

**РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *COMT* В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ  
ПАРКИНСОНА И ЛЕВОДОПА-ИНДУЦИРОВАННЫХ ДИСКИНЕЗИЙ**

В.В. Тигунцев, И.А. Жукова

Научный руководитель: профессор, д.м.н. Иванова С.А.

Неврологическая клиника Сибирского Государственного Медицинского Университета,

НИИ психического здоровья Томского НИМЦ

Россия, г. Томск, ул. Алеутская, 4, 634014

E-mail: [crystal2009@live.ru](mailto:crystal2009@live.ru)

**ROLE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF *COMT* GENE IN PARKINSON'S DISEASE AND  
LEVODOPA-INDUCED DYSKINESIAS PATHOGENESIS**

V.V. Tiguntsev, I.A. Zhukova

Scientific Supervisor: Prof., MD. S.A. Ivanova

Neurological Clinics of Siberian State Medical University

Mental Health Institute TNIMC, Russia, Tomsk, Aleutskaya st., 4, 634014

E-mail: [crystal2009@live.ru](mailto:crystal2009@live.ru)

***Abstract.** Parkinson's disease (PD) is one of the most serious and widespread neurodegenerative diseases. Genetic susceptibility plays a significant role in the development of PD. The aim of our study was to investigate associations between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of COMT gene coding dopamine catabolism enzyme and the Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. In this study seven SNPs (rs4680, rs6269, rs4633, rs4818, rs769224, rs165774, rs174696) within COMT have been genotyped in 232 patients with PD and 127 healthy individuals in Russian population of Siberia region. A significant association of the rs165774 polymorphism with PD and significant association of the rs4680 with levodopa-induced dyskinesia have been found. Our study confirms that the polymorphisms of COMT gene may play an important role in the pathophysiology of Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias.*

**Введение.** Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется гипокинезией с мышечной ригидностью, тремором покоя и последующей постуральной неустойчивостью, а также и немоторными нарушениями, включающими психические, вегетативные, сенсорные и диссомнические симптомы [1]. Ведущую роль в развитии БП играет генетическая предрасположенность, а также воздействие различных нейротоксинов, образующихся в самих дофаминовых нейронах, и свободных радикалов, приводящих к повреждению дофаминовых нейронов [2-4]. При лечении леводопой у пациентов могут возникать леводопа-индуцированные дискинезии (ЛИД), существенно снижающие качество жизни больных [4]. В метаболизме леводопы участвует фермент катехол-О-метилтрансфераза (COMT). Полиморфные варианты гена *COMT* могут оказывать влияние на активность этого фермента. Правильно подобранная доза препарата (с учётом активности COMT) может повысить эффективность терапии и избежать большинства побочных явлений.

**Целью** данной работы является изучение ассоциаций различных полиморфных вариантов гена катехол-О-метилтрансферазы с болезнью Паркинсона и развитием леводопа-индуцированных

двигательных побочных эффектов.

**Материал и методы исследования.** Критериями включения больных в исследуемую группу являлись: установленный диагноз болезнь Паркинсона (G20), длительное применение терапии леводопой, добровольное согласие на участие в исследовании. На всех пациентов заполнялась шкала патологических непреднамеренных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS). У каждого пациента оценивалось наличие или отсутствие орофациальной, тораколумбальной и общей дискинезии. Было обследовано 232 пациента с болезнью Паркинсона в соответствии с диагностическими критериями МКБ–10, проходивших курс стационарного лечения в неврологической клинике СибГМУ города Томска. В исследуемую группу вошли 149 женщин и 83 мужчины, получающих леводопу, средний возраст которых составил  $68,7 \pm 7,6$  лет. Средний возраст начала заболевания у исследуемых пациентов составил  $60,1 \pm 9,5$  года, средняя длительность заболевания -  $9,8 \pm 5,6$  года. В зависимости от наличия побочных эффектов пациенты были разделены на две группы: 58 больных с леводопа-индуцированной дискинезией и 155 пациентов без неё. Контрольная группа была представлена 127 психически и соматически здоровыми добровольцами. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом. Для исследования были выбраны 7 полиморфных вариантов гена *COMT* (rs4680, rs6269, rs4633, rs4818, rs769224, rs165774, rs174696). Определение аллельных вариантов проводили методом real-time PCR со специфическими праймерами с использованием наборов SNP Genotyping Assay на приборе StepOnePlus (США). Статистическая обработка проводилась при помощи программы SPSS 17.0. Распределение частот генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию  $\chi^2$ , рассчитывали отношения шансов, 95% доверительные интервалы (OR, 95% CI) и относительные риски.

**Результаты.** При сравнении распределений генотипов полиморфного варианта rs165774 выявлены статистически значимые ( $p=0,05$ ,  $\chi^2=6,09$ ) различия (рис. 1). Генотип AA встречается значительно реже у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению со здоровыми индивидами и примерно в 3 раза (OR=0,36) уменьшает шансы развития данного заболевания.

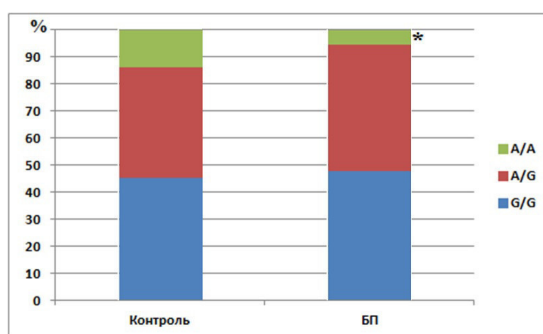


Рис. 1. Распределение частот генотипов полиморфизма rs165774 гена *COMT* у пациентов с болезнью Паркинсона и здоровых индивидов

Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена *COMT* выявило статистически значимые различия ( $p=0,049$ ,  $\chi^2=6,05$ ) по полиморфизму rs4680 между пациентами с наличием и отсутствием общей дискинезии (рис. 2), различия по орофациальной и тораколумбальной дискинезиям не обнаружены.

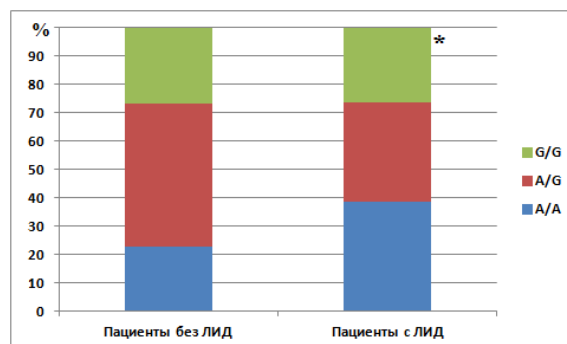


Рис. 2. Распределение частот генотипов полиморфизма rs4680 гена *COMT* у пациентов с общей ЛИД и без неё

Для всех генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов гена *COMT* был рассчитан показатель «отношение шансов». Для генотипа AA полиморфизма rs4680 он составляет 2,14, а для генотипа AG - 0,53. Генотип AA встречается значительно чаще у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению со здоровыми индивидами и более чем в 2 раза увеличивает риск развития данного побочного эффекта. Генотип AG оказывает протективный эффект, поскольку встречается у пациентов с двигательными расстройствами вдвое реже, чем у пациентов без них.

**Выводы.** В нашем исследовании выявлена ассоциация полиморфизма rs165774 гена *COMT* с болезнью Паркинсона в русской популяции пациентов. Миссенс-мутация (полиморфизм rs4680) ассоциирована с развитием леводопа-индуцированной дискинезии у пациентов с болезнью Паркинсона, что подтверждает участие гена катехол-О-метилтрансферазы в развитии исследуемых побочных эффектов терапии.

*Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств».*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жукова И.А., Жукова Н.Г., Алифирова В.М., Гашилова Ф.Ф. Когнитивные расстройства и качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 7. - № 5-1. – С. 145–149.
2. Alonso-Navarro, H., Jimenez-Jimenez, F. J., Garcia-Martin, E., Agundez, J. A. G. (2014) Genomic and Pharmacogenomic Biomarkers of Parkinson's Disease. *Current Drug Metabolism*, no. 15, pp. 129–181.
3. Subramaniam, S. R., Chesselet, M.-F. (2013) Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol*, no 106-107, pp. 17-32.
4. Ivanova, S. A., Loonen, A. J. M. (2016) Levodopa-Induced Dyskinesia Is Related to Indirect Pathway Medium Spiny Neuron Excitotoxicity: A Hypothesis Based on an Unexpected Finding. *Parkinson's Disease*, vol. 2016, 5 pages, doi:10.1155/2016/6461907.