

АХМАДЕЕВА ГУЛЬНАРА НАИЛЕВНА

**РОЛЬ ГЕНОВ СИСТЕМЫ МЕТАБОЛИЗМА МОНОАМИНОВ В РАЗВИТИИ
БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ЕЁ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ**

14.01.11 – Нервные болезни

03.02.07 – Генетика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор биологических наук, профессор

Магжанов Рим Валеевич
Хидиятова Ирина Михайловна

Официальные оппоненты:

Катунина Елена Анатольевна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Зинченко Рена Абульфазовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии, заместитель директора по научно-клинической работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится: «___» _____ 2017 г. в «___:___» часов на заседании Диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01,
кандидат медицинских наук

Гнедовская Елена Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Болезнь Паркинсона (БП) — это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции [Левин, Федорова, 2012]. Уже на ранних стадиях развития болезни у 90–95% больных БП наблюдаются различные нейропсихологические расстройства: депрессия, тревога, нарушения сна, когнитивные нарушения [Antonini et al., 2012]. По сравнению с лицами, имеющими другие инвалидизирующие заболевания, у пациентов с БП того же возраста и пола риск возникновения деменции и депрессии в 2,5-6 раз выше [Leentjens et al., 2003; Aarsland et al., 2010]. Риск развития БП у пациентов с уже имеющимися депрессивными расстройствами в 3,24 раза выше, чем в общей популяции [Shen et al., 2013]. Это означает, что, по-видимому, дефицит моноаминов (дофамина, серотонина и ацетилхолина), возникающий в результате нейродегенеративного процесса в различных отделах головного мозга, является общим в патогенезе развития БП и нейропсихологических расстройств [Weintraub et al., 2005; Aarsland et al., 2007; Gómez-Esteban et al., 2009].

БП представляет собой спорадическое многофакторное заболевание с определенной генетической предрасположенностью, хотя существуют и моногенные формы заболевания: картировано 13 генных локусов, связанных с отдельными наследственными формами БП, в 11 из них идентифицированы гены [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>]. В настоящее время в электронной базе данных по генетике БП представлены результаты 889 мета-анализов, подтвердивших ассоциацию 20 генных локусов со спорадической формой заболевания [<http://www.pdgene.org/>]. Полученные результаты неоднозначны и противоречивы вследствие этнической гетерогенности исследуемых групп пациентов, существования популяционных особенностей распределения частот аллелей генов, недостаточности выборок. В связи с этим являются актуальными комплексные клинико-генетические исследования БП, направленные на изучение патогенеза и разработку эффективных методов ДНК-диагностики, оптимальных для конкретных регионов.

Разработанность темы исследования

Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение БП в Республике Башкортостан (РБ) проводится в течение последних пятнадцати лет. Установлено, что распространенность БП в республике составляет 68,6 на 100 тыс. взрослого населения; частота семейных форм – 5,95%, что соответствует среднемировым показателям. Также среди пациентов с БП отмечается повышенная частота тревожно-депрессивных и когнитивных нарушений, расстройств ночного сна [Байтимеров, 2007].

Ранее при изучении молекулярно-генетических основ БП в РБ были исследованы некоторые гены ядерной и митохондриальной ДНК (мтДНК), в том числе и некоторые гены дофаминергической системы. Среди генов метаболизма дофамина были исследованы гены *TH*, *DAT1*, *COMT* и выявлены их определенные полиморфные варианты, ассоциированные с БП и ее отдельными клиническими формами [Гилязова и др., 2008; Gilyazova et al., 2006; Khusnutdinova et al., 2008]. К настоящему времени выборки пациентов с БП и контроля из РБ удвоены, что позволяет формировать репрезентативные сравниваемые группы с учетом их этнической принадлежности и клинических особенностей пациентов.

Исследований, изучающих возможную генетическую основу развития нейропсихологических расстройств при БП, в мире немного. Имеются отдельные работы, подтвердившие наличие ассоциаций когнитивных нарушений при БП с аллельными вариантами в гене катехол-орто-метилтрансферазы (*COMT*) и в гене белка тау (*MAPT*) [Williams-Gray et al., 2008, 2009]. И, хотя в настоящее время доказано влияние многих функционально значимых полиморфных вариантов генов системы метаболизма моноаминов на процессы формирования эмоций, когнитивных функций и тяжелых поведенческих расстройств (биполярного аффективного заболевания, шизофрении и др.) [Clayden et al., 2012; Jiang et al., 2013; Salem et al., 2013; Zhang et al., 2014; Gatt et al., 2015; Howe et al., 2015], детального комплексного исследования роли этих генов в формировании тех или иных нейропсихологических нарушений у пациентов с БП ранее не проводилось.

Таким образом, с учетом уже накопленного в лаборатории материала и определенных результатов исследований, актуальным является дальнейшее углубленное исследование роли генов системы метаболизма, транспорта и рецепции дофамина и серотонина в развитии БП в различных этнических группах. При этом особое значение имеет исследование роли полиморфизма этих генов в развитии нейропсихологических нарушений при БП.

Цель исследования:

Провести поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем с развитием и клиническими особенностями болезни Паркинсона; выявить клинические и генетические факторы риска развития нейропсихологических нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона для совершенствования методов профилактики и лечения.

Задачи исследования:

У пациентов с БП:

1. Провести клинико-нейропсихологическое обследование пациентов с БП трех этнических групп РБ (башкир, русских и татар).
2. Выявить клинические факторы риска развития когнитивных нарушений, расстройств ночного сна, депрессии и тревожности.
3. Провести анализ ассоциации развития БП, ее клинических характеристик (форма и возраст манифестации) и нейропсихологических нарушений с полиморфными вариантами генов дофаминергической и серотонинергической систем:
 - рецептора D1 дофамина (*rs4532* или *-48G>A*);
 - рецептора D2 дофамина (*rs1800497* или *Taq1* и *rs6275*);
 - рецептора D3 дофамина (*rs6280* или *Ser9Gly*);
 - рецептора D4 дофамина (*VNTR 48bp*, *VNTR 120bp* и *rs747302* или *616C>T*);
 - моноаминоксидазы типа В (*rs1799836*);
 - тирозингидроксилазы (*(TCAT)n-повторы*);
 - катехол-орто-метилтрансферазы (*rs4680* или *1947G>A*, или *Val108Met*);
 - транспортера серотонина (*5-HTTLPR* и *Stin2*);
 - рецептора 1В серотонина (*rs6296* или *861G>C*);
 - рецептора 2А серотонина (*rs6311* или *-1438G>A*);
 - рецептора 2С серотонина (*rs6318* или *Cys23Ser*);
 - триптофангидроксилазы (*rs1800532*)
4. Оценить роль межгенных взаимодействий в развитии БП.
5. Разработать мобильное приложение «Паркинсон» для оптимизации клинического наблюдения пациентов с болезнью Паркинсона.

Научная новизна

Впервые определены клинические предикторы развития нейропсихологических нарушений при БП в РБ с учетом этнической принадлежности. Впервые проведен анализ полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем *DRD1-DRD4*, *MAO-B*, *5-HTT*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1* у пациентов с БП и здоровых индивидуумов из РБ. Впервые в трех этнических группах (русских, татар и башкир) оценена взаимосвязь развития заболевания, его клинических форм и возраста манифестации, а также нейропсихологических нарушений при БП с полиморфными вариантами исследованных генов. Впервые определены сочетания аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов системы метаболизма моноаминов, ассоциированных как с повышенным, так и с пониженным риском развития БП в этнических группах русских и татар. Разработано новое мобильное приложение «Паркинсон», позволяющее контролировать динамику моторных/немоторных флюктуаций в течение дня, определять выраженность тревожно-депрессивных проявлений и расстройств сна, а также дистанционно корректировать дофаминергическую терапию.

Теоретическая и практическая значимость

Данные проведенных исследований показывают, что клиническими предикторами развития деменции при БП являются более поздняя стадия заболевания и клинически выраженная депрессия. Основными факторами, влияющими на развитие нарушений ночного сна при БП, определены большая длительность и степень тяжести заболевания, степень двигательных нарушений, большой когнитивный дефицит и тревожно-депрессивные расстройства. Клиническими предикторами депрессии и повышенной тревожности являются женский пол, поздняя стадия заболевания, низкий уровень повседневной активности, высокая степень двигательных нарушений. У мужчин одним из факторов риска развития депрессии является ранняя манифестация БП.

Генетическими факторами риска развития болезни Паркинсона и ее клинико-нейропсихологических характеристик являются определенные полиморфные варианты генов дофаминергической и серотонинергической систем. При обнаружении этих факторов риска у пациентов с уже установленным диагнозом «идиопатическая болезнь Паркинсона» показано более тщательное и регулярное обследование у невролога, а также раннее назначение антидепрессантов и холинергических препаратов.

Полученные с помощью мобильного приложения «Паркинсон» данные о наличии и степени выраженности нарушений сна, тревожности и депрессии можно использовать для ранней диагностики таких тяжелых осложнений БП, как депрессия и деменция, и более раннего начала соответствующей терапии.

Основные положения исследования вносят вклад в понимание механизмов развития клинических и нейропсихологических особенностей БП.

Внедрение в практику

Полученные данные используются в практической работе Республиканского кабинета болезни Паркинсона на базе поликлиники ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, в Республиканском консультативно-диагностическом центре экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии ООО «Национальный медицинский холдинг «МЕДСТАНДАРТ» и применяются в учебном процессе кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования могут быть использованы при чтении спецкурсов в медицинских ВУЗах и на факультетах биологии, на курсах повышения квалификации врачей-неврологов, а также в практической работе неврологов.

Методология и методы исследования

Методология проведенного исследования состоит в использовании системного подхода на основе комплекса клинического, нейропсихологического и генетического анализов, а также изучения литературных данных по проблеме болезни Паркинсона и развития нейропсихологических нарушений при данном заболевании.

Для клинико-нейропсихологического исследования были выбраны следующие методы: клинический осмотр с использованием шкал Хен-Яра и Шваба, а также Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS); нейропсихологическое тестирование с определением степени когнитивных функций и выраженности депрессивных расстройств, уровня тревожности и качества ночного сна.

Для молекулярно-генетического исследования были выбраны следующие методы: выделение геномной ДНК фенольно-хлороформной экстракцией, полимеразная цепная

реакция синтеза ДНК, рестрикционный анализ, метод амплификации и флуоресцентной детекции с помощью амплификатора «CFX».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Определены клинические предикторы развития некоторых нейропсихологических расстройств при БП. На развитие деменции влияют более поздняя стадия заболевания и клинически выраженная депрессия. Основными факторами, влияющими на развитие расстройств ночного сна при БП, являются большая длительность и степень тяжести заболевания, степень двигательных нарушений, большой когнитивный дефицит и тревожно-депрессивные расстройства.
2. Клиническими предикторами развития депрессии и тревожности являются женский пол, поздняя стадия заболевания, низкий уровень повседневной активности и высокая степень двигательных нарушений. У мужчин одним из факторов риска развития депрессии является ранняя манифестация БП.
3. Выявлена зависимость определенных нейропсихологических нарушений при БП от этнической принадлежности: у русских пациентов отмечаются более тяжелые депрессивные нарушения; у татар выявлены более высокие показатели личностной тревожности; этнических различий по частоте когнитивных расстройств нами не установлено.
4. Ассоциации с клиническими особенностями БП и развитием заболевания в целом во всех трех исследованных этнических группах установлены с: локусом *Val108Met (rs4680)* гена *COMT* (аллель *rs4680*G* является генетическим маркером риска развития БП в целом, а также ригидно-дрожательной и акинетико-ригидно-дрожательной форм в возрасте от 45 до 60 лет); локусом *rs6272* гена *DRD2* (аллель *rs6275*G* является генетическим маркером риска развития заболевания с ранней манифестацией); локусом *Cys23Ser (rs6318)* гена *HTR2C* у женщин (аллель *rs6318*G* - маркер риска развития акинетико-ригидно-дрожательной формы БП).
5. Этноспецифическими генетическими маркерами риска развития БП являются: у башкир - аллели *rs6280*C* гена *DRD3*, *rs1799836*T* гена *MAO-B* (у мужчин) и генотип *rs6311*G/G* гена *HTR2A*; у русских – аллель *DRD4*4R* (локуса *VNTR 48bp* гена *DRD4*); у татар – аллель *rs4680*G* и генотип *rs4680*G/G* гена *COMT*, аллель *STin2*12* гена *5-HTT*, аллель *rs1800532*G* и генотип *rs1800532*G/G* гена *TPH1*.
6. Маркерами генетического риска развития нейропсихологических нарушений являются: генотип *rs6275*A/A* гена *DRD2* (повышенная тревожность); генотип *rs6280*T/T* гена *DRD3*

(депрессия, особенно ее соматические проявления); аллели *TH*6* и *TH*7* полиморфного локуса (*TCAT*)*n*-повторов (атипичная депрессия с суицидальными идеями); генотип *rs4680*G/G* гена *COMT* (деменция).

7. В группе татар идентифицировано 13 аллельных сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП, наиболее значимое из которых - сочетание *rs4680(COMT)*G + (TCAT)nTH*8 + rs6311(HTR2A)*A + rs6296(HTR1B)*G* ($p=0,0083$; $OR=9,57$). Единственное протективное - сочетание *rs4532(DRD1)*T + rs4680(COMT)*A + rs1800532(TPH1)*T* ($p=0,0042$; $OR=0,42$). В группе русских выявлено 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП; наиболее значимые - *rs4680(COMT)*G + STin2(5-HTT)*12 + VNTR48(DRD4)*4R + 5-HTTLPR*S* ($p=0,0403$; $OR=6,38$) и *STin2(5-HTT)*12 + rs1800532(TPH1)*G + (TCAT)nTH*8* ($p=0,042$; $OR=6,61$).

8. Мобильное приложение «Паркинсон» возможно использовать для контроля ежедневного самочувствия пациента с БП, учета выраженности тревожно-депрессивных проявлений и расстройств сна, дистанционной коррекции дофаминергической терапии.

Личный вклад автора

Результаты, содержащиеся в работе, получены автором лично и при его непосредственном участии на всех этапах выполненной диссертационной работы: научного и информационного поиска, анализа данных литературы, составлении плана диссертационной работы, в выборе методов, клинико-нейропсихологическом обследовании и анкетировании пациентов, сборе генетического материала, выделении и генотипировании ДНК. Автором предложена идея и создан дизайн мобильного приложения «Паркинсон».

Степень достоверности результатов и апробация результатов работы

По результатам проведенной проверки достоверности первичной документации и личного участия автора заключено, что результаты исследования, приведенные в диссертации, полностью соответствуют имеющимся в регистрационных документах (протоколах и др.). Все исследования, указанные автором в диссертации, обработка, анализ и оценка результатов выполнены лично автором. Обоснованный объем первичного материала в работе, выполненной с использованием современных методов исследований, наличие полной первичной документации, достаточная статистическая обработка результатов позволяют заключить, что полученные автором данные являются

достоверными. Полнота и глубина собранного материала в достаточной мере обосновывают выводы и рекомендации, вытекающие из полученных автором диссертации результатов.

Результаты исследований докладывались на научной конференции «Нейродегенеративные заболевания: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении» (Москва, ИБР, 12-13 мая 2010 г.), Международном конгрессе по геному человека (HUGO) (Дубай, ОАЭ, 14-17 марта 2011г.), 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии» (Курск, 17-19 мая 2011 г.), II Национальном Конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движения (Москва, 21-23 сентября 2011 г.), II Всероссийской школе-конференции (Уфа, 27-29 сентября 2011), III Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 23 апреля 2015 г.), VII съезде Российского общества медицинских генетиков (Санкт-Петербург, 19-23 мая 2015 г.), XVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 29-30 сентября 2016 г.).

Публикации

По материалам настоящей диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 6 печатных работ - в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, и 1 статья в печати.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных методологии и методам исследования, результатам собственных исследований и их обсуждению, выводов, практических рекомендаций, перечня использованной литературы и приложения. Материалы исследования изложены на 326 страницах машинописного текста, иллюстрированных 47 рисунками, 102 таблицами и приложениями. Перечень используемой литературы включает 530 источников, в том числе 31 отечественный и 499 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения в исследование: диагноз «идиопатическая болезнь Паркинсона», установленный согласно клиническим диагностическим критериям Банка мозга общества болезни Паркинсона Великобритании [Hughes et al., 1992], возраст от 18 лет, отсутствие в анамнезе терапии антидепрессантами и антихолинэстеразными препаратами.

В **клиническое исследование** были включены 322 пациента с БП различных этнических групп, проживающих на территории РБ. Дополнительно проанализировано 376 образцов ДНК пациентов с БП с краткими анамнестическими данными. По клиническим характеристикам пациенты разделены на группы в зависимости от клинической формы (ригидно-дрожательная (РД), акинетико-ригидная (АР) и акинетико-ригидно-дрожательная (АРД), или смешанная) и от возраста манифестации БП (до 45 лет, от 45 до 60 лет и возраст манифестации старше 60 лет). Степень тяжести заболевания определена согласно шкале Хен-Яра [Hoehn, Yahr, 1967; Lindvall, 1989]. Для более точной оценки была использована Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [Fahn et al., 1987]. Повседневная активность оценена по шкале Шваба.

Нейропсихологическое тестирование проведено 322 пациентам. Использовались следующие шкалы: MMSE (для тестирования когнитивных функций), опросник депрессии Бека (для определения наличия и степени выраженности депрессивных расстройств), шкала Спилбергера (для определения уровня личностной и реактивной тревожности), анкета оценки ночного сна Вейна (с целью оценки качества ночного сна).

Для **молекулярно-генетического исследования** был создан банк ДНК, включающий образцы 698 пациентов с БП (273 татар, 230 русских, 100 башкир, 95 метисов и представителей других национальностей) и 755 здоровых добровольцев (390 татар, 210 русских, 125 башкир, 30 метисов и представителей других этносов), соответствовавших выборке больных по полу, среднему возрасту и этническому составу. У всех обследованных лиц кровь для ДНК-анализа была получена с их информированного согласия. Коллекция ДНК набиралась в течение нескольких лет, поэтому в исследование полиморфных локусов было включено разное количество образцов ДНК и разное количество человек в контрольных группах.

Выделение ДНК проводили методом последовательной фенольно-хлороформной экстракции из лимфоцитов периферической венозной крови по Мэтью [Mathew, 1984].

Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК и дальнейшего рестрикционного анализа (ПДРФ). Результаты анализа оценивали при проведении электрофореза в 7% полиакриламидном геле. Генотипирование по полиморфным локусам *rs4532*, *rs6280*, *rs1799836*, *rs6296* и *rs1800532* проводили методом амплификации и флуоресцентной детекции с помощью амплификатора «CFX» (Bio-Rad).

Статистическая обработка клинических данных произведена с помощью профессионального пакета программ Statistica 7.0 с использованием непараметрических методов (определение U-коэффициента Манна-Уитни (pU) и коэффициент Спирмена (R_s)). При сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля применялся критерий χ^2 (с поправкой Йетса на непрерывность) и двусторонний вариант критерия Фишера. Дополнительно для множественных сравнений вводили поправку Бонферрони. В случае статистически значимых различий силу ассоциаций оценивали в значениях показателя соотношения шансов (Odds Ratio, OR). Ассоциацию ОНП с болезнью анализировали при помощи пакета программ PLINK 1.07 [Purcell et al., 2007]. Для мета-анализа результатов по этническим выборкам русских, татар и башкир использовали программу WinPeri v.11.32 [Abramson, 2011]. Для вычисления среднего значения OR и уровня значимости рассматривали модели с фиксированным (метод Мантеля-Хензеля) и случайным (метод Дерсимоняна-Лэйрда) эффектами [Higgins J.P., 2002]. Поиск сочетаний аллелей и генотипов, ассоциированных с БП, осуществлялся в программе APSampler 3.6.1. [<https://code.google.com/p/apsampler>]. Для выявления ассоциации между нейропсихологическими характеристиками и генотипами (аллелями) статистическая обработка данных была проведена с использованием однофакторного (ANOVA) дисперсионного анализа (пакет прикладных программ «SPSS v.13.0»). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общая клиническая характеристика пациентов с болезнью Паркинсона в РБ

Краткая клиническая характеристика пациентов с БП, включенных в клиническое обследование, дана в таблице 1. Среди начальных симптомов пациенты чаще отмечали тремор пальцев правой руки по типу счета монет – в 251 (35,96%) случае, реже – тремор левой руки (в 161, или 23,07%, случае). В целом, дебют заболевания с тремора покоя

отмечен у 458 пациентов (65,62%), что достоверно выше по сравнению с началом БП с гипокинезии и мышечной ригидности ($p=0,003$). Выявлена статистически значимая более

Таблица 1. Краткая клиническая характеристика пациентов с БП.

	Мужчины	Женщины	Оба пола
Количество пациентов	308 (44,13%)	390 (55,87%)	698
Средний возраст	67,41±3,5 лет	66,12±4,02 лет	66,8±4,82 лет
Средний возраст манифестации БП	58,85±4,09 лет	58,07±5,11 лет	58,41±4,47 лет
Средняя продолжительность заболевания	7,04±1,63 лет	5,47±1,78 лет	6,15±2,55 лет
Средняя степень тяжести	3,03 балла	3,12 балла	3,13 балла
РД форма	188 (61,04%)	234 (60,0%)	422 (60,46%)
АР форма	51 (16,56%)	53 (13,59%)	104 (14,9%)
АРД форма	69 (22,4%)	103 (26,41%)	172 (24,64%)

высокая частота манифестации БП с правосторонних симптомов (тремора покоя или ригидности и гипокинезии) по сравнению с частотой левостороннего дебюта заболевания (61,89% и 34,69%, соответственно). При распределении пациентов по форме заболевания выявлено преобладание РД формы (у 422 пациентов или 60,46%). По мере увеличения стадии заболевания отмечается более высокая частота встречаемости АРД формы БП: в группе пациентов со II и III степенью тяжести АРД форма отмечается в 7,77% и 22,86% случаях, соответственно; в группе пациентов с IV и V степенью тяжести АРД форма встречается в 53,28% и 70,83% случаях, соответственно ($p<0,01$).

По характеру клинических проявлений БП выявлены этнические различия: у русских пациентов статистически достоверно чаще встречается РД форма ($p=0,043$), а также достоверно реже - АР и смешанная формы ($p>0,05$), по сравнению с башкирами.

При разделении пациентов в зависимости от длительности заболевания на 3 группы (до 5 лет, 6-10 лет и больше 10 лет) и сравнении среднего балла шкалы UPDRS между группами мужчин и женщин выявлено, что в группах с длительностью заболевания больше 6 лет отмечаются статистически значимые более высокие средние баллы у мужчин по сравнению с женщинами ($p=0,009$ и $p=0,01$) (рисунок 1А). При аналогичном сравнении

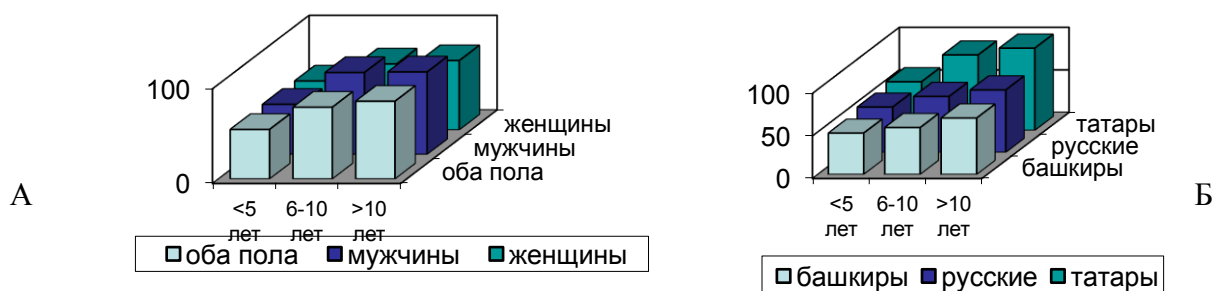


Рисунок 1. Зависимость среднего балла шкалы UPDRS от длительности БП у пациентов мужского и женского пола (А) и различных этносов (Б).

среднего балла шкалы UPDRS между этнически подразделенными группами БП наблюдаются статистически значимые более высокие значения среднего балла UPDRS у татар во всех группах с различной длительностью заболевания по сравнению с башкирами ($p < 0,05$) (рисунок 1Б).

Нейропсихологическое обследование

Распределение включенных в нейропсихологическое обследование пациентов по этническому составу было следующим: 56 башкир, 99 русских, 145 татар и 22 пациента других национальностей. При оценке по шкале MMSE отклонения (включая умеренные и легкие когнитивные нарушения) выявлены у 308 из обследованных 322 пациентов (95,65%), из них среди мужчин - у 140 (97,22%), среди женщин - у 168 (94,38%) (таблица 2).

Таблица 2. Характеристика когнитивных нарушений среди мужчин и женщин.

	Мужчины, N=144 (n, %)	Женщины, N=178 (n, %)	p	Оба пола, N=322 (n, %)
Возрастная норма	4 (2,78)	10 (5,61)		14 (4,35)
ЛКН	25 (17,36)	32 (17,98)	0,10	57 (17,7)
УКР	55 (38,19)	71 (39,89)	0,809	126 (39,13)
Деменция,	60 (41,67)	65 (36,52)		125 (38,82)
в т.ч. легкой степени	49 (34,03)	53 (29,78)	0,139	102 (31,68)
умеренной степени	9 (6,25)	10 (5,62)	0,351	19 (5,9)
выраженной степени	2 (1,39)	2 (1,12)	0,096	4 (1,24)

Примечание: N – общее количество пациентов; n – количество пациентов данной выборки; p – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ частот встречаемости когнитивных нарушений разной степени выраженности между группами пациентов трех этнических принадлежностей выявил статистически значимо более высокое значение частоты встречаемости деменции (преимущественно легкой степени) у татар по сравнению с башкирами и русскими ($p < 0,05$) (рисунок 2).

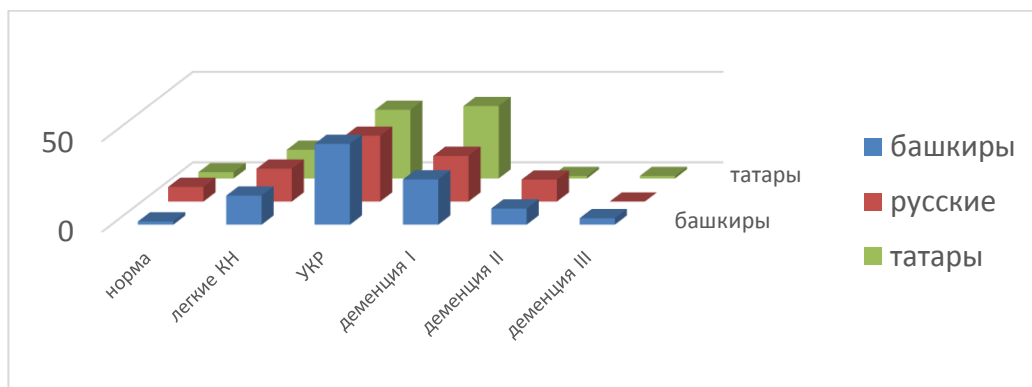


Рисунок 2. Характеристика когнитивных нарушений у пациентов с БП башкир, русских и татар.

Расстройства ночного сна различной степени выраженности, включая пограничные нарушения, зафиксированы у 190 (59,01%) пациентов, при этом 100% обследованных хотя бы в одном пункте шкалы АОС отмечают недостаточность или некачественность сна. Группу пациентов, имеющих явные нарушения сна, составляют 116 человек (36,03%) (таблица 3).

Таблица 3. Характеристика нарушений ночного сна у мужчин и женщин.

Группы	Мужчины, N=144(n, %)	Женщины, N=178(n, %)	р	Оба пола, N=322 (n, %)
Нет нарушений	62 (43,06)	70 (39,32)	0,499	132 (40,99)
Пограничные нарушения	37 (25,69)	37 (20,79)	0,298	74 (22,98)
Нарушения сна	45 (31,25)	71 (39,89)	0,108	116 (36,03)

Примечание: р – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты (p<0,05).

Исследование депрессивных нарушений по шкале Бека показало, что у большинства пациентов (261 человек (81,06%)) отмечается клинически выраженная депрессия. При этом у мужчин достоверно чаще встречается «субдепрессия» (p=0,028), у женщин - «тяжелая депрессия» (p=0,009) (таблица 4).

Таблица 4. Характеристика депрессивных нарушений у пациентов с БП.

	Мужчины, N=144(n, %)	Женщины, N=178(n, %)	р	Оба пола, N=322 (n, %)
Нет признаков	14 (9,72)	13 (7,30)	0,281	27 (8,39)
Субдепрессия	22 (15,28)	14 (7,87)	0,028*	36 (11,18)
Умеренная депрессия	19 (13,19)	20 (11,24)	0,357	39 (12,11)
Выраженная депрессия	58 (40,28)	70 (39,33)	0,476	128 (39,75)
Тяжелая депрессия	32 (22,22)	62 (34,83)	0,009*	94 (29,19)

Примечание: р – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты (p<0,05).

Наиболее частыми были жалобы на утрату работоспособности (91,67%), общую утомляемость (88,89%) и утрату либидо (88,19%). Наименьшими по частоте были жалобы на суицидальные мысли (17,36%), чувство вины (23,78%) и ощущение предстоящего наказания (31,25%). В целом, в ходе исследования отмечена большая отягощенность депрессии соматическими симптомами, нежели когнитивно-аффективными. При разделении пациентов по полу выявлено, что женщины достоверно чаще, чем мужчины, отмечают чувство несостоятельности (p=0,0005), чувство вины (p=0,0014) и предстоящего наказания (p=0,0053), отвращения к себе (p=0,012), идеи самообвинения (p=0,048), слезливость (p=0,0004) и нерешительность (p=0,034). Средний показатель шкалы депрессии Бека у женщин (25,29±0,66 баллов) достоверно выше, чем у мужчин (22,70±0,75 баллов) (p=0,005).

По выраженности депрессии при БП выявлены этнические различия: отмечено статистически значимо более высокое значение частоты встречаемости «субдепрессии» (по шкале Бека), а также более низкая частота встречаемости «выраженной депрессии» у русских по сравнению с башкирами и татарами ($p < 0,05$).

Исследование личностной и реактивной тревожности по шкале Спилбергера показало, что тревожные расстройства отмечены более чем у 80% больных. При этом реактивной тревожности более подвержены женщины ($p = 0,021$) (таблица 5).

Таблица 5. Характеристика реактивной и личностной тревожности у пациентов с БП.

		Мужчины, N=144(n, %)	Женщины, N=178(n, %)	p	Оба пола, N=322 (n, %)
Реактивная тревожность	низкая	8 (5,56)	3 (1,69)	0,054	11 (3,42)
	умеренная	58 (40,28)	58 (32,58)	0,088	116 (36,02)
	высокая	78 (54,17)	117 (65,73)	0,021*	195 (60,56)
Личностная тревожность	низкая	22 (15,28)	21 (11,80)	0,229	43 (13,35)
	умеренная	65 (45,14)	72(40,45)	0,235	137 (42,55)
	высокая	57 (39,58)	85 (47,75)	0,072	142 (44,1)

Примечание: p – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты ($p < 0,05$).

Выявлено, что восприятие пациентом тяжести заболевания и эмоциональная реакция на обнаруженное у него серьезное заболевание во многом зависит от пола (таблица 6), но не от этнической принадлежности ($p > 0,05$). На выраженность личностной (постоянной) тревожности оказывает влияние, помимо пола, и этнос: у татар отмечается более высокая частота высокой личностной тревожности по сравнению с башкирами ($p = 0,004$) и русскими ($p = 0,0037$), а у башкир чаще встречается личностная тревожность умеренной степени по сравнению с русскими ($p = 0,044$) и татарами ($p = 0,032$) (рисунок 3).

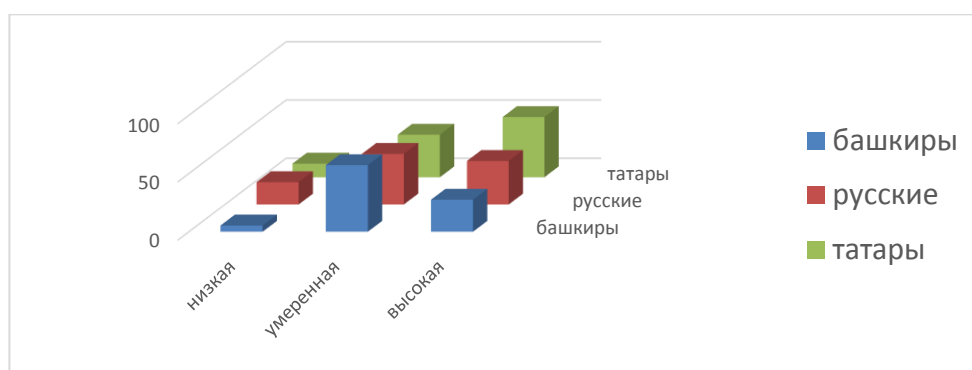


Рисунок 3. Характеристика реактивной тревожности у пациентов с БП башкир, русских и татар.

Гендерная и этническая принадлежность оказывает влияние на развитие немоторных нарушений: так, женщины более остро реагируют на обнаруженное у них серьезное заболевание и более тяжело это переживают (чаще отмечается развитие

повышенной тревожности за счет реактивного компонента и депрессии). Выявлено, что у татар статистически достоверно чаще отмечается деменция, депрессия и повышенная личностная тревожность по сравнению с башкирами и русскими ($p < 0,05$). Клиническая форма оказывает влияние на развитие тревожно-депрессивных проявлений: при развернутой форме достоверно чаще отмечается выраженная депрессия, в то время как при АР и РД – повышенная тревожность ($p < 0,05$).

Наиболее выраженное влияние на развитие всех нейропсихологических нарушений оказывает степень тяжести заболевания: в начале заболевания у пациентов с БП преобладают депрессия умеренной степени выраженности и субдепрессия, в то время как частота выраженных нарушений минимальна. По мере прогрессирования заболевания к 4 и 5 стадии увеличивается удельная частота тяжелой депрессии и значительно уменьшается частота субдепрессии и депрессии умеренной степени тяжести (рисунок 4).

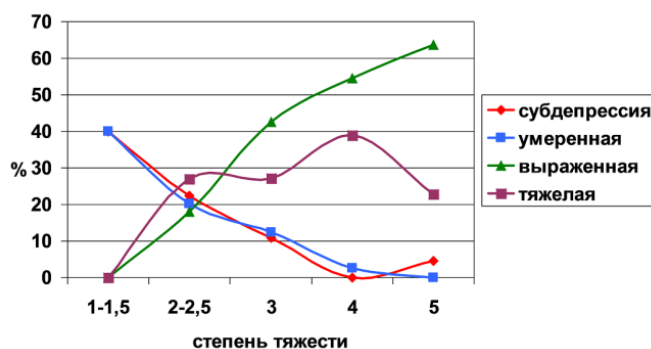


Рисунок 4. Зависимость частоты встречаемости депрессии различной степени выраженности от степени тяжести БП.

Возраст манифестации БП в развитии нейропсихологических нарушений имеет значение только у мужчин. Обнаружено, что чем раньше дебютировало заболевание, тем тяжелее проявления депрессии ($p < 0,005$). Выраженность двигательных нарушений по III части UPDRS и уровень повседневной активности по шкале Шваба также являются серьезными предикторами развития более тяжелых нейропсихологических расстройств: с увеличением степени моторных нарушений и, соответственно, снижении дневной активности наблюдаются более выраженные расстройства ночного сна, а также депрессия и повышенная тревожность ($p < 0,01$).

Молекулярно-генетическое исследование

В трех этнических группах – русских, татар и башкир, представляющих основную часть населения РБ, был проведен анализ ассоциации 16 полиморфных вариантов 12-и

генов дофаминергической и серотонинергической систем с развитием БП и ее отдельными клиническими характеристиками (формой и возрастом манифестации заболевания). В результате проведенного нами исследования статистически значимые ассоциации с заболеванием или с его отдельными клиническими характеристиками были выявлены с полиморфными вариантами только 9 генов, причем в трех этнических группах населения РБ они оказались различными (таблица 6).

Наибольшее количество полиморфных вариантов исследованных генов, ассоциированных с клинической картиной БП, было выявлено в этнической группе татар. Наиболее ярким результатом для татар оказалась ассоциация БП с полиморфным локусом *rs4680* гена катехол-орто-метилтрансферазы (*COMT*) – фермента, вовлеченного в метаболическую деградацию дофамина. Исследование гена *COMT* представляло собой репликацию полученных ранее данных [Гилязова и др., 2008] на расширенных выборках больных и контроля (698 и 607 человек, соответственно). В нашем исследовании для лиц татарской этнической принадлежности была подтверждена выявленная ранее ассоциация генотипа *rs4680*G/G* и аллеля *rs4680*G*, детерминирующих синтез фермента с более высокой активностью, с болезнью Паркинсона и с ее тяжелой АД формой, а также с поздним началом заболевания (>60 лет). В этнических группах русских и башкир аналогичное увеличение частоты аллеля *rs4680*G* у пациентов с БП по сравнению с контролем выявлено на уровне тенденции, но не достигает статистической значимости. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs1799836* гена моноаминоксидазы В (*MAO-B*) показал, что у мужчин татар аллель *rs1799836*C* является маркером риска развития АД формы БП.

Полиморфные варианты генов серотонинергической системы - переносчика (*5-HTT*) и рецепторов серотонина (*HTR1B* и *HTR2C*), фермента триптофангидроксилазы *TPH1*, - также оказались ассоциированными с клинической картиной БП у татар. Так, с развитием БП и ее АД формы, а также с манифестацией заболевания после 60 лет установлена ассоциация с полиморфным вариантом *STin2*12* гена *5-HTT*. Также выявлено статистически значимое увеличение частоты генотипа *STin2*12/12* и уменьшение частоты аллеля *STin2*10* у пациентов с развернутой АД формой БП по сравнению с контрольной группой. С развитием БП ассоциированы полиморфные варианты локуса *rs1800532* (*218A>C*) гена *TPH1* - фермента, лимитирующего синтез серотонина. Выявлено, что аллель *rs1800532*G* и генотип *rs1800532*G/G* у татар являются генетическими маркерами риска развития БП, аллель *rs1800532*G* – маркером развития её АД формы с дебютом от 45 до 60 лет, а генотип *rs1800532*G/G* - маркером риска развития АД формы заболевания.

Таблица 6. Ассоциации полиморфных вариантов генов системы метаболизма моноаминов с развитием БП и ее клинических характеристик в трех различных этнических группах.

Ген (локус), минорный аллель*	Маркер риска или протекции в отношении БП	Клинический признак	OR (CI95%)	p	Частоты минорных аллелей в контроле	Частоты минорных аллелей в группе с БП
Татары						
<i>COMT (rs4680), rs4680*A</i>	<i>rs4680*G</i>	развитие БП	1,736 (1,36-2,18)	0,000005	51,27	37,88
	<i>rs4680*G/G</i>	развитие БП	2,22 (1,56-3,25)	0,000012 0,000036**		
	<i>rs4680*G</i>	АРД форма БП	2,86 (1,88-4,34)	0,000001		26,92
	<i>rs4680*G/G</i>	АРД форма БП	4,87 (2,78-8,53)	0,000001 0,000003**		
	<i>rs4680*G</i>	старше 60 лет	2,03 (1,41-2,92)	0,00012		34,18
	<i>rs4680*G/G</i>	старше 60 лет	2,51 (1,49-4,24)	0,00045 0,00135**		
<i>MAO-B (rs1799836), rs1799836*C</i>	<i>rs1799836*C (муж)</i>	АРД форм БП у мужчин	2,88 (1,53-5,39)	0,0007	29,13	54,17
<i>5-HTT (STin2), STin2*10</i>	<i>STin2*12</i>	развитие БП	1,33 (1,04-1,7)	0,023	38,9	33,07
		АРД форма БП	2,27 (1,45-3,54)	0,0002		22,13
		старше 60 лет	1,55 (1,12-2,14)	0,008		30,0
	<i>STin2*12/12</i>	АРД форма БП	2,61 (1,49-4,6)	0,0007 0,0021**		22,13
	<i>STin2*10</i>	АРД форма БП	0,46 (0,29-1,73)	0,0007		22,13
<i>HTR1B (rs6296), rs6296*C</i>	<i>rs6296*G/C</i>	АР форма БП	0,26 (0,10-0,71)	0,0053 0,0159**	35,33	29,31
<i>HTR2C (rs6318), rs6318*C</i>	<i>rs6318*C (жен)</i>	АРД форма	0,13 (0,02-0,93)	0,017	13,24	26,92
	<i>rs6318*G/C (жен)</i>	АР форма БП	4,24 (1,29-13,90)	0,011 0,033**		
	<i>rs6318*G/G (жен)</i>		0,19 (0,06-0,62)	0,002 0,006**		
	<i>rs6318*C (муж)</i>	дебют от 45 до 60 лет	5,10 (1,92-13,54)	0,0004	11,57	40,0
	<i>rs6318*C/C (муж)</i>		5,10 (1,28-20,30)	0,012 0,036**		

<i>TPH1 (rs1800532), rs1800532*T</i>	<i>rs1800532*G</i>	развитие БП	1,36 (1,08-1,71)	0,01	48,23	40,74
	<i>rs1800532*G/G</i>		1,65 (1,16-2,35)	0,005 0,015**		
	<i>rs1800532*G/G</i>	АР форма БП	2,44 (1,16-5,13)	0,016 0,048**		38,46
	<i>rs1800532*G</i>	РД форма БП дебют от 45 до 60 лет	1,40 (1,00-1,95) 1,55 (1,08-2,24)	0,047 0,018		40,00 37,50
Русские						
<i>DRD4 (VNTR 48 bp)</i>	<i>DRD4*4R</i>	развитие БП	1,83 (1,31-2,53)	0,0004	-	-
	<i>DRD4*3R</i>		0,47 (0,23-0,93)	0,0271		
	<i>DRD4*7R</i>		0,45 (0,25-0,79)	0,0048		
<i>DRD4 (VNTR 120 bp), DRD4*S</i>	<i>DRD4*L</i>	старше 60 лет	1,99 (1,00-3,94)	0,048	16,46	9,02
<i>MAO-B (rs1799836), rs1799836*T</i>	<i>rs1799836*T (муж)</i>	АРД форма	4,5 (1,80-11,25)	0,0008	40,0	75,0
		старше 60 лет	2,19 (1,21-4,28)	0,021		
<i>HTR2A (rs6311), rs6311*A</i>	<i>HTR2A*A/A</i>	АР форма БП	6,68 (2,27-19,71)	0,0001 0,0003**	34,36	46,88
	<i>HTR2A*A/G</i>		0,07 (0,019-0,56)	0,0013 0,0039**		
<i>TPH1 (rs1800532), rs1800532*T</i>	<i>rs1800532*G</i>	АР форма БП	0,41 (0,19-0,87)	0,017	43,78	65,62
Башкиры						
<i>DRD3 (rs6280), rs6280*C</i>	<i>rs6280*C</i>	развитие БП	1,7 (1,02-2,83)	0,0407	17,22	26,11
<i>MAO-B (rs1799836), rs1799836*C</i>	<i>rs1799836*T (муж)</i>	развитие БП	2,25 (1,08-4,66)	0,0281	43,75	25,71
	<i>rs1799836*C (муж)</i>		0,45 (0,22-0,92)			
<i>HTR2A (rs6311), rs6311*A</i>	<i>HTR2A*G/G</i>	РД форма БП	3,31 (1,41-7,76)	0,0047 0,014**	40,32	26,67
	<i>HTR2A*A/G</i>		0,27 (0,11-0,68)	0,0039 0,012**		

*Примечание: в качестве минорного принят аллель, являющийся таковым в популяциях Европы (по данным <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>); ** - значение *r* с поправкой Бонферрони. Во всех исследованных локусах распределение частот генотипов соответствует равновесию Харди-Вайнберга.

Полиморфные варианты генов рецепторов серотонина *HTR1B* и *HTR2C* ассоциированы с клиническими формами БП: генотип *rs6318*G/C* гена *HTR1B* является протективным маркером в отношении развития АР формы БП; аллель *rs6318*C* и генотип *rs6318*C/C* гена *HTR2C* являются маркерами риска развития БП в возрасте от 45 до 60 лет у мужчин татар; у татарок генотип *rs6318*G/C* является возможным маркером риска развития АР формы, а аллель *HTR2C*G* - генетическим маркером риска развития АРД формы БП.

В этнической группе русских установлена ассоциация БП с полиморфными вариантами двух генов дофаминергической системы – рецептора дофамина Д4 (*DRD4*) и MAO-B, и одного гена серотонинергической системы - рецептора серотонина *HTR2A*. Согласно полученным результатам, аллель *DRD4*4R* полиморфного варианта *VNTR 48bp* в 3 экзоне гена *DRD4* является маркером генетического риска развития БП, а аллели *DRD4*3R* и *DRD4*7R* - протективными маркерами в отношении развития заболевания. Аллель *DRD4*L* полиморфного варианта *VNTR 120bp* гена *DRD4* является возможным маркером генетического риска развития заболевания после 60 лет. Генотип *rs6311*A/A* полиморфного локуса *-1438A>G (rs6311)* гена *HTR2A* является генетическим маркером риска развития АР формы БП. У русских мужчин маркером генетического риска развития АРД формы БП с поздним дебютом является аллель *rs1799836*T* гена *MAO-B*.

В этнической группе башкир выявлены ассоциации БП с полиморфными вариантами трех генов - рецептора дофамина Д3 (*DRD3*), *MAO-B* и рецептора серотонина *HTR2A*. Согласно полученным результатам, для башкир маркерами риска развития БП являются аллель *rs6280*C* гена *DRD3* и аллель *rs1799836*T* гена *MAO-B* (у мужчин). Генотип *rs6311*G/G* гена *HTR2A* у башкир ассоциирован и с РД формой БП.

Мета-анализ результатов исследования полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем

Согласно проведенному мета-анализу (таблица 7) результатов исследования полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем, полученных для выборок трех этнических групп (русских, татар и башкир) были выявлены аллели генов, которые для населения РБ в целом можно считать генетическими маркерами риска развития БП или ее отдельных клинических характеристик (формы БП или возраста манифестации). К ним относятся: аллель *rs4680*G* гена *COMT* – маркер риска развития БП; аллель *rs6275*G* гена *DRD2* - маркер риска развития заболевания с ранней манифестацией; у женщин аллель *rs6318*G* гена *HTR2C* является маркером риска развития АРД формы БП.

Таблица 7. Результаты мета-анализа у пациентов с БП и контрольной группы.

Ген	№ rs	Клинические особенности	Аллели	Модель с фиксированным эффектом		Модель со случайным эффектом		Q	I ² , %
				p	OR	p(R)	OR(R)		
DRD2	rs6275	до 45 лет	G	0,042	1,82	-	-	0,68	0,0
			A		0,63				
COMT	rs4680	развитие БП	G	0,71x10 ⁻⁶	1,52	-	-	0,85	0,0
			A		0,71				
		РД	G	0,0074	1,36	-	-	0,54	0,0
			A		0,73				
		АРД	G	-	-	0,0029	1,35	0,10	56,35
			A				0,52		
45-60 лет	G	0,0019	1,56	-	-	0,52	0,0		
	A		0,68						
HTR2C	rs6318	АРД (жен)	G	0,0019	4,88	-	-	0,52	0,0
			C		0,20				

Примечание: P – p-value fixed; P(R) – p-value random; OR – odds ratio fixed; OR(R) – odds ratio random; Q – критерий гетерогенности Кохрена; I² – критерий гетерогенности Хиггинса.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем с нейропсихологическими особенностями при БП

При исследовании ассоциаций нейропсихологических нарушений с полиморфными вариантами исследованных генов методом дисперсионного анализа (таблица 8) получены

Таблица 8. Результаты исследования влияния полиморфных локусов генов у пациентов с БП на развитие нейропсихологических нарушений.

Ген	№ rs	MMSE (p)	AOS (p)	Бека		Спилбергера		UPDRS (p)
				I (p)	II (p)	ЛТ(p)	РТ(p)	
DRD1	rs4532	0,443	0,298	0,168	0,217	0,731	0,328	0,727
DRD2	rs1800497	0,818	0,636	0,547	0,934	0,816	0,119	0,928
	rs6275	0,561	0,274	0,422	0,969	0,034*	0,912	0,04*
DRD3	rs6280	0,699	0,157	0,244	0,01*	0,623	0,689	0,053
DRD4	VNTR 48bp	0,778	0,584	0,62	0,173	0,735	0,551	0,896
	VNTR 120bp	0,446	0,927	0,892	0,808	0,486	0,058	0,506
	rs747302	0,471	0,073	0,797	0,939	0,566	0,268	0,661
MAO-B	rs1799836	0,515	0,33	0,892	0,133	0,465	0,84	0,828
TH	(TCAT) _n	0,359	0,671	0,035*	0,283	0,675	0,415	0,352
COMT	rs4680	0,004*	0,4	0,454	0,393	0,061	0,091	0,184
5-HTT	5-HTTLPR	0,332	0,769	0,655	0,869	0,804	0,561	0,082
	Stin2	0,152	0,062	0,376	0,725	0,77	0,971	0,578
HTR1B	rs6296	0,905	0,418	0,987	0,731	0,644	0,395	0,783
HTR2A	rs6311	0,215	0,976	0,796	0,736	0,421	0,061	0,31
HTR2C	rs6318	0,613	0,691	0,792	0,765	0,997	0,942	0,783
TPH1	rs1800532	0,477	0,232	0,118	0,114	0,318	0,1	0,405

Примечание: I – когнитивно-аффективная субшкала депрессии Бека, II – соматическая субшкала; ЛТ – личностная тревожность по шкале Спилбергера, РТ – реактивная; UPDRS – I субшкала.

данные о влиянии генотипа *rs6275*A/A* гена *DRD2* на развитие тревожности у больных ($P_{\text{Геймс-Хоуэлла}}=0,042$); генотипа *rs6280*T/T* гена *DRD3* - на развитие депрессии при БП, особенно ее соматических проявлений ($P_{\text{Геймс-Хоуэлла}}=0,028$); установлено существенное влияние полиморфного варианта *rs4680* гена *COMT* на показатели шкалы когнитивных функций MMSE ($F=3,89$ $P=0,024$): в группе больных с генотипом *rs4680*G/G* средние показатели MMSE составляют $23,034\pm 3,06$, что значительно ниже, чем в группе больных с генотипом *rs4680*A/G* ($25,15\pm 3,00$ $P_{\text{Бонферрони}}=0,024$) и **A/A* ($25,41\pm 2,98$ $P_{\text{Бонферрони}}=0,08$); было выявлено влияние более коротких аллелей (*TH*6* и *TH*7*) числа тетра nukлеотидных повторов (TCAT)_n в гене *TH* на развитие депрессии с определенными клиническими характеристиками: пессимизмом, слезливостью и раздражительностью, а также суицидальными идеями ($P_{\text{Геймс-Хоуэлла}}=0,035$).

Анализ ассоциации сочетаний полиморфных вариантов генов системы метаболизма дофамина и серотонина с болезнью Паркинсона

В комплексный анализ с помощью алгоритма APSampler были включены: 431 русский (220 пациентов с БП и 211 человек контроля) и 684 татар (264 пациентов с БП и 420 человек контроля). В группе русских обнаружено 19 сочетаний аллелей, ассоциированных с повышенным риском развития БП (рисунок 5). Они несут общий аллель *VNTR48(DRD4)*4R* или *rs4680(COMT)*G* плюс аллель *STin2(5-HTT)*12* или *rs1799836(MAO-B)*T*. Все сочетания трех из данных четырех аллелей (их 12) положительно ассоциированы с БП и имеют $p<0,0403$. В случае, если в сочетании присутствуют сразу три аллеля *VNTR48(DRD4)*4R*, *rs4680(COMT)*G* и *rs1799836(MAO-B)*T*, ассоциация с развитием БП значительно увеличивается и p имеет значение в диапазоне от 0,001 до 0,0004. Наиболее

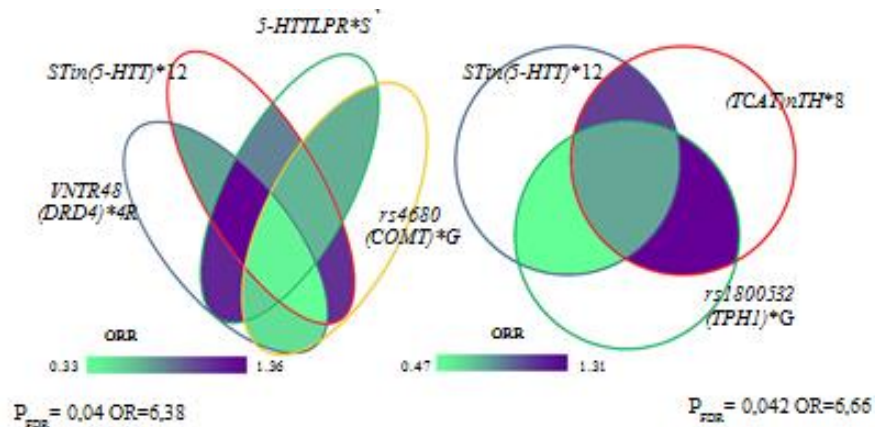


Рисунок 5. Наиболее значимые сочетания аллелей, ассоциированных с повышенным риском развития БП у русских.

значимыми оказались 2 сочетания: $rs4680(COMT)*G + STin2(5-HTT)*12 + VNTR48(DRD4)*4R + 5-HTTLPR*S$ ($p=0,0403$; $OR=6,38$) и $STin2(5-HTT)*12 + rs1800532(TPH1)*G + (TCAT)nTH*8$ ($p=0,042$; $OR=6,61$).

В группе татар получено 13 сочетаний аллелей, ассоциированных с повышенным, и 1 – с пониженным риском развития БП (рисунок 6). Негативно влияющие сочетания несут общий аллель $rs4680(COMT)*G$ или генотип $rs4680(COMT)*G/G$, или аллель $rs6311(HTR2A)*A$, или аллель $(TCAT)nTH*8$, или $rs1800497(DRD2)*A2$. Все сочетания данных аллелей положительно ассоциированы с БП и имеют p меньше 0,0215. В случае, если в сочетании присутствуют хотя бы три аллеля из четырех, ассоциация с развитием БП значительно увеличивается и p имеет значение меньше 0,0172. Если же в сочетании

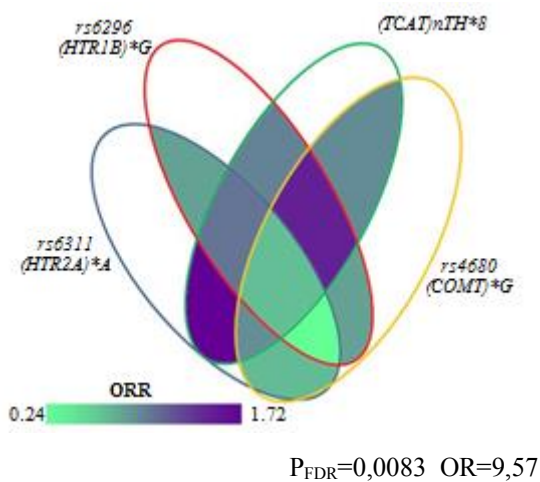


Рисунок 6. Наиболее значимое сочетание аллелей, ассоциированных с повышенным риском развития БП у татар.

присутствует аллель $rs4680(COMT)*G$, величина p имеет значение в диапазоне от 0,0136 до 0,0016. Наиболее значимым оказалось сочетание $rs4680(COMT)*G + (TCAT)nTH*8 + rs6311(HTR2A)*A + rs6296 (HTR1B)*G$ ($p=0,0083$; $OR=9,57$; $95\%CI_{OR}=2,23-41,12$) (рисунок 7). Единственным протективным сочетанием оказывается триаллельное сочетание $rs4532 (DRD1)*T + rs4680 (COMT)*A + rs1800532 (TPH1)*T$ ($p=0,0042$; $OR=0,42$; $95\%CI_{OR} = 0,28-0,61$).

Мобильное приложение «Паркинсон»

Нами разработано и применяется на практике в Республиканском консультативно-диагностическом центре экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии ООО «НМХ «МЕДСТАНДАРТ» мобильное приложение «Паркинсон». Мобильное приложение выполняет следующие функции: 1) формирование базы данных по пациентам с БП; 2) анализ суточной динамики двигательных и недвигательных нарушений с возможностью дистанционной коррекции противопаркинсонической терапии; 3) регулярное определение нейропсихологического статуса с целью максимально ранней диагностики расстройств сна и тревожно-депрессивных нарушений и своевременной их коррекции; 4) увеличение приверженности к лечению (встроенный будильник для приема препаратов).

Мобильное приложение «Паркинсон» предназначено для пациентов с выраженными стадиями заболевания, со сложной схемой лечения. Часть «Тесты», содержащая в себе опросник Бека и опросник нарушений сна, будет полезна для пациентов с ранними стадиями БП.

ВЫВОДЫ

1. При болезни Паркинсона предикторами развития тяжелых когнитивных расстройств являются более поздняя стадия заболевания, а также клинически выраженная депрессия. К основным факторам, влияющим на развитие инсомнии, относятся большая длительность и степень тяжести заболевания, степень двигательных нарушений, а также большой когнитивный дефицит и тревожно-депрессивные расстройства.
2. Клиническими предикторами развития депрессии и тревожности при БП являются женский пол, поздняя стадия заболевания и низкий уровень повседневной активности, а также высокая степень двигательных нарушений. У мужчин одним из важных предрасполагающих факторов раннего развития депрессии также является ранняя манифестация БП.
3. Выявлена зависимость развития определенных нейропсихологических нарушений при БП от этнической принадлежности: у русских пациентов отмечаются более тяжелые депрессивные нарушения, у татар - более высокие показатели личностной тревожности; этнических различий по частоте когнитивных расстройств нами не выявлено.
4. Согласно данным мета-анализа, для населения РБ ассоциации с клиническими особенностями БП и развитием заболевания в целом установлены с полиморфными локусами: *rs4680* гена *COMT* (аллель *rs4680*G* является маркером риска развития БП в целом, а также ригидно-дрожательной и акинетико-ригидно-дрожательной форм в возрасте от 45 до 60 лет); *rs6272* гена *DRD2* (аллель *rs6275*G* является генетическим маркером риска развития БП с ранней манифестацией); *rs6318* гена *HTR2C* у женщин (аллель *rs6318*G* - маркер риска развития акинетико-ригидно-дрожательной формы БП).
5. В отдельных этнических группах генетическими маркерами риска развития БП являются: у башкир - аллели *rs6280*C* гена *DRD3* и *rs1799836*T* гена *MAO-B* (у мужчин); у русских – аллель *DRD4*4R* локуса *VNTR 48 bp* гена *DRD4*; у татар – аллель *rs4680*G* и генотип *rs4680*G/G* гена *COMT*; аллель *STin2*12* гена *5-HTT*, аллель *rs1800532*G* и генотип *rs1800532*G/G* гена *TPH1*.

6. Выявлено модифицирующее влияние полиморфных вариантов исследованных генов на развитие: тревожности (генотип *rs6275**A/A гена *DRD2*); депрессии, особенно ее соматических проявлений (генотип *rs6280**T/T гена *DRD3*); депрессии с определенными клиническими характеристиками: пессимизмом, слезливостью и раздражительностью, а также суицидальными идеями (аллели *TH**6 и *TH**7 полиморфизма (*TCAT*)*n*-повторов гена *TH*); деменции (генотип *rs4680**G/G гена *COMT*).
7. В группе татар найдено 13 двух-четырёх аллельных сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП, наиболее значимым из которых является сочетание *rs4680*(*COMT*)*G + (*TCAT*)*nTH**8 + *rs6311*(*HTR2A*)*A + *rs6296*(*HTR1B*)*G (p=0,0083; OR=9,57). Протективным в отношении развития БП является сочетание *rs4532*(*DRD1*)*T + *rs4680*(*COMT*)*A + *rs1800532*(*TPH1*)*T (p=0,0042; OR=0,42). В группе русских обнаружено 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП: наиболее значимыми из них являются *rs4680*(*COMT*)*G + *STin2*(*5-HTT*)*12 + *VNTR48*(*DRD4*)*4R + *5-HTTLPR**S (p=0,0403; OR=6,38) и *STin2*(*5-HTT*)*12 + *rs1800532*(*TPH1*)*G + (*TCAT*)*nTH**8 (p=0,042; OR=6,61).
8. Разработанное мобильное приложение «Паркинсон» подходит для контроля ежедневного самочувствия пациента с БП, учета выраженности тревожно-депрессивных проявлений и расстройств сна, дистанционной коррекции дофаминергической терапии, а также повышает уровень следования пациентами рекомендациям врача.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При наблюдении пациентов с БП, наряду с общепринятым исследованием неврологического статуса, необходимо также проводить регулярное обследование на наличие нейропсихологических нарушений, в первую очередь, когнитивных расстройств (по шкале MMSE) и депрессии (по шкале депрессии Бека или другим).

Всем пациентам с БП целесообразно проведение генетического тестирования на наличие этноспецифических маркеров риска развития нейропсихологических нарушений. При выявлении маркеров генетического риска представляется целесообразным пациентам с БП раннее назначение антидепрессантов и/или антихолинэстеразных препаратов.

У здоровых лиц, имеющих близких родственников с БП, возможно проведение генотипирования по ДНК-локусам, подтвердившим свое влияние на развитие заболевания в соответствующей этнической группе. При выявлении маркеров генетического риска

представляется целесообразным более тщательное и регулярное обследование у невролога (паркинсонолога) с целью раннего выявления БП.

Для оптимизации ведения пациентов с БП полезно использовать разработанное нами мобильное приложение «Паркинсон» с целью контроля ежедневного самочувствия пациента, учета выраженности тревожно-депрессивных проявлений и расстройств сна, дистанционной коррекции дофаминергической терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АР – акинетико-ригидная форма

АРД – акинетико-ригидно-дрожательная форма

БП – болезнь Паркинсона

ПДРФ – полиморфизм длины рестрикционных фрагментов

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

РБ – Республика Башкортостан

РД – ригидно-дрожательная форма

5-НТ – серотонин

5-НТТ – транспортер серотонина

COMT – катехол-орто-метилтрансфераза

DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 – рецепторы D1, D2, D3 и D4 дофамина

HTR1B, HTR2A, HTR2C – рецептор 1B, 2A и 2C серотонина

MAO – моноаминооксидаза

MMSE - Mini-mental scale examination

ТН – тирозингидроксилаза

ТРН - триптофангидроксилаза

UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

UTR – нетранслируемый регион гена

VNTR – варьирующее число tandemных повторов

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ
ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Ахмадеева, Г.Н. Исследование влияния полиморфных вариантов гена DRD4 на развитие и течение болезни Паркинсона / Г.Н. Ахмадеева, И.М. Хидиятова, А.З. Садыкова, И.Р. Гилязова, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова // **Научный журнал «Известия Самарского научного центра РАН»**. 2011. – Т. 13. № 3-5. – С. 228.
2. Хидиятова, И.М. Исследование влияния полиморфизма гена COMT на характер клинического течения болезни Паркинсона // И.М. Хидиятова, Г.Н. Ахмадеева, И.Р. Гилязова, Т.Р. Насибуллин, И.А. Туктарова, А.Р. Байтимеров, Н.Д. Демчук, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова // **Неврологический журнал**. - 2013. -№ 3.-С. 22-27.
3. Путенихина К.В. Репликация данных полногеномных анализов ассоциации с болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан / К.В. Путенихина, И.М. Хидиятова, Г.Н. Ахмадеева, Э.К. Хуснутдинова // Вестник Челябинского государственного университета. 2013. - № 7 (298). Вып. 2. С. 42–43.
4. Ахмадеева, Г.Н. Изучение возможных факторов риска возникновения тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан / Г.Н. Ахмадеева, Г.Н. Таюпова, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, И.М. Хидиятова // **Неврологический вестник**. - 2015. - № 1. - С. 27-31.
5. Ахмадеева, Г.Н. Тревожно-депрессивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан / Г.Н. Ахмадеева, Р.В. Магжанов // **Уральский медицинский журнал**. – 2015. - № 2. С. 44-48.
6. Ахмадеева, Г.Н. Факторы риска возникновения когнитивных нарушений и расстройств ночного сна у пациентов с болезнью Паркинсона / Г.Н. Ахмадеева, Г.Н. Таюпова, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, И.М. Хидиятова // **Неврологический вестник**. – 2015. - № 3. - С. 5-10.
7. Ахмадеева, Г.Н. Клинические особенности, диагностика и лечение когнитивных расстройств при болезни Паркинсона / Г.Н. Ахмадеева, Р.В. Магжанов, Г.Н. Таюпова, А.Р. Байтимеров // **Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика**. 2017. - №9 (1). С. 101-105.
8. Ахмадеева, Г.Н. Депрессия и тревожность при болезни Паркинсона / Г.Н. Ахмадеева, Р.В. Магжанов, Г.Н. Таюпова, А.Р. Байтимеров, И.М. Хидиятова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2017. - в печати.

9. Хидиятова, И.М. Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма (глава «Молекулярно-генетическое изучение болезни Паркинсона в Республике Башкортостан»): монография / И.М. Хидиятова, И.Р. Гилязова, Г.Н. Ахмадеева, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова; под общ. ред. М.В. Угрюмова. – Москва: Научный мир, 2014. - Т. 1. – С. 305-316.
10. Хуснутдинова, Э.К. Поиск генетических маркеров риска развития Болезни Паркинсона / Э.К. Хуснутдинова, И.М. Хидиятова, Г.Н. Ахмадеева, И.Р. Гилязова / Научная конференция «Нейродегенеративные заболевания: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении» Москва, ИБР, 12-13 мая 2010 г.
11. Gilyazova, I. Role of Monoamine Metabolizing Enzyme Gene Polymorphisms in Parkinson's Disease Development in Bashkortostan Republic of Russia / I. Gilyazova, I. Khidiyatova, G. Akhmadeeva, A. Baitimerov, R. Magzhanov, E. Khusnutdinova // HUGO Human Genome Meeting 2011. Dubai, UAE 14th-17th March.
12. Akhmadeeva, G.N. The study of a role of genes catechol-*O*-methyltransferase (Val108Met), tyrosine hydroxylaseTH (VNTR in 1 exon), and a dopamine receptor DRD4 (VNTR in 5'UTR-areas) in development of disease and neuropsychological abnormalities at Parkinson's disease patients // G.N. Akhmadeeva, I.M. Hidiyatova, A.Z. Sadyikova, I.R. Gilyzova, A.R. Baytimerov, R.V. Magzhanov, E.K. Husnutdinova // European Journal of Human Genetics, 2011.
13. Ахмадеева, Г.Н. Исследование влияния полиморфных вариантов гена катехол-орто-метилтрансферазы (COMT) на развитие заболевания и когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона / Г.Н. Ахмадеева, И.М. Хидиятова, И.Р. Гилязова, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова // Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии». 17-19 мая 2011 года, г. Курск. С. 28-29.
14. Ахмадеева, Г.Н. Модифицирующее влияние полиморфизма Val108Met гена COMT на развитие и течение болезни Паркинсона / Г.Н. Ахмадеева, И.М. Хидиятова, И.Р. Гилязова, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова // II Национальный Конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движения // 21-23 сентября 2011 г.
15. Байтимеров, А.Р. Мониторинг работы специализированного паркинсонологического приема в Республике Башкортостан / А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, Г.Н. Ахмадеева, Г.Н. Суфьянова, Э.К. Хуснутдинова, И.М. Хидиятова // II Национальный Конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движения // 21-23 сентября 2011 г.
16. Ахмадеева, Г.Н. Модифицирующая роль полиморфных вариантов гена рецептора дофамина D4 на характер клинического течения болезни Паркинсона // Г.Н. Ахмадеева,

И.М. Хидиятова, А.З. Садыкова, А.Р. Сафиуллина, И.Р. Гилязова, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова // Материалы II Всероссийской школы-конференции, 27-29 сентября 2011 г. Уфа. БИОМИКА. 2011. – Т. 1. - № 2.

17. Хуснутдинова, Э.К. Поиск генетических маркеров риска развития параноидной шизофрении, униполярной депрессии и болезни Паркинсона / Э.К. Хуснутдинова, И.М. Хидиятова, А.Э. Гареева, Г.Н. Ахмадеева // Фундаментальные науки – медицине. Тезисы докладов на конференциях и семинарах по научным направлениям Программы в 2011 году. М.: Фирма «Слово», 2011. – 340 с.

18. Ахмадеева, Г.Н. Характеристика инсомнии и когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан / Г.Н. Ахмадеева, Р.В. Магжанов // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (43-й конференции молодых ученых и 67-й студенческой научной конференции Смоленского государственного медицинского университета). Смоленский медицинский альманах. – 2015. - № 1. - С. 119.

19. Ахмадеева, Г.Н. Репликативное исследование по данным полногеномного анализа ассоциаций с болезнью Паркинсона в Республике Башкортостане / Г.Н. Ахмадеева, И.М. Хидиятова, И.Р. Гилязова, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова // Тезисы VII съезда Российского общества медицинских генетиков, Санкт-Петербург, 19-23 мая 2015 г. и 3-й Всероссийской конференции с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы», Санкт-Петербург, 19-20 мая 2015 г. - Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14. - № 2. – С. 12-13.

20. Ахмадеева, Г.Н. Нарушения сна и бодрствования при болезни Паркинсона / Г.Н. Ахмадеева, Р.В. Магжанов, И.М. Хидиятова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2015. - № 5. – С. 14-22.

21. Таюпова, Г.Н. Вегетативные и когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан / Г.Н. Таюпова, Г.Н. Ахмадеева, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов // Тезисы XVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Давиденковские чтения», Санкт-Петербург, 29-30 сентября 2016 г. Издательство «Человек и его здоровье». – 2016. – С. 248-249.