

УДК 575.174.015.3:616.858

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-70–78

Для цитирования: Иванова С.А., Алифирова В.М., Жукова И.А., Тигунцев В.В., Пожидаев И.В., Османова Д.З., Федоренко О.Ю., Фрейдин М.Б., Миронова Ю.С., Жукова Н.Г., Бохан Н.А., Лунен А.Дж.М. Ассоциация полиморфизмов гена *COMT* с болезнью Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 70–78

Ассоциация полиморфизмов гена *COMT* с болезнью Паркинсона

Иванова С.А.^{1,3}, Алифирова В.М.², Жукова И.А.², Тигунцев В.В.¹,
Пожидаев И.В.^{1,4}, Османова Д.З.^{1,4}, Федоренко О.Ю.^{1,3}, Фрейдин М.Б.⁵,
Миронова Ю.С.², Жукова Н.Г.², Бохан Н.А.^{1,2,4}, Лунен А.Дж.М.⁶

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ) Российской академии наук (РАН)
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

⁴ Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

⁵ Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ) Российской академии наук (РАН)
Россия, 634050, г. Томск, ул. Набережная р. Ушайки, 10

⁶ Национально-исследовательский институт фармации Гронингенского университета
Нидерланды, г. Гронинген AV, 9713, ул. Антониуса Деусинглаана, 1

РЕЗЮМЕ

Болезнь Паркинсона – одно из наиболее тяжелых и распространенных нейродегенеративных заболеваний. Подавляющее большинство случаев заболевания представлено спорадической формой мультифакторной природы. Важную роль в развитии болезни Паркинсона играет генетическая предрасположенность.

Цель исследования – изучение ассоциаций полиморфизмов гена *COMT*, кодирующего фермент катаболизма дофамина катехол-О-метилтрансферазу, с болезнью Паркинсона.

Материал и методы. Обследовано 232 пациента с диагнозом «болезнь Паркинсона» и 127 здоровых лиц русской популяции Сибирского региона. В качестве материала для исследования была использована венозная кровь. Проведено генотипирование семи однонуклеотидных полиморфизмов (rs4680, rs6269, rs4633, rs4818, rs769224, rs165774, rs174696) гена *COMT*. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 17.0.

Результаты. Выявлена достоверная ассоциация полиморфизма rs165774 с болезнью Паркинсона, что подтверждает роль полиморфных особенностей гена катехол-О-метилтрансферазы в патофизиологических процессах при болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, однонуклеотидные полиморфизмы, ген *COMT*.

✉ Иванова Светлана Александровна, e-mail: Svetlana@mail.tomsknet.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В развитых странах мира наблюдается неуклонное старение населения, в связи с чем отмечается четкая тенденция к увеличению частоты нейродегенеративной патологии [1]. Достаточно сказать, что у людей старше 70 лет распространенность этих заболеваний составляет около 5%, а у лиц старше 80 лет – уже 10–15%. Важно отметить, что происходит омоложение нейродегенеративных заболеваний, то есть люди начинают болеть на пике социальной и профессиональной активности [2].

Болезнь Паркинсона (БП) – тяжелое, социально значимое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, занимающее второе место по распространенности после болезни Альцгеймера [3] и встречающееся практически повсеместно. Для БП характерно нарушение функции черной субстанции ствола головного мозга, приводящее к дефициту нейромедиатора дофамина и проявляющееся хроническим прогрессирующим течением с последующей тяжелой инвалидизацией больных. В последние годы в связи с увеличением средней продолжительности жизни населения БП входит в группу возрастзависимых заболеваний и, несомненно, влияет на показатели качества жизни населения и приводит к значительным социально-экономическим потерям [4, 5]. С возрастом риск развития увеличивается, и у лиц старше 65 лет БП выявляется с частотой около 1% [6].

За последние несколько лет получены фундаментальные данные о сложном динамическом патологическом процессе при БП. Так, стало известно, что основная ведущая роль в патогенезе БП отводится изменению конформации α -синуклеина с формированием патологических агрегатов этого белка в виде телец Леви как в центральных нейронах головного мозга, так и периферических вегетативных структурах нервной системы кишечника.

Другой важный подход в изучении патогенеза БП связан с определением молекулярно-патохимических биомаркеров. 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, истощению в них запасов дофамина, нарушению их трофики и, в конечном итоге, к гибели нейронов [7–9].

подавляющее большинство случаев заболевания представлено спорадической формой мульт

тифакторной природы, где не последнюю роль играют наследственные факторы [10]. Развитие симптомов спорадических форм БП мультифакторной природы зависит от комбинации различных генов, а на клинические особенности заболевания воздействуют внешние средовые факторы (как пусковые, так и модифицирующие БП).

Значимые успехи в понимании этиологии и патогенеза БП произошли в последнее время благодаря достижениям в области нейрогенетики. Генетические исследования интенсивно проводятся в отношении поиска мутаций в генах, которые, прежде всего, связаны с функционированием нейромедиаторных систем, таких как гены дофаминовых D2- и D3-рецепторов [11–14]. Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) – фермент, играющий важную роль в распаде дофамина на уровне синапса. Полиморфные варианты данного фермента могут влиять на активность COMT. В литературе выделяют генотип низкой активности фермента (1947A/A), промежуточной (1947A/G) и высокой (1947G/G). Существует предположение, что низкая активность его может явиться фактором предрасположенности к БП [15]. В то же время полиморфизмы генов ферментов метаболизма дофамина изучены недостаточно и литературные данные являются противоречивыми.

Цель данной работы – изучение ассоциаций полиморфных вариантов гена фермента катехол-О-метилтрансферазы с болезнью Паркинсона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Критериями включения больных в исследуемую группу являлись: установленный диагноз БП (G20), добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: наличие коморбидных неврологических и соматических заболеваний, затрудняющих объективную оценку клинического состояния, вызванного основным заболеванием; отказ больного от участия в исследовании. Проводилась стандартизация группы по возрасту, длительности заболевания и тяжести актуального состояния. Пациенты были информированы о характере исследования и его целях, были получены письменные информированные согласия.

В соответствии с диагностическими критериями (G20 по МКБ-10) обследовано 232 пациента с БП, находившихся на стационарном лечении в неврологической клинике СибГМУ, из них 149 (64%) женщин и 83 (36%) мужчины.

Средний возраст пациентов составил ($68,7 \pm 7,6$) лет (возрастной диапазон 40–86 лет). Средний возраст начала заболевания ($60,1 \pm 9,5$) года, средняя длительность заболевания ($9,8 \pm 5,6$) года. Было отмечено преобладание лиц с высшим (108 (46,6%) человек) и средне-специальным образованием (91 (39,2%) человек).

Все пациенты получали комбинированную или монотерапию противопаркинсоническими препаратами. Диагноз формулировали согласно рекомендациям Центра экстрапирамидных заболеваний Минздрава РФ с указанием клинической формы, наличия постуральной неустойчивости и нарушения ходьбы, преобладания выявленных симптомов в конечностях, выраженности когнитивных нарушений, депрессии и вегетативной недостаточности; уточнением стадии болезни по Хен и Яру (1967) и темпа прогрессирования с учетом наличия осложнений, связанных с длительным лечением леводопосодержащими препаратами [16]. Вторичные формы паркинсонизма являлись критериями исключения из исследования.

Клиническое обследование проводили по общепринятой схеме: учитывали данные анамнеза, объективно оценивали соматический, личный и профессиональный анамнез, перенесенные и сопутствующие заболевания. Фиксировали возраст манифестации БП, скорость прогрессирования и длительность болезни. Оценивали неврологический статус.

Степень тяжести БП определяли с помощью Унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений БП (UPDRS) [17]. Степень двигательных расстройств (гипокинезия, ригидность и тремор покоя) определяли по III разделу шкалы UPDRS, посвященному двигательным нарушениям. Стадию заболевания оценивали по шкале Хен и Яра у каждого субъекта, когда он находился в оптимальном «включенном» состоянии [18].

Достоверно чаще регистрировали смешанные формы БП (92,2%) и умеренный темп прогрессирования болезни (65,5%). Наибольшее количество пациентов было представлено в двух возрастных группах: 60–69 лет (40,8%) и 70–79 лет (29,1%).

Дебют заболевания чаще (в 54,4% случаев) наблюдали в возрасте 46–64 лет, причем для пациентов с акинетико-ригидно-дрожательной формой БП характерно более раннее, до 49 лет, начало болезни (20,0% пациентов). В возрасте от 65 лет несколько чаще фиксировали быстрый темп прогрессирования БП, в 46–64 года – медленный.

Наиболее часто среди основных клинических симптомов болезни бради- и гипокинезию реги-

стрировали в 93,9% случаев, нарушение походки – в 93,2% и постуральную неустойчивость – в 56,7%. Тремор покоя у обследованных больных был зафиксирован в 65,1% случаев. Ригидность выявляли в 85,4%, без существенной разницы в руках и ногах (85,5 и 77,0% случаев соответственно).

Контрольная группа была представлена 127 добровольцами без проявлений паркинсонизма и соматической патологии (средний возраст – ($38,5 \pm 13,2$) лет) и соответствовала по полу исследуемой группе пациентов. Отбор здоровых лиц проводили, используя углубленный опрос с помощью «Анкеты обследования здоровых лиц». Все испытуемые считали себя этническими русскими и являлись жителями Сибирского региона. Фактически средний возраст испытуемых контрольной группы был значительно ниже возраста дебюта заболевания. Поскольку частоты генных полиморфизмов не зависят от возраста и полиморфизмы генов не изменяются в течение жизни, влияние возраста маловероятно, что позволяет использовать данную контрольную группу для сравнительного анализа результатов генотипирования.

В качестве материала для исследования была использована венозная кровь. Кровь брали из локтевой вены, утром, натощак в пробирки фирмы BD Vacutainer (Becton Dickinson International, США) с антикоагулянтом ЭДТА. ДНК выделяли из лейкоцитов цельной периферической крови и использовали стандартный фенол-хлороформный метод. Определение аллельных вариантов гена *COMT* проводили на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов TaqMan® SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США). Амплификация и анализ результатов были осуществлены с помощью прибора StepOnePlus (Applied Biosystems, США). Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 17.0. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга. Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию χ^2 . Различия считались достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *COMT*, кодирующий фермент, ответственный за O-метилирование катехоламинов (дофамина, норадреналина и адреналина) локализован в локусе 22q11.21 (gene ID 1312), содержит 11 экзон.

Для настоящего исследования на основании литературных данных было выбрано семь полиморфизмов гена *SOMT*, которые ранее были исследованы на предмет ассоциаций с болезнью Паркинсона или с другими неврологическими и психическими заболеваниями, при которых выявлялась дисфункция дофаминергической нейротрансмиссии.

Сравнение частот генотипов в группах пациентов с БП и контроля выявило достоверные

отличия по полиморфизму rs165774 (таблица). В группе пациентов с БП наблюдалось значимое ($p = 0,05$) повышение частоты встречаемости генотипа AA по сравнению со здоровыми индивидами, что может свидетельствовать о вкладе данного полиморфизма в развитие заболевания. При проведении дальнейшего анализа данных с помощью логистической регрессии, включающего пол и возраст в качестве ковариат, статистически значимая ассоциация генотипа с заболеванием сохранялась.

Т а б л и ц а

Частоты встречаемости генотипов полиморфных вариантов гена <i>SOMT</i> в группах пациентов с БП и здоровых индивидов					
Полиморфный вариант гена	Генотип	Пациенты с БП	Здоровые лица	χ^2	p
rs4680	AA	59 (25,5)	27 (23,7)	0,8	0,67
	AG	112 (48,5)	61 (53,5)		
	GG	60 (26)	26 (22,8)		
rs6269	AA	99 (43)	53 (41,7)	0,16	0,92
	AG	100 (43,5)	55 (43,3)		
	GG	31 (13,5)	19 (15)		
rs4633	TT	58 (25,2)	27 (23,7)	0,92	0,63
	TC	113 (49,1)	62 (54,4)		
	CC	59 (25,7)	25 (21,9)		
rs4818	CC	101 (43,5)	54 (42,5)	1,08	0,58
	GC	105 (45,3)	54 (42,5)		
	GG	26 (11,2)	19 (15)		
rs769224	GG	220 (95,2)	120 (94,5)	0,1	0,95
	AG	11 (4,8)	7 (5,5)		
	AA	0 (0)	0 (0)		
rs165774	GG	103 (45,2)	60 (47,6)	6,09	0,05
	AG	93 (40,8)	59 (46,8)		
	AA	32 (14)	7 (5,6)		
rs174696	TT	132 (57,1)	64 (56,2)	0,03	0,98
	CT	75 (32,5)	38 (33,3)		
	CC	24 (10,4)	12 (10,5)		

Так, у пациентов генотип AA встречался у 14% обследованных лиц, в то время как в группе здоровых лиц носительство данного генотипа составляло 5,6%.

Ген *SOMT* рассматривается как возможный ген-кандидат патогенеза БП в связи с его влиянием на дофаминовую нейротрансмиссию [19]. Данный полиморфизм rs165774 в этом гене ранее не исследовался на вклад в развитие БП, была показана его ассоциация с деменцией в китайской популяции [20] и шизофренией в японской популяции [21]. Как известно, нарушение метаболизма дофамина играет важную роль в патогенезе шизофрении, а деменция может наблюдаться как одно из осложнений БП.

В литературе наибольшее внимание уделяется полиморфизму rs4680 (Val158Met), который явля-

ется функциональным и относится к missense-мутациям. Однонуклеотидная замена в экзоне 4 приводит к аминокислотной замене и синтезу фермента со сниженной функциональной активностью. Если это гуанин, то кодируется валин, и фермент является термостабильным (имеет высокую активность). В случае нуклеотидной замены на аденин кодируется метионин и фермент термолабилен (низкая активность). Частота аллеля А составляет примерно 50% у белой расы, 29% у восточных народов и 39% у африканцев [19]. В проведенном исследовании частота данного аллеля составила 49,8% у пациентов и 50,4% у здоровых лиц.

В ряде исследований выявлена ассоциация между полиморфизмом *SOMT* (с низкой активностью фермента) и риском развития БП [22, 23].

В то же время эти результаты не согласуются с данными других авторов, которые не выявили взаимосвязи между полиморфизмом rs4680 и БП [24–26]. Следует отметить, что вышеперечисленные исследования проводились на южноамериканской [26], иранской [25] и тайваньской популяциях [24]. Противоречивость результатов по генетическим ассоциациям может свидетельствовать о значительных этнических различиях в полиморфизмах гена *COMT* и возможном взаимодействии их с полиморфизмами других генов, например МАО-В, что продемонстрировано в исследовании, проведенном на польской популяции [27].

Необходимость проведения дальнейших исследований в области наследственных факторов БП не вызывает сомнения, поскольку полученные результаты позволяют не только приблизиться к пониманию молекулярно-генетических основ предрасположенности, но и в дальнейшем открывают перспективы прогнозирования и профилактики развития заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Иванова С.А. – разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация полученных результатов, написание текста статьи. Алифирова В.М. – отбор пациентов для исследования, клиническая верификация диагнозов и клиническая характеристика группы обследованных лиц. Жукова И.А. – проведение клинко-неврологического обследования пациентов, заполнение клинических карт, клиническая характеристика группы обследованных лиц. Тигунцев В.В. – подготовка биологических проб для хранения, маркировка и выделение ДНК. Пожидаев И.В. – определение концентрации ДНК, проведение генотипирования образцов ДНК пациентов и здоровых лиц. Османова Д.З. – определение концентрации ДНК, проведение генотипирования образцов ДНК пациентов и здоровых лиц. Федоренко О.Ю. – проведение генотипирования, отбор группы здоровых добровольцев. Фрейдин М.Б. – проведение статистического анализа. Миронова Ю.С. – проведение клинко-неврологического обследования пациентов, заполнение клинических карт, клиническая характеристика группы обследованных лиц. Жукова Н.Г. – проведение клинко-неврологического обследования пациентов, заполнение клинических карт, клиническая характеристика группы обследованных

лиц. Бохан Н.А. – анализ и интерпретация данных. Лунен А.Дж.М. – разработка методологии исследования, выбор генетических полиморфизмов, анализ и интерпретация полученных результатов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено независимым локальным Комитетом по этике СибГМУ (протокол № 3604 от 10 февраля 2014 г.)

ЛИТЕРАТУРА

1. Elbaz A. et al. Epidemiology of Parkinson's disease // *Revue Neurologique*. 2016; 172 (1): 14–26. Doi: 10.1016/j.neurol.2015.09.012.
2. Boland D.F., Stacy M. The economic and quality of life burden associated with Parkinson's disease: a focus on symptoms // *The American Journal of Managed Care*. 2012; 18 (7):168–175.
3. de Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease // *The Lancet Neurology*. 2006; 5 (6): 525–535. Doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9.
4. 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; 5 (1): 145–150.
5. Болезнь Паркинсона и расстройства движений; под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М: ЗАО «РКИ Соверо пресс», 2014: 405.
6. Lerche S. et al. Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease // *J. Neurol*. 2014; 261 (1): 180–187. Doi: 10.1007/s00415-013-7171-0.
7. Alonso-Navarro H. et al. Genomic and pharmacogenomic biomarkers of Parkinson's disease // *Current Drug Metabolism*. 2014; 15 (2): 129–181.
8. Subramaniam S.R., Chesselet M.-F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease // *Progress in Neurobiology*. 2013; 106–107: 17–32. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.04.004.
9. Ivanova S.A., Loonen A.J. Levodopa-induced dyskinesia is related to indirect pathway medium spiny neuron excitotoxicity: A hypothesis based on an unexpected finding // *Parkinson's Disease*. 2016; 2016. doi: 10.1155/2016/6461907.
10. Bekris L.M., Mata I.F., Zabetian C.P. The genetics of Parkinson disease // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2010; 23 (4): 228–242. Doi: 10.1177/0891988710383572.
11. Wang J., Liu Z.-L., Chen B. Polymorphisms of dopamine D3 receptor gene and Parkinson disease // *Chinese Jour-*

- nal of New Drugs and Clinical Remedies*. 2000; 19 (2): 108–110.
12. McGuire V., Van Den Eeden S.K., Tanner C.M., Kamel F., Umbach D.M., Marder K., Mayeux R., Ritz B., Ross G.W., Petrovich H., Topol B., Popat R.A., Costello S., Manthripragada A.D., Southwick A., Myers R.M., Nelson L.M. Association of DRD2 and DRD3 polymorphisms with Parkinson's disease in a multiethnic consortium // *Journal of the Neurological Sciences*. 2011; 307 (1): 22–29.
 13. Dai D., Wang Y., Wang L., Li J., Ma Q., Tao J., Zhou X., Zhou H., Jiang Y., Pan G., Xu L., Ru P., Lin D., Pan J., Xu L., Ye M., Duan S. Polymorphisms of DRD2 and DRD3 genes and Parkinson's disease: A metaanalysis // *Biomedical Reports*. 2014; 2 (2): 275–281.
 14. Иванова С.А., Алифинова В.М., Жукова И.А., Бойко А.С., Федоренко О.Ю., Жукова Н.Г., Бохан Н.А. Ассоциации полиморфизмов гена DRD3 с болезнью Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116 (5): 71–74.
 15. Segura-Aguilar J., Paris I. Mechanisms of Dopamine Oxidation and Parkinson's Disease // *Handbook of Neurotoxicity* / ed. Kostrzewa R.M. New York, NY: Springer New York, 2014: 865–883. Doi: 10.1007/978-1-4614-5836-4_16.
 16. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. Классификация, терминология, диагностика, лечение: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2002: 235. ISBN 5-89481-095-7.
 17. Goetz C.G. et al. Movement disorder society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results // *Movement Disorders*. 2008; 23 (15): 2129–2170. Doi: 10.1002/mds.22340.
 18. Goetz C.G. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease // *Movement Disorders*. 2004; 19 (9): 1020–1028.
 19. Jiménez-Jiménez F.J. et al. COMT gene and risk for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis // *Pharmacogenetics and Genomics*. 2014; 24 (7): 331–339. doi: 10.1097/FPC.000000000000056.
 20. Zhang K. et al. An association study between catechol-O-methyltransferase gene and mental retardation in the Chinese Han population // *Neuroscience Letters*. 2007; 419 (1): 83–87. doi:10.1007/s10571-012-9817-3.
 21. Higashiyama R. et al. Association of copy number polymorphisms at the promoter and translated region of COMT with Japanese patients with schizophrenia // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2016. doi: 10.1002/ajmg.b.32426
 22. Yoritaka A. et al. Catechol-O-methyltransferase genotype and susceptibility to Parkinson's disease in Japan // *Journal of Neural Transmission*. 1997; 104 (11–12): 1313–1317. doi: 10.1007/BF01294732.
 23. Kiyohara C. et al. Genetic polymorphisms involved in dopaminergic neurotransmission and risk for Parkinson's disease in a Japanese population // *BMC Neurology*. 2011; 11 (1): 89. doi: 10.1186/1471-2377-11-89.
 24. Shih P.-Y., Er T.-K., Chang J.-G. An association study between genetic variants at mu-opioid receptor, dopamine transporter, catechol-O-methyltransferase, and dopamine genes and risk of Parkinson's disease // *Neurology Asia*. 2013; 18 (3): 279–287.
 25. Torkaman-Boutorabi A. et al. Association of monoamine oxidase B and catechol-O-methyltransferase polymorphisms with sporadic Parkinson's disease in an Iranian population // *Folia Neuropathol*. 2012; 50 (4): 382–389.
 26. Benitez B.A. et al. Exploration of genetic susceptibility factors for Parkinson's disease in a South American sample // *Journal of Genetics*. 2010; 89 (2): 229–232. Doi: 10.1007/s12041-010-0030-1.
 27. Bialecka M. et al. Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase B genes and susceptibility to sporadic Parkinson's disease in a Polish population // *Eur. Neurol*. 2005; 53: 68–73. Doi: 10.1159/000084302.

Поступила в редакцию 29.11.2016

Утверждена к печати 30.06.2017

Иванова Светлана Александровна, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярной генетики и биохимии, зам. директора по научной работе, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН; профессор кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности, НИ ТПУ, г. Томск.

Алифинова Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Жукова Ирина Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Тигунцев Владимир Владимирович, аспирант, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН, г. Томск.

Пожидаев Иван Вячеславович, аспирант, НИ ТГУ; мл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН, г. Томск.

Османова Диана Закировна, аспирант, НИ ТГУ; мл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН, г. Томск.

Федоренко Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, зав. лабораторией фармакогенетики психических и нейродегенеративных расстройств, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, РАН; профессор кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности, НИ ТПУ, г. Томск.

Фрейдin Максим Борисович, д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН, г. Томск.

Миронова Юлия Сергеевна, аспирант, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Жукова Наталья Григорьевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Бохан Николай Александрович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН; зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии, СибГМУ; профессор кафедры психотерапии и психологического консультирования, НИ ТГУ, г. Томск.

Лунен Антониус Джозеф Мария, профессор, Научно-исследовательский институт фармации Гронингского университета, г. Гронинген, Нидерланды.

(✉) Иванова Светлана Александровна, e-mail: Svetlana@mail.tomsknet.ru.

УДК 575.174.015.3:616.858

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-70–78

For citation: Ivanova S.A., Alifirova V.M., Zhukova I.A., Tiguntsev V.V., Pozhidaev I.V., Osmanova D.Z., Fedorenko O.Yu., Freydin M.B., Mironova Yu.S., Zhukova N.G., Bokhan N.A., Loonen A. J.M. Association of COMT gene polymorphisms with Parkinson's disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (3): 70–78

Association of COMT gene polymorphisms with Parkinson's disease

Ivanova S.A.^{1,3}, Alifirova V.M.², Zhukova I.A.², Tiguntsev V.V.¹, Pozhidaev I.V.^{1,4}, Osmanova D.Z.^{1,4}, Fedorenko O.Yu.^{1,3}, Freydin M.B.⁵, Mironova Yu.S.², Zhukova N.G.², Bokhan N.A.^{1,2,4}, Loonen A. J.M.⁶

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre (NRMC), Russian Academy of Sciences (RAS)*

4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation

² *Siberian State Medical University (SSMU)*

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ *National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU)*

30, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

⁴ *National Research Tomsk State University (NR TSU)*

36, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

⁵ *Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Centre (NRMC), Russian Academy of Sciences (RAS)*

10, Nab. Usbaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation

⁶ *Groningen Research Institute of Pharmacy (GRIP), University of Groningen*

1, Antonius Deusinglaan, 9713 AV Groningen, Netherlands

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is one of the most serious and widespread neurodegenerative disorders. 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 the COMT gene coding dopamine catabolism enzyme and Parkinson's disease.

Materials and methods. In this study seven SNPs (rs4680, rs6269, rs4633, rs4818, rs769224, rs165774, rs174696) of COMT were genotyped. 232 patients with PD and 127 healthy individuals in the Siberian region of Russia were examined. Venous blood samples were drawn as a marker of PD. Statistical differences in the prevalence of alleles and genotypes between groups of patients were assessed using IBM SPSS Statistics 23.1 software.

Results. A significant association between the rs165774 polymorphism and PD was observed. Our study demonstrates that polymorphisms in the COMT gene may play an important role in the pathophysiology of Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease, single nucleotide polymorphisms, COMT gene

REFERENCES

1. Elbaz A. et al. Epidemiology of Parkinson's disease // *Revue Neurologique*. 2016; 172 (1): 14–26. Doi: 10.1016/j.neurol.2015.09.012.
2. Boland D.F., Stacy M. The economic and quality of life burden associated with Parkinson's disease: a focus on symptoms // *The American Journal of Managed Care*. 2012; 18 (7):168–175.
3. de Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease // *The Lancet Neurology*. 2006; 5 (6): 525–535. Doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9.
4. Zhoukova I.A., Zhoukova N.G., Alifirova V.M., Gashilova F.F. Kognitivniye rassroistva I kachestvo zhizni u pacintov s boleznuyu Parkinsona [Cognitive disorders and life quality of parkinsonism patients] // *Byulleten' sibirskoi meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2008; 5 (1): 145–150. (in Russian).
5. Bolezn' Parkinsona i rassroistva dvizhenii [Parkinson's disease and movement disorders] / ed. S.N. Illarioshkina, O.S. Levina. M: ZAO «RKI Sovero press» Publ., 2014: 405 (in Russian).
6. Lerche S. et al. Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease // *J. Neurol*. 2014; 261 (1): 180–187. Doi: 10.1007/s00415-013-7171-0.
7. Alonso-Navarro H. et al. Genomic and pharmacogenomic biomarkers of Parkinson's disease // *Current Drug Metabolism*. 2014; 15 (2): 129–181.
8. Subramaniam S.R., Chesselet M.-F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease // *Progress in Neurobiology*. 2013; 106–107: 17–32. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.04.004.
9. Ivanova S.A., Loonen A.J. Levodopa-induced dyskinesia is related to indirect pathway medium spiny neuron excitotoxicity: A hypothesis based on an unexpected finding // *Parkinson's Disease*. 2016; 2016. doi:10.1155/2016/6461907.
10. Bekris L.M., Mata I.F., Zabetian C.P. The genetics of Parkinson disease // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2010; 23 (4): 228–242. Doi: 10.1177/0891988710383572.
11. Wang J., Liu Z.-L., Chen B. Polymorphisms of dopamine D3 receptor gene and Parkinson disease // *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*. 2000; 19 (2): 108–110.
12. McGuire V., Van Den Eeden S.K., Tanner C.M., Kamel F., Umbach D.M., Marder K., Mayeux R., Ritz B., Ross G.W., Petrovich H., Topol B., Popat R.A., Costello S., Manthripragada A.D., Southwick A., Myers R.M., Nelson L.M. Association of DRD2 and DRD3 polymorphisms with Parkinson's disease in a multiethnic consortium // *Journal of the Neurological Sciences*. 2011; 307 (1): 22–29.
13. Dai D., Wang Y., Wang L., Li J., Ma Q., Tao J., Zhou X., Zhou H., Jiang Y., Pan G., Xu L., Ru P., Lin D., Pan J., Xu L., Ye M., Duan S. Polymorphisms of DRD2 and DRD3 genes and Parkinson's disease: A metaanalysis // *Biomedical Reports*. 2014; 2 (2): 275–281.
14. Ivanova S.A., Alifirova V.M., Zhukova I.A., Boiko A.S., Fedorenko O.Y., Zhukova N.G., Bokhan N.A. Assotsiatsii polimorfizmov gena DRD3 s boleznuyu Parkinsona [The association of the DRD3 gene with Parkinson's disease] // *Zhurnal neurologii psikiatrii imeni S.S. Korsakova – Journal of Neurology and Psychiatry named C.C. Korsakov*. 2016; 116 (5): 71–74 (in Russian).
15. Segura-Aguilar J., Paris I. Mechanisms of Dopamine Oxidation and Parkinson's Disease // *Handbook of Neurotoxicity* / ed. Kostrzewa R.M. New York, NY: Springer New York, 2014: 865–883. Doi: 10.1007/978-1-4614-5836-4_16.
16. Shtok V.N., Levin O.S., Fedorova N.V. Extrapyramidnuyee rassroystva. Klassifikatsiya, terminologiya, diagnostika, lecheniye: rucovodstvo dl'a vrachey [Extrapyramidal disorders. Classification, terminology, diagnosis and treatment: a guide for physicians]. 2-e iss., rev. and exp. M.: MIA Publ., 2002: 235. ISBN 5-89481-095-7 (in Russian).
17. Goetz C.G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results // *Movement Disorders*. 2008; 23 (15): 2129–2170. Doi: 10.1002/mds.22340.
18. Goetz C.G. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease // *Movement Disorders*. 2004; 19 (9): 1020–1028.
19. Jiménez-Jiménez F.J. et al. COMT gene and risk for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis // *Pharmacogenetics and Genomics*. 2014; 24 (7): 331–339. doi: 10.1097/FPC.000000000000056.
20. Zhang K. et al. An association study between catechol-O-methyltransferase gene and mental retardation in the Chinese Han population // *Neuroscience Letters*. 2007; 419 (1): 83–87. doi:10.1007/s10571-012-9817-3.
21. Higashiyama R. et al. Association of copy number polymorphisms at the promoter and translated region of COMT with Japanese patients with schizophrenia // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2016. doi: 10.1002/ajmg.b.32426.
22. Yoritaka A. et al. Catechol-O-methyltransferase genotype and susceptibility to Parkinson's disease in Japan // *Journal of Neural Transmission*. 1997; 104 (11–12): 1313–1317. doi: 10.1007/BF01294732.
23. Kiyohara C. et al. Genetic polymorphisms involved in dopaminergic neurotransmission and risk for Parkinson's disease in a Japanese population // *BMC Neurology*. 2011; 11 (1): 89. doi: 10.1186/1471-2377-11-89.
24. Shih P.-Y., Er T.-K., Chang J.-G. An association study between genetic variants at mu-opioid receptor, dopamine transporter, catechol-O-methyltransferase, and dopamine genes and risk of Parkinson's disease // *Neurology Asia*. 2013; 18 (3): 279–287.

25. Torkaman-Boutorabi A. et al. Association of monoamine oxidase B and catechol-O-methyltransferase polymorphisms with sporadic Parkinson's disease in an Iranian population // *Folia Neuropathol.* 2012; 50 (4): 382–389.
26. Benitez B.A. et al. Exploration of genetic susceptibility factors for Parkinson's disease in a South American sample // *Journal of Genetics.* 2010; 89 (2): 229–232. Doi: 10.1007/s12041-010-0030-1.
27. Bialecka M. et al. Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase B genes and susceptibility to sporadic Parkinson's disease in a Polish population // *Eur. Neurol.* 2005; 53: 68–73. Doi: 10.1159/000084302.

Received November 11.2016

Accepted June 30.2017

Ivanova Svetlana A., DM, Professor, Head of the Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Deputy Director, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMС, RAS; Professor, Department of Ecology and Basic Safety, NR TPU, Tomsk, Russian Federation.

Alifirova Valentina M., DM, Professor, Head of the Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Zhukova Irina A., Associate Professor, Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Tiguntsev Vladimir V., Postgraduate Student, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMС, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Pozhidaev Ivan V., Postgraduate Student, National Research Tomsk State University, Junior Researcher, Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMС, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Osmanova Diana Z., Postgraduate Student, NR TSU; Junior Researcher, Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMС, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Fedorenko Olga Yu., DM, Leading Researcher, Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMС, RAS; Professor, Department of Ecology and Basic Safety, NR TPU, Tomsk, Russian Federation.

Freydin Maxim B., DBSc, Senior Researcher, Population Genetics Laboratory, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMС, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Mironova Yulia S., Postgraduate Student, Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Zhukova Natalia G., DM, Professor, Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Bokhan Nikolay A., DM, Professor, Academician of RAS, Director, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMС, RAS; Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, SSMU; Professor, Department of Psychotherapy and Psychological Counseling, NR TSU, Tomsk, Russian Federation.

Loonen Anton J.M., MD, Professor, Groningen Research Institute of Pharmacy, University of Groningen, Netherlands.

(✉) **Ivanova Svetlana A.**, e-mail: Svetlana@mail.tomsknet.ru.