полиморфного локуса *rs6280* гена *DRD3* на развитие нейropsychологических нарушений у пациентов с БП была выявлена ассоциация данного полиморфного варианта с показателями шкалы депрессии Бека (часть II соматических проявлений) ($p=0,01$). Так, в группе больных с генотипом *С/С средние показатели составляют $4,63 \pm 5,927$, что статистически значимо ниже, чем в группе больных с генотипом *Т/Т ($11,68 \pm 5,582$; $P_{\text{Геймс-Хоуэлла}}=0,028$) и *Т/С ($10,98 \pm 6,472$; $P_{\text{Геймс-Хоуэлла}}=0,048$). Это показывает, что у носителей генотипа *rs6280*Т/Т* отмечаются более выраженные депрессивные

нарушения, особенно в отношении соматических проявлений – таких как утрата аппетита, снижение веса и других.

Второй полиморфный вариант, показавший ассоциацию с развитием депрессивных нарушений при болезни Паркинсона, - микросателлитный локус *HUMTHO1*, содержащий (TCAT)*n*-повторы (с количеством повторов от 5 до 11) в интроне 1 гена тирозингидроксилазы *TH*. Тирозингидроксилаза является ферментом, ограничивающим скорость биосинтеза дофамина из фенилаланина, его ген *TH* содержит 14 экзонов [7]. Исследованный нами локус может выполнять роль регуляторного элемента в экспрессии гена – показано, что аллельные варианты полиморфного локуса (TCAT)*n*-повторов обладают количественным эффектом снижения экспрессии гена *TH*. Исследований, изучающих взаимосвязь гена *TH* с риском развития БП, немного. У пациентов с БП установлено снижение экспрессии гена *TH* в дофаминергических нейронах черной субстанции мозга [8]. Известны случаи заболевания с аутосомно-рецессивной формой БП, обусловленные мутациями в гене *TH* [9]. Ранее при анализе числа тетра nukлеотидных повторов (TCAT)*n* в гене *TH*, проведенном в нашей лаборатории на значительно меньших по количеству выборках больных и контроля, была показана ассоциация генотипа *TH**6/*8 данного гена с акинетико-ригидной формой БП ($p=0,007$; $OR=4,75$) [10]. В настоящем исследовании, в результате анализа влияния полиморфного варианта (TCAT)*n*-повторов гена *TH* на развитие нейропсихологических нарушений у пациентов с БП было выявлено статистически значимое влияние его на показатели когнитивно-аффективной субшкалы депрессии Бека ($p=0,034$). Так, в группе больных с генотипом *VNTR**6/7 средние показатели составляют $4,14\pm 4,14$, что значительно ниже, чем в группе больных с генотипом *TH**9/9,3 ($12,29\pm 5,58$; $P_{\text{Геймс-Хоуэлла}}=0,085$). Эти данные свидетельствуют о возможном влиянии более коротких аллелей (*TH**6 и *TH**7) гена *TH* на развитие депрессии у пациентов с БП.

Таким образом, согласно нашим данным, на развитие депрессии у пациентов с БП оказывают влияние локус *rs6280* гена *DRD3* (носители генотипа **T/T* имеют более выраженные депрессивные нарушения) и микросателлитный локус *HUMTHO1*, содержащий (TCAT)*n*-повторы в гене *TH* (аллели *TH*6* и *TH*7* оказывают влияние на развитие атипичной депрессии). Несомненно, полученные данные требуют проведения репликативных исследований на более масштабных выборках.

Работа поддержана грантом РФФИ №19-015-00331.

ЛИТЕРАТУРА

1. The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motor disability and quality of life / A. Antonini [et al.] // J. Neurol. – 2012. – Vol. 259, № 12. – P. 2621-31.
2. Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study / C.C. Shen [et al.] // Neurology. – 2013. – Vol. 81, № 17. – P. 1538-44.
3. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease / J.C. Gomez-Esteban [et al.] // J. Neurol. – 2011. – Vol. 258. – P. 494–499.
4. Dopamine receptor D3 expressed on CD4+ T cells favors neurodegeneration of dopaminergic neurons during Parkinson's disease / H. González [et al.] // J. Immunol. – 2013. – Vol. 190, № 10. – P. 5048-56.
5. Association of DRD2 and DRD3 Polymorphisms with Parkinson's Disease in a Multiethnic Consortium / V. McGuire [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2011. – Vol. 307, № 1-2. – P. 22–29.
6. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients / S. Zainal Abidin [et al.] // BMC Neurol. – 2015. – Vol.15. – P.59.

7. Nagatsu, T. Comparative studies on the structure of human tyrosine hydroxylase with those of the enzyme of various mammals / T. Nagatsu, H. Ichinose // *Comp. Biochem. Physiol.* – 1991. – Vol. 98. – P. 203-210.
8. Gene expression profiling of substantia nigra dopamine neurons: further insights into Parkinson's disease pathology / F. Simunovic [et al.] // *Brain.* – 2009. – Vol. 132, Pt. 7. – P. 1795-809.
9. Four novel mutations in the tyrosine hydroxylase gene in patients with infantile parkinsonism / R.J. Swaans [et al.] // *Ann. Hum. Genet.* – 2000. – Vol. 64, Pt.1. – P.25-31.
10. Гилязова И.Р., Хидиятова И.М., Ахметова В.Л., Байтимеров А.Р., Магжанов Р.В., Хуснутдинова Э.К. Исследование ассоциации полиморфных вариантов ряда генов метаболизма дофамина с идиопатической болезнью паркинсона в республике Башкортостан // *Медицинская генетика.* - 2008. - Т. 7. № 1 (67). - С. 39-49.

REFERENCES

1. The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motor disability and quality of life / A. Antonini [et al.] // *J. Neurol.* – 2012. – Vol. 259, № 12. – P. 2621-31.
2. Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study / C.C. Shen [et al.] // *Neurology.* – 2013. – Vol. 81, № 17. – P. 1538-44.
3. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease / J.C. Gomez-Esteban [et al.] // *J. Neurol.* – 2011. – Vol. 258. – P. 494–499.
4. Dopamine receptor D3 expressed on CD4+ T cells favors neurodegeneration of dopaminergic neurons during Parkinson's disease / H. González [et al.] // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 190, № 10. – P. 5048-56.
5. Association of DRD2 and DRD3 Polymorphisms with Parkinson's Disease in a Multiethnic Consortium / V. McGuire [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 307, № 1-2. – P. 22–29.

6. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients / S. Zainal Abidin [et al.] // BMC Neurol. – 2015. – Vol.15. – P.59.

7. Nagatsu, T. Comparative studies on the structure of human tyrosine hydroxylase with those of the enzyme of various mammals / T. Nagatsu, H. Ichinose // Comp. Biochem. Physiol. – 1991. – Vol. 98. – P. 203-210.

8. Gene expression profiling of substantia nigra dopamine neurons: further insights into Parkinson's disease pathology / F. Simunovic [et al.] // Brain. – 2009. – Vol. 132, Pt. 7. – P. 1795-809.

9. Four novel mutations in the tyrosine hydroxylase gene in patients with infantile parkinsonism / R.J. Swaans [et al.] // Ann. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 64, Pt.1. – P.25-31.

10. Gilyazova I.R., Khidiyatova I.M., Baitimerov A.R., Magzhanov R.V. Issledovanie assotsiatsii polimorfnykh variantov ryada genov metabolizma dofamina s idiopaticheskoi bolezn'yu Parkinsona v Respublike Bashkortostan (Research on the association of polymorphic variants of a number of dopamine metabolism genes with idiopathic Parkinson's disease in the Republic of Bashkortostan). Meditsinskaya genetika. 2008; (7):39-49. (In Russ)