

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.03

УДК 616.858-008.6

Г.Н. Ахмадеева, И.М. Хидиятова, Т.Р. Насибуллин,
И.Р. Гилязова, С.В. Умутбаев, Г.Н. Таюпова,
А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ (5-HTT, HTR1B, HTR2A, HTR2C И TPH1) С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ЕЕ КЛИНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ У ТАТАР

Нарушение метаболизма серотонина может играть определенную роль в патогенезе развития болезни Паркинсона (БП). Проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов генов серотонинергической системы: локусов *Stin2* и *5-HTTLPR* гена *5-HTT* (транспортера серотонина), *rs6296* гена *HTR1B*, *rs6311* гена *HTR2A*, *rs6318* гена *HTR2C* (рецепторов серотонина) и *rs1800532* гена *TPH1* (триптофангидроксилазы) с БП и ее клиническими формами у пациентов татарской этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан. В результате исследования с развитием БП в целом и с ее акинетико-ригидной формой установлены ассоциации аллеля *rs1800532*G* и генотипа *rs1800532*G/G* гена *TPH1*. С болезнью Паркинсона и с ее смешанной (акинетико-ригидно-дрожательной) формой обнаружена ассоциация аллеля *STin2*12* гена *5-HTT*. В результате анализа влияния исследуемых полиморфных вариантов генов на возраст манифестации БП обнаружены ассоциации аллеля *STin2*12* гена *5-HTT* с более поздним возрастом развития болезни (после 60 лет), аллеля *rs1800532*G* гена *TPH1* и у мужчин - аллеля *rs6318*G* гена *HTR2C* - с дебютом заболевания от 45 до 60 лет.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, серотонин, полиморфные варианты генов, триптофангидроксилаза, транспортер серотонина, рецепторы серотонина.

Disruption of serotonin metabolism may play a role in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). An analysis of the association of polymorphic variants of the genes of the serotonergic system was carried out: *Stin2* and *5-HTTLPR* loci of the *5-HTT* gene (serotonin transporter), *rs6296* of the *HTR1B* gene, *rs6311* of the *HTR2A* gene, *rs6318* of the *HTR2C* gene (serotonin receptors) and *rs1800532* *TPH1* gene (tryptophan hydroxylase) with PD and its clinical forms in patients of Tatar ethnicity living in the Republic of Bashkortostan. The study included 257 patients with sporadic PD and 368 healthy individuals. As a result of the study with the development of PD in general and with its akinetic-rigid subtype, associations of the *rs1800532*G* allele and the *rs1800532*G/G* genotype of the *TPH1* gene were established. Associations of the *rs6296*G/C* genotypes of the *HTR1B* gene and *rs6318*G/C* of the *HTR2C* gene were also revealed with the akinetic-rigid subtype of PD. The association of the *STin2*12* allele of the *5-HTT* gene was found with PD and the akinetic-rigid subtype with tremor (mixed subtype). An analysis of the influence of the studied polymorphic variants of genes on the age of PD manifestation revealed an association of the *STin2*12* allele of the *5-HTT* gene with a later age of disease development (after 60 years), and an association of the *rs6318*G* allele of the *HTR2C* gene (in men) and the *rs1800532*G* allele of the *TPH1* gene with the onset of the disease from 45 to 60 years old.

Keywords: Parkinson's disease, serotonin, polymorphic variants of the gene, tryptophan, serotonin transporter, serotonin receptors.

АХМАДЕЕВА Гульнара Наилевна – к.м.н., невролог, Международ. медицин. центр им. В.С. Бузаева, г. Уфа; Башкирский ГМУ, Институт биохимии и генетики Уфимского ФИЦ РАН, nevrolog.ufa@gmail.com, ORCID 0000-0001-5516-0587; Институт биохимии и генетики Уфимского ФИЦ РАН: **ХИДИЯТОВА Ирина Михайловна** – д.б.н., проф., Башкирский ГУ, ORCID 0000-0002-9600-5468, **НАСИБУЛЛИН Тимур Русланович** – к.б.н., ORCID 0000-0001-8823-8678, **Гилязова Ирина Ришатовна** – к.б.н., ORCID 0000-0001-9499-5632; **УМУТБАЕВ Салават Вилсамович** – невролог ГБУЗ Республиканская клинич. б-ца им. Г.Г. Куватова, г. Уфа; **ТАЮПОВА Гульназ Наилевна** – к.м.н., невролог, РКБ им. Г.Г. Куватова, Клинический институт неврологии и реабилитации «Медстандарт», г. Уфа; **БАЙТИМЕРОВ Азамат Рамзович** – к.м.н., директор Клинического ин-та неврологии и реабилитации «Медстандарт»; **МАГЖАНОВ Рим Валеевич** – д.м.н., проф. Башкирского ГМУ, ORCID 0000-0003-1246-4833, **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камиловна** – д.б.н., проф., директор Института биохимии и генетики Уфимского ФИЦ РАН, ORCID 0000-0003-2987-3334.

Введение. Несмотря на длительную историю изучения взаимодействия дофамина и серотонина между собой, до сих пор нет точного определения роли серотонинергической передачи в модуляции активности дофаминергических нейронов [18]. Показано, что у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) наблюдаются уменьшение общего количества серотонинергических нейронов и телец Леви в них [12,19], снижение уровня серотонина и экспрессии транспортера серотонина [15]. В то же время, отмечено повышение уровня экспрессии рецепторов 5-HT_{2C} [7]. Важным моментом стало наблюдение отсутствия корреляции потери транспортера с длительностью заболевания и инвалидностью [21]. Ранее нами были представлены

результаты большого ассоциативного клинико-генетического исследования влияния генов дофаминергической системы на развитие БП в одной из наиболее многочисленных этнических групп населения Республики Башкортостан (РБ) - у этнических татар [2].

Цель работы: исследовать возможное влияние шести полиморфных вариантов генов серотонинергической системы: транспортера серотонина (*5-HTT*), его рецепторов (*HTR1B*, *HTR2A* и *HTR2C*) и фермента триптофангидроксилазы (*TPH1*) на развитие БП и особенности клинического течения заболевания, а также определить генетические маркеры риска развития БП у татар.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования

Таблица 1

Частота аллелей и генотипов исследованных полиморфных локусов генов серотонинергической системы у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольной группе

1	2			3					4
5-HTT (STin2)	Частота аллелей, n (p, %)			Частота генотипов, N (p, %)					N
Выборка	*9	*10	*12	*9/10	*9/12	*10/10	*10/12	*12/12	
Контроль	21 (3,33)	240 (38,9)	369 (58,57)	11 (3,5)	9 (2,86)	57 (18,1)	116 (36,83)	122 (38,73)	315
Пациенты с БП	8 (1,59)	166 (33,07)	328 (65,34)	3 (1,2)	5 (1,99)	33 (13,15)	97 (38,65)	113 (45,02)	251
РД форма	5 (2,72)	74 (40,22)	105 (57,06)	2 (2,17)	3 (3,26)	18 (19,57)	36 (39,13)	33 (35,87)	92
АР форма	0	19 (29,69)	45 (70,31)	0	0	3 (9,38)	13 (40,62)	16 (50,0)	32
Смешанная форма	2 (1,64)	27 (22,13)	93 (76,23)	1 (1,64)	1 (1,64)	5 (8,2)	16 (26,23)	38 (62,3)	61
Маниф. до 45 лет	3 (7,5)	15 (37,5)	26 (65,0)	1 (5,0)	2 (10,0)	3 (15,0)	8 (40,0)	8 (40,0)	20
Маниф. 45-60 лет	3 (2,06)	47 (32,19)	96 (65,75)	0	3 (4,11)	8 (10,96)	31 (42,47)	31 (42,47)	73
Маниф. после 60 лет	3 (1,36)	66 (30,0)	151 (68,64)	2 (1,82)	1 (0,91)	14 (12,73)	36 (32,73)	57 (51,82)	110
5-HTTLPR	Частота аллелей, n (p, %)			Частота генотипов, n (p, %)					N
Выборка	*S	*L		*S/S	*S/L	*L/L			
Контроль	294 (54,04)	250 (45,96)		76 (27,94)	142 (52,21)	54 (19,85)			272
Пациенты с БП	162 (51,27)	154 (48,73)		38 (24,05)	86 (54,43)	34 (21,52)			158
РД форма	49 (53,26)	43 (46,74)		13 (28,26)	23 (50,0)	10 (21,74)			46
АР форма	25 (56,82)	19 (43,18)		9 (40,91)	7 (21,21)	6 (27,27)			22
Смешанная форма	46 (50,00)	46 (50,00)		8 (17,39)	30 (65,22)	8 (17,39)			46
Маниф. до 45 лет	10 (41,67)	14 (58,33)		3 (25,00)	4 (33,33)	5 (41,67)			12
Маниф. 45-60 лет	31 (51,67)	29 (48,33)		7 (23,33)	17 (56,67)	6 (20,0)			30
Маниф. после 60 лет	53 (55,21)	43 (44,79)		16 (33,33)	21 (43,75)	11 (22,92)			48
HTR1B (rs6296)	*C	*G		*C/C	*G/C	*G/G			N
Контроль	171 (35,33)	313 (64,67)		32 (13,22)	107 (44,22)	103 (42,56)			242
Пациенты с БП	158 (33,62)	312 (66,38)		31 (13,19)	96 (40,85)	108 (45,96)			235
РД форма	51 (32,28)	107 (67,72)		11 (13,92)	29 (36,71)	39 (49,37)			79
АР форма	17 (29,31)	41 (70,69)		5 (17,24)	7 (24,14)	17 (58,62)			29
Смешанная форма	40 (33,33)	80 (66,67)		4 (6,67)	32 (53,33)	24 (40,0)			60
Маниф. до 45 лет	6 (21,43)	22 (78,57)		1 (7,14)	4 (28,57)	9 (64,29)			14
Маниф. 45-60 лет	25 (27,17)	67 (72,83)		5 (10,84)	15 (32,61)	26 (56,52)			46
Маниф. после 60 лет	51 (38,64)	81 (61,36)		12 (18,18)	27 (40,91)	27 (40,91)			66
HTR2A (rs6311)	*A	*G		*A/A	*A/G	*G/G			N
Контроль	247 (33,56)	489 (66,44)		49 (13,32)	149 (40,48)	170 (46,2)			368
Пациенты с БП	189 (36,77)	325 (63,23)		39 (15,18)	111 (43,19)	107 (41,63)			257
РД форма	60 (34,48)	114 (65,52)		14 (16,09)	32 (36,78)	41 (47,13)			87
АР форма	24 (36,36)	42 (63,64)		7 (21,21)	10 (30,30)	16 (48,49)			33
Смешанная форма	49 (39,52)	75 (60,48)		7 (11,29)	35 (56,45)	20 (32,26)			62
Маниф. до 45 лет	10 (31,25)	22 (68,75)		1 (6,25)	8 (50,0)	7 (43,75)			16
Маниф. 45-60 лет	35 (35,0)	65 (65,0)		11 (22,0)	13 (26,0)	26 (52,0)			50
Маниф. после 60 лет	65 (40,63)	95 (59,37)		17 (21,25)	31 (38,75)	32 (40,0)			80
HTR2C (rs6318)	*C	*G		*C/C	*G/C	*G/G			N
Мужчины контроль	28 (11,57)	214 (88,43)		14 (11,57)	0	107 (88,43)			121
Женщины контроль	60 (13,42)	387 (86,58)		3 (1,43)	27 (12,86)	180 (85,71)			210
Мужчины с БП	28 (15,56)	152 (84,44)		14 (15,56)	0	76 (84,44)			90
Женщины с БП	18 (8,82)	186 (91,18)		3 (2,94)	12 (11,76)	87 (85,29)			102
РД форма (муж)	12 (16,67)	60 (83,33)		6 (16,67)	0	30 (83,33)			36
АР форма (муж)	4 (22,22)	14 (77,78)		2 (22,22)	0	7 (77,78)			9
Смешанная форма (муж)	4 (11,76)	30 (88,24)		2 (11,76)	0	15 (88,24)			17
РД форма (жен)	4 (5,00)	76 (95,00)		0	4 (10,0)	36 (90,0)			40
АР форма (жен)	7 (26,92)	19 (73,08)		1 (7,69)	5 (38,46)*	7 (53,85)			13
Смешанная форма (жен)	1 (1,92)	51 (98,08)		0	1 (3,85)	25 (96,15)			26
Маниф. до 45 лет (муж)	0	12 (100,0)		0	0	6 (100,0)			6
Маниф. 45-60 лет (муж)	8 (40,0)	12 (60,0)		4 (40,0)	0	6 (60,0)			10
Маниф. после 60 лет (муж)	8 (12,12)	58 (87,88)		4 (12,12)	0	29 (87,88)			33
Маниф. до 45 лет (жен)	0	16 (100,0)		0	0	8 (100,0)			8
Маниф. 45-60 лет (жен)	8 (9,76)	74 (90,24)		1 (2,44)	6 (14,63)	34 (82,93)			41
Маниф. после 60 лет (жен)	5 (6,76)	69 (93,24)		0	5 (13,51)	32 (86,49)			37

Окончание табл. 1

1	2		3			4
<i>TPH1 (rs1800532)</i>	*G	*T	*G/G	*G/T	*T/T	N
Контроль	381 (51,77)	355 (48,23)	93 (25,27)	195 (52,99)	80 (21,74)	368
Пациенты с БП	288 (59,26)	198 (40,74)	87 (35,8)	114 (46,92)	42 (17,28)	243
РД форма	108 (60)	72 (40,00)	34 (37,78)	40 (44,44)	16 (17,78)	90
АР форма	32 (61,54)	20 (38,46)	14 (45,16)	14 (45,16)	3 (9,68)	31
Смешанная форма	58 (50,88)	56 (49,12)	13 (22,18)	32 (56,14)	12 (21,05)	57
Маниф. до 45 лет	16 (50,00)	16 (50,00)	6 (37,50)	4 (25,0)	6 (37,5)	16
Маниф. 45-60 лет	90 (62,5)	54 (37,50)	28 (38,89)	34 (47,22)	10 (13,89)	72
Маниф. после 60 лет	124 (56,36)	96 (43,64)	33 (30,00)	58 (52,73)	19 (17,27)	110

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; РД – ригидно-дрожательная форма; АР – акинетико-ригидная форма.

Таблица 2

Ассоциации исследованных полиморфных локусов генов серотонинергической системы с болезнью Паркинсона

1	2	3	4	5
Генотип, аллель	Сравниваемые группы	P	OR	95% CI
5-HTT (STin2)				
*9/10	БП / контроль	0,104	0,33	0,09-1,2
*9/12		0,594	0,69	0,23-2,09
*10/10		0,132	0,69	0,43-1,1
*10/12		0,663	1,08	0,77-1,52
*12/12		0,145	1,3	0,93-1,82
*9		0,122	0,49	0,21-1,12
*10		0,081	0,8	0,63-1,02
*12		0,023	1,33	1,04-1,7
*10/10	АР форма / контроль	0,325	0,47	0,14-1,6
*10/12		0,703	1,17	0,56-2,46
*12/12		0,256	1,58	0,76-3,28
*12		0,082	1,68	0,96-2,94
*10		0,223	0,69	0,39-1,21
*9/10	АРД форма / контроль	0,699	0,46	0,06-3,63
*9/12		1,000	0,57	0,07-4,58
*10/10		0,060	0,4	0,15-1,04
*10/12		0,142	0,61	0,33-1,13
*12/12		0,001	2,61	1,48-4,59
*10		6x10 ⁻⁴	0,46	0,29-0,73
*12		2x10 ⁻⁴	2,27	1,45-3,55
*9/10		дебют > 60 лет / контроль	0,529	0,51
*9/12	0,465		0,31	0,04-2,48
*10/10	0,235		0,66	0,35-1,24
*10/12	0,489		0,83	0,52-1,31
*12/12	0,019		1,7	1,1-2,63
*10	0,034		0,69	0,5-0,96
*12	0,01		1,55	1,12-2,15
HTR1B (rs6296)				
*G/G	БП / контроль	0,462	1,15	0,8-1,65
*G/C		0,461	0,87	0,6-1,25
*C/C		1,000	1	0,59-1,7
*G		0,586	1,08	0,83-1,41
*G/G	АР форма / контроль	0,115	1,91	0,87-4,17
G/C		0,046	0,4	0,16-0,97
*C/C		0,567	1,37	0,49-3,85
*G		0,386	1,32	0,73-2,39

послужили образцы ДНК 257 пациентов с болезнью Паркинсона и 368 здоровых индивидов контрольной выборки, соответствующей выборке пациентов по полу и среднему возрасту. От пациентов и лиц контрольной группы получено добровольное информированное согласие на проведение исследования. Данное исследование было одобрено этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (Уфа). Включенные в исследование лица проживают на территории РБ и принадлежат татарской этнической группе. Диагноз «болезнь Паркинсона» установлен согласно клиническим диагностическим критериям Банка мозга общества болезни Паркинсона Великобритании [4]. Оценка степени тяжести БП определена по шкале Хен-Яра [11]; также учитывались клиническая форма и возраст манифестации заболевания (у ряда пациентов эти признаки остались неопределенными, поэтому в расчеты вошло разное количество образцов ДНК). Генотипирование по VNTR-локусам гена 5-HTT проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК и последующего электрофореза в полиакриламидном геле, по полиморфным локусам rs6311 и rs6318 –методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ), по локусам rs6296 и rs1800532 - методом амплификации и флуоресцентной детекции с помощью амплификатора «CFX» (Bio-Rad, США). Работа выполнена на оборудовании ЦКП «Биомика» (Отделение биохимических методов исследований и нанобиотехнологии РЦКП «Агидель») и УНУ «КОДИНК». При статистической обработке результатов применялся двусторонний вариант критерия Фишера. Все статистические тесты проводили для двустороннего уровня значимости, статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Продолжение табл.2

1	2	3	4	5
*G/G	дебют до 45 лет / контроль	0,165	2,43	0,79-7,47
*G/C		0,283	0,5	0,15-1,64
*C/C		1,000	0,5	0,06-3,95
*G		0,156	2	0,8-5,03
*G/G	дебют 45-60 лет / контроль	0,105	1,75	0,93-3,31
*G/C		0,192	0,61	0,31-1,19
*C/C		0,812	0,8	0,29-2,18
*G		0,150	1,46	0,89-2,4
HTR2A (rs6311)				
*A/A	БП / контроль	0,559	1,16	0,74-1,83
*A/G		0,510	1,12	0,81-1,55
*G/G		0,288	0,83	0,6 - 1,15
*A *G		0,252	1,15	0,91 - 1,46
*A/A	АР форма / контроль	0,198	1,75	0,72 - 4,25
*A/G		0,272	0,64	0,3 - 1,38
*G/G		0,856	1,1	0,54 - 2,24
*A *G		0,684	1,13	0,67 - 1,91
*A/A	АРД форма / контроль	0,839	0,81	0,35 - 1,88
*A/G		0,028	1,84	1,07 - 3,15
*G/G		0,074	0,58	0,33 - 1,02
*A		0,220	1,29	0,87 - 1,91
*A/A	дебют 45-60 лет / контроль	0,129	1,84	0,88 - 3,83
*A/G		0,063	0,52	0,27 - 1,01
*G/G		0,454	1,26	0,7 - 2,28
*A		0,822	1,07	0,69 - 1,66
HTR2C (rs6318)				
*C	мужчины БП / контроль	0,418	1,41	0,64 - 3,13
*G		0,418	0,71	0,32 - 1,58
*C	мужчины АР / контроль	0,306	2,18	0,41 - 11,55
*G		0,306	0,46	0,09 - 2,44
*C	мужчины дебют до 45 лет / контроль	1	0,57	0,03-10,66
*G		1	1,75	0,09-32,78
*C	мужчины дебют 45-60 лет / контроль	0,031	5,1	1,28 - 20,32
*G		0,031	0,2	0,05 - 0,8
*C/C	женщины БП / контроль	0,397	2,09	0,41 - 10,54
*G/C		0,857	0,9	0,44 - 1,86
*G/G		1,000	0,97	0,5 - 1,9
*G		0,354	1,35	0,72 - 2,52
*C/C	женщины АР форма / контроль	0,215	5,75	0,56 - 59,5
*G/C		0,025	4,24	1,29 - 13,91
*G/G		0,009	0,19	0,06 - 0,6
*C		0,354	1,35	0,72 - 2,52
*C/C	женщины АРД / контроль	1	1,12	0,12 - 10,39
*G/C		0,330	0,27	0,04 - 2,07
*G/G		0,216	4,17	0,54 - 31,94
*C		0,038	0,15	0,02 - 1,13
*G		0,038	6,67	0,89 - 50,18
TPH1 (rs1800532)				
*G/G	пациенты с БП / контроль	0,006	1,65	1,16 - 2,35
*G/T		0,160	0,78	0,56 - 1,08
*T/T		0,215	0,75	0,5 - 1,14
*G		0,012	1,36	1,08 - 1,71
*T		0,012	0,74	0,59 - 0,93
*G/G	РД форма / контроль	0,025	1,8	1,11 - 2,93
*G/T		0,159	0,71	0,45 - 1,13
*T/T		0,471	0,78	0,43 - 1,41
*G		0,055	1,4	1,01 - 1,95
*T		0,055	0,72	0,52 - 1

Результаты и обсуждение. Распределение частоты генотипов и аллелей исследованных локусов показано в табл. 1, а сравнительный анализ по полученным данным – в табл. 2. Во всех исследованных группах распределение частоты генотипов исследованных полиморфных вариантов соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p>0,05$).

Транспортер серотонина (5-HTT) осуществляет серотонинергическую передачу импульса и регулирует скорость обратного захвата серотонина в нейронах. Ген транспортера серотонина (5-HTT или SLC6A4) находится на хромосоме 17 (q11.1-q12) и состоит из 15 экзонов. Полиморфный VNTR-локус 2 интрона гена 5-HTT (STin2) состоит из некоторого количества повторяющихся копий элемента из 17 пн; известно о трех аллелях, содержащих 9 (STin2*9), 10 (STin2*10) и 12 (STin2*12) копий повтора [16]. Было показано влияние локуса на уровень генной экспрессии: STin2*9 связан с увеличенным уровнем экспрессии 5-HTT [6]. В нашем исследовании аллель *12 встречается чаще у пациентов с БП ($p=0,023$), особенно у пациентов со смешанной (акинетико-ригидно-дрожательной) формой БП ($p=0,0002$), и с дебютом заболевания после 60 лет ($p=0,01$), по сравнению с контрольной группой (табл. 2; в ней же опущены данные о генотипе *9*9 ввиду малочисленности групп). Анализ литературных данных показал, что целенаправленных исследований роли локуса Stin2 гена 5-HTT в развитии БП ранее не проводилось.

Аллельные варианты другого полиморфного варианта гена 5-HTT (5-HTTLPR) содержат повторы либо 16 (длинный аллель *L), либо 14 (короткий аллель *S), с делецией в 43 п.о. [5]. Присутствие длинного аллеля *L обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность метаболизма серотонина, по сравнению с коротким аллелем *S [13]. Проведенный нами анализ не обнаружил статистически значимых ассоциаций между аллельными вариантами данного локуса и развитием БП. Тем не менее, по литературным данным, генотип 5-HTTLPR*S/S увеличивает риск развития БП у итальянцев [26] и у китайцев [22], но не у жителей Норвегии [10]. Проведенный Gao L. и Gao H. мета-анализ не выявил наличие статистически значимой связи локуса 5-HTTLPR с развитием БП [25]. Таким образом, противоречивые в совокупности результаты по исследован-

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5
*G/G	АР форма / контроль	0,021	2,44	1,16 - 5,14
*G/T		0,456	0,73	0,35 - 1,52
*T/T		0,164	0,39	0,12 - 1,32
*G		0,197	1,49	0,84 - 2,65
*T		0,197	0,67	0,38 - 1,19
*G/G	дебют до 45 лет / контроль	0,259	1,77	0,63 - 5
*G/T		0,039	0,3	0,09 - 0,95
*T/T		0,215	2,16	0,76 - 6,12
*T		0,859	1,07	0,53 - 2,17
*G/G	дебют 45-60 лет / контроль	0,021	1,88	1,11 - 3,19
*G/T		0,439	0,79	0,48 - 1,31
*T/T		0,152	0,58	0,28 - 1,18
*G		0,022	1,55	1,07 - 2,24
*T		0,022	0,64	0,44 - 0,92
*G/G	дебют > 60 лет / контроль	0,326	1,27	0,79 - 2,03
*G/T		1,000	0,99	0,65 - 1,52
*T/T		0,350	0,75	0,43 - 1,3
*G		0,249	1,2	0,89 - 1,62
5-HTTLPR				
*S/S	пациенты с БП / контроль	0,428	0,82	0,52 - 1,29
*S/L		0,689	1,09	0,74 - 1,62
*L/L		0,711	1,11	0,69 - 1,8
*S		0,437	0,89	0,67 - 1,17
*L		0,437	1,12	0,85 - 1,48
*S/S	АРД форма / контроль	1,000	1,02	0,51 - 2,04
*S/L		0,874	0,92	0,49 - 1,72
*L/L		0,842	1,12	0,52 - 2,4
*S		0,910	0,97	0,62 - 1,51
*L		0,910	1,03	0,66 - 1,6
*S/S	АР форма / контроль	0,223	1,79	0,73 - 4,36
*S/L		0,078	0,43	0,17 - 1,09
*L/L		0,413	1,51	0,56 - 4,04
*S		0,910	0,97	0,62 - 1,51
*L		0,910	1,03	0,66 - 1,6
*S/S	дебют до 45 лет / контроль	1,000	0,86	0,23 - 3,26
*S/L		0,245	0,46	0,14 - 1,56
*L/L		0,136	2,88	0,88 - 9,43
*S		0,296	0,61	0,27 - 1,4
*L		0,296	1,65	0,72 - 3,78
*S/S	дебют 45-60 лет / контроль	0,672	0,78	0,32 - 1,89
*S/L		0,703	1,2	0,56 - 2,57
*L/L		1,000	1,01	0,39 - 2,59
*S		0,785	0,91	0,53 - 1,55
*L		0,785	1,1	0,65 - 1,88
*S/S	дебют > 60 лет / контроль	0,490	1,29	0,67 - 2,49
*S/L		0,348	0,71	0,38 - 1,32
*L/L		0,697	1,2	0,57 - 2,51
*S		0,912	1,05	0,68 - 1,62
*L		0,912	0,95	0,61 - 1,47

Примечание. P – значение точного двухстороннего теста Фишера; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал;

* значения $p < 0,05$,

ным полиморфным вариантам гена транспортера серотонина 5-HTT, тем не менее, позволяют думать о возможном модифицирующем влиянии более низкого уровня экспрессии этого гена на развитие БП.

Рецепторы серотонина также участвуют в механизмах серотонинергической передачи. Полиморфный вариант rs6296 гена HTR1B представляет собой нуклеотидную замену с.861G>C; при этом аллель rs6296*С связан со снижением среднего числа серотониновых рецепторов 1В на 20% [23]. Проведенный нами анализ не выявил статистически значимых связей как с БП в целом, так и с её клиническими особенностями. Ранее в двух отечественных работах также было показано отсутствие связи данного полиморфного локуса с развитием заболевания [1, 3].

Полиморфный вариант rs6311 гена HTR2A представляет собой нуклеотидную замену --1438G>A в промоторной области гена. Предполагается, что этот вариант модулирует промоторную активность 5-HTT2A, которая играет роль в развитии нейропсихиатрических расстройств [24]. Проведенный нами анализ показал наличие ассоциации генотипа rs6311*A/G со смешанной формой БП ($p=0,028$). Также выявлено, что частота генотипа *A/A и аллеля *A несколько выше в группах пациентов по сравнению с контрольной группой, но эти различия не достигают уровня статистической значимости. По опубликованным данным, носительство аллеля HTR2A*A увеличивает риск развития БП у русских [1,3]. В выборках пациентов из Италии и США ассоциации данного локуса с развитием БП не найдено [8, 9, 27].

Полиморфный вариант rs6318 (нуклеотидная замена с.68G>C) гена HTR2C влияет на экспрессию гена: аллель rs6318*С связан с образованием субстрата, имеющего в 2 раза более низкую аффинность к серотонину [14]. Результаты данного исследования показали, что у женщин с акинетико-ригидной формой БП генотипа *G/G встречается статистически значимо реже ($p=0,009$), а генотип *G/C – статистически значимо чаще ($p=0,025$), по сравнению с контролем (табл. 2). У мужчин с возрастом манифестации заболевания от 45 до 60 лет обнаружена статистически значимая более высокая частота аллеля *С ($p=0,03$) по сравнению с контрольной группой (табл. 2). В литературе показано, что существует взаимосвязь аллеля HTR2C*С с лекарственным паркинсонизмом у муж-

чин [20]. Триптофангидроксилаза (TPH) является скоростью-лимитирующим ферментом в процессе биосинтеза серотонина, катализируя превращение триптофана в 5-гидрокситриптофан (5-HT). Полиморфный вариант *rs1800532* гена *TPH2* представляет собой хорошо изученную нуклеотидную замену с.218A>C [17]. Результаты нашего исследования обнаружили у пациентов с БП статистически значимую более высокую частоту аллеля *G и генотипа *G/G: ($p=0,012$ и $p=0,006$, соответственно), по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Также у пациентов с акинетико-ригидной формой выявлено статистически значимое увеличение частоты генотипа *G/G ($p = 0,021$) по сравнению с контролем (табл. 2). Также генотип *G/G и аллель *G ассоциируются с манифестацией заболевания в возрасте от 45 до 60 лет. Исследования, посвященных поиску ассоциаций полиморфного локуса *rs1800532* гена *TPH1* с развитием БП, нами в литературе не найдено.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии некоторого модифицирующего влияния полиморфных локусов генов серотонинергической системы на основные клинические характеристики болезни Паркинсона (клиническая форма и возраст манифестации), внося вклад в генетическую предрасположенность к заболеванию. В частности, в этнической группе татар обнаружена ассоциация аллеля *STin2*12* гена *5-HTT* с развитием БП (более сильная связь выявлена с развитием её акинетико-ригидно-дрожательной формой). Также с развитием БП в целом и с развитием ее акинетико-ригидной формой установлены ассоциации аллеля *rs1800532*G* и генотипа *rs1800532*G/G* гена триптофангидроксилазы *TPH1*. С акинетико-ригидной формой БП выявлены и ассоциации полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов *HTR1B* и *HTR2C*. В результате анализа влияния исследуемых полиморфных локусов генов на возраст манифестации БП обнаружена ассоциация аллеля *STin2*12* гена *5-HTT* с более поздним возрастом дебюта болезни (после 60 лет), аллеля *rs1800532*G* гена *TPH1* и у мужчин - аллеля *rs6318*G* гена *HTR2C* - с возрастом манифестации заболевания от 45 до 60 лет. Анализ литературных данных выявил непоследовательные результаты исследований ассоциации представленных генетических вариантов с болезнью Паркинсона в различных регионах, что может быть связано,

в том числе, с популяционными различиями в распределении частоты аллелей и генотипов исследованных генов. Поэтому, учитывая популяционную генетическую неоднородность, важным моментом является выявление полиморфных вариантов генов, ассоциированных с развитием болезней, в отдельных этнических группах. Такие генетические варианты могут считаться маркерами риска или анти-риска развития многофакторных заболеваний и использоваться в исследуемых этнических группах для определения предрасположенности к их развитию.

Исследование поддержано грантом РФФИ р_а №19-015-00331; образцы ДНК для исследования взяты из «Коллекции биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2).

Литература

1. Багыева Г.Х. Клинико-генетический и биохимический анализ болезни Паркинсона: механизмы предрасположенности, экспериментальные модели, подходы к терапии / Г.Х. Багыева. – М., 2009.
2. Bagyeva G.H. Clinical-genetic and biochemical analysis of Parkinson's disease: mechanisms of predisposition, experimental models, approaches to therapy / G.H. Bagyeva. – M., 2009.
3. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминергической системы (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, TH, COMT и MAO-B) с идиопатической болезнью Паркинсона / Г. Н. Ахмадеева, И. М. Хидиятова, Т. Р. Насибуллин [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2017. – № 3(59). – С. 5-9.
4. Study of the association of polymorphic variants of dopaminergic genes (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, TH, COMT and MAO-B) with idiopathic Parkinson's disease / G.N. Akhmedeeva, I.M. Khidiyatova, T.R. Nasibullin [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2017. – № 3(59). – P. 5-9.
5. Технология ДНК - биочипов в анализе генетических маркеров болезни Паркинсона / М.И. Шадрина, Е.В. Филатова, Т. Никопенсус, И.А.И. Смоленская // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. – М., 2011. – С. 14–19.
6. DNA technology - biochips in the analysis of genetic markers of Parkinson's disease / M.I. Shadrina, E.V. Filatova, T. Nikopensus, I.A.I. Smolenskaya // Parkinson's disease and movement disorders. – M., 2011. – P. 14–19.
7. A Clinicopathologic Study of 100 Cases of Parkinson's Disease / A.J. Hughes, A.J. Lees, S.E. Daniel, S. Blankson // Arch. Neurol. – 1993. – Vol. 50, N 2. – P. doi.org/10.1001/archneur.1993.00540020018011
8. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression / A. Heils, A. Teufel, S. Petri [et al.] // J. Neurochem. – 1996. – Vol. 66, N 6. – P. 2621–2624. doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x
9. Combinatorial interaction between two human serotonin transporter gene variable number tandem repeats and their regulation by CTCF / F.R. Ali, S.A. Vasilou, K. Haddley [et al.] // J. Neurochem. – 2010. – Vol. 112, N 1. – P. 296–306.

doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06453.x

10. Fox S.H. 5-HT(2C) receptor binding is increased in the substantia nigra pars reticulata in Parkinson's disease / S.H. Fox, J.M. Brotchie // Mov. Dis. – 2000. – Vol. 15, N 6. doi.org/10.1002/1531-8257(200011)15:6<1064::AID-MDS1002>3.0.CO;2-C
11. Genomewide association study for susceptibility genes contributing to familial Parkinson disease / N. Pankratz, J.B. Wilk, J.C. Latourelle [et al.] // Hum. Genet. – 2009. – Vol. 124, N 6. – P. 593–605. doi.org/10.1007/s00439-008-0582-9
12. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease / J. Simón-Sánchez, C. Schulte, J.M. Bras [et al.] // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41, N 12. – P. 1308–1312. doi.org/10.1038/ng.487
13. Guzey C. Radioligand Binding to Brain Dopamine and Serotonin Receptors and Transporters in Parkinson's Disease: Relation to Gene Polymorphisms / C. Guzey, P. Allard, Th. Brannstrom // Int. J. Neurosci. – 2012. – N 1. – P. 124–132. doi.org/10.3109/00207454.2011.631716
14. Hoehn M.M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality / M.M. Hoehn, M.D. Yahr // Neurology. – 1967. – Vol. 17, N 5. – P. 427–42. doi: 10.1212/wnl.17.5.427.
15. Huot P. The serotonergic system in motor and non-motor manifestations of Parkinson's disease / P. Huot, S.H. Fox // Exp. Brain Res. – 2013. – Vol. 230. – P. 463–476. doi.org/10.1007/s00221-013-3621-2
16. Lesch K.P. Antidepressants and gene expression profiling: How to SNARE novel drug targets / K.P. Lesch, A. Schmitt // Pharmacogenom. J. – 2002. – Vol. 2, N 6. – P. 346–348. doi.org/10.1038/sj.tpj.6500150
17. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations / J. Lappalainen, J.C. Long, M. Eggert [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 1998. – Vol. 55, N 11. – P. 989–994. doi.org/10.1001/archpsyc.55.11.989
18. Maladaptive plasticity of serotonin axon terminals in levodopa-induced dyskinesia / D. Rylander, M. Parent, S.S. O'Sullivan [et al.] // Ann. Neurol. – 2010. – Vol. 68, N 5. doi.org/10.1002/ana.22097
19. National Center for Biotechnology Information (2021b). STIN2-VNTR serotonin transporter intronic VNTR enhancer [Homo sapiens (human)]. Updated 2020 Nov 24
20. No association between the tryptophan hydroxylase gene polymorphism and major depressive disorders and antidepressant response in a Korean population / B.J. Ham, M.S. Lee, H.J. Lee [et al.] // Psychiatr. Genet. – 2005. – Vol. 15, N 4. – P. 299–301. doi.org/10.1097/00041444-200512000-00014
21. Ogawa S.K. Organization of dopamine and serotonin system: Anatomical and functional mapping of monosynaptic inputs using rabies virus / S.K. Ogawa, M. Watabe-Uchida // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2018. – Vol. 174. – P. 9–22. doi.org/10.1016/j.pbb.2017.05.001
22. Paulus W. Correspondance anatomique _groupe rigide et gr tremblement / W. Paulus, K. Jellinger // Neuropathol. Exp. Neurol. – 1991. – Vol. 50, Issue 6. – P. 743–755.
23. Pharmacogenetics of Parkinsonism, Rigidity, Rest Tremor, and Bradykinesia in African-Caribbean Inpatients: Differences in Association With Dopamine and Serotonin Receptors / A.F. Al Hadithy, B. Wilffert, R.E. Stewart [et al.] // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. – 2008. – Vol. 147, B6. – P. 890–7. doi: 10.1002/ajmg.b.30746.
24. Politis M. Serotonergic Dysfunction in Parkinson's Disease and Its Relevance to Disability /

M. Politis, C. Loane // Sci. World J. – 2011. – N 11. – P. 1726–1734. doi.org/10.1100/2011/172893

22. Serotonin transporter polymorphic region 5-HTTLPR modulates risk for Parkinson's disease / X. Zhang, X. Cheng, Y.B. Hu [et al.] // Neurobiol. Aging. – 2014. – Vol. 35, N 8. – P. 1957.e9-1957.e14. doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.002

23. Substance Abuse Disorder and Major Depression are Associated with the Human 5-HT 1B Receptor Gene (HTR1B) G861C Polymorphism / Y.-Y. Huang, M.A. Oquendo, J.M. Harkavy Friedman [et al.] // Neuropsychopharmacology. –

2003. – Vol. 28. – P. 163–169. doi.org/10.1038/sj.npp.1300000

24. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity / M.J. Parsons, U.M. D'Souza, M.J. Arranz [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2004. – Vol. 56, N 6. – P. 406–410. doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.020

25. The association of serotonin transporter gene polymorphism and geriatric depression: A meta-analysis / Z. Gao, H. Yuan, M. Sun [et al.] // Neurosci. Lett. – 2014. – Vol. 578. – P. 148–152. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.06.046

26. Visual Hallucinations as Incidental Negative Effects of Virtual Reality on Parkinson's Disease Patients: A Link with Neurodegeneration? / G. Albani, E. Pedrolì, P. Cipresso [et al.] // Parkinsons Dis. – 2015. – 2015. – P. 194629. doi: 10.1155/2015/194629.

27. Visual hallucinations in Parkinson's disease are not influenced by polymorphisms of serotonin 5-HT_{2A} receptor and transporter genes / L. Kiferle, R. Ceravolo, L. Petrozzi [et al.] // Neurosci. Lett. – 2007. – Vol. 422, N 3. – P. 228–231. doi.org/10.1016/j.neulet.2007.06.028

Е.А. Кондрашова, В.А. Невзорова, Н.В. Захарчук СИСТЕМНЫЕ И ТОПИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ КУРЕНИИ И РАННИХ СТАДИЯХ ХОБЛ И АГ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.04

УДК 619:616

Определены системные и топические маркеры сердечно-сосудистого ремоделирования у лиц с анамнезом курения, ранними стадиями артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с помощью оценки содержания в сыворотке крови факторов роста (TGF- β , VEGF, белка ST-2) и эндотелина, а также дуплексного сканирования сонных артерий и стрейн-эхокардиографии. Из изученных системных маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования при ранних стадиях ХОБЛ и АГ у активно курящих лиц наиболее значимыми детерминантами являются VEGF и ЭТ-1. Несмотря на отсутствие различий в показателях липидного обмена между обследованными группами, именно у курящих лиц с ХОБЛ и АГ присутствуют более выраженные признаки атеросклероза в сонных артериях. Также при ранних стадиях ХОБЛ и АГ наблюдаются нарушения локальной сократимости миокарда. Топические изменения сосудов эластического типа и миокарда у курящих лиц с ХОБЛ и АГ имеют взаимосвязь у курильщиков всех групп с содержанием ST2, у пациентов с ХОБЛ и АГ – с уровнем VEGF.

Ключевые слова: табакокурение, артериальная гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелин-1, трансформирующий фактор роста TGF β -2, васкуло-эндотелиальный фактор роста-VEGF, белок ST2, сердечно-сосудистое ремоделирование.

Systemic and topical markers of cardiovascular remodeling were determined in individuals with a history of smoking and early stages of arterial hypertension (AH) and COPD by assessing serum levels of growth factors (TGF- β , VEGF, ST-2 protein) and endothelin, as well as duplex scanning of the carotid arteries and strain echocardiography. Of the studied systemic markers of cardiovascular remodeling in the early stages of COPD and hypertension in active smokers VEGF and ET-1 are the most significant determinants. Despite the absence of differences in lipid metabolism between the examined groups, it is smokers with COPD and hypertension who have more pronounced signs of atherosclerosis in carotid arteries. Also, in the early stages of COPD and AH, disorders of local myocardial contractility are observed. Topical changes in vessels of the elastic type and myocardium in smokers with COPD and AH have a relationship in smokers of all groups with ST2 content, in patients with COPD and AH with VEGF levels.

Keywords: smoking, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, endothelin-1, transforming growth factor TGF β -2, vasculo-endothelial growth factor-VEGF, ST2 protein, cardiovascular remodeling.

Стремительное изменение демографической структуры современного общества с прогнозируемым к 2050 г.

КОНДРАШОВА Елена Анатольевна – ассистент Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Владивосток), врач ультразвуковой диагностики КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1», eak912@list.ru; Институт терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ: **НЕВЗОРОВА Вера Афанасьевна** – д.м.н., проф., директор, nevzorova@inbox.ru, **ЗАХАРЧУК Наталья Владимировна** – д.м.н., доцент, zaharchuknat@mail.ru.

удвоением в популяции доли лиц старше 60 лет [14] нацеливает на поиск механизмов, усиливающих восприятие организма к развитию заболеваний, ассоциированных с различными механизмами старения [9, 13]. Согласно данным реальной клинической практики, более 25% пациентов старшей возрастной группы имеют коморбидную патологию, значимый вклад в наличие которой вносит сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ [3]. Одной из гипотез развития кардиопульмонального континуума, связанного со старением организма, является теория воспаления низкой градации с накоплением в крови циркулирующих провоспалительных цитокинов, факторов сосудистого роста и вазоконстрик-

ции [4,5]. Воспаление сосудистой стенки способствует ее ремоделированию, повреждению, увеличению жесткости, развитию атеросклероза [1]. Согласно доминирующей концепции превентивной медицины, наибольший интерес представляет изучение маркеров ремоделирования органов-мишеней у лиц, подверженных воздействию факторов риска и/или с ранними стадиями хронических неинфекционных заболеваний.

Материалы и методы. В исследование включено 114 лиц в возрасте 48,8 $\pm$ 0,68 года (мужчин 55%), являющихся активными курильщиками табака с индексом пачка/лет 10 и более (ИКЧ=17 $\pm$ 2 пачка/лет). Группа контроля – некурящие лица (14 чел.) сопоста-