

Генетические особенности дофаминергической нейромедиаторной системы у пациентов с сочетанием алкогольной зависимости и депрессии

Николишин А.Е.¹, Бродянский В.М.¹, Чупрова Н.А.¹, Соловьева М.Г.¹,
Кибитов А.О.^{1,2,3}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

³Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Цель исследования. Проверить гипотезу о влиянии полиморфизмов ДА системы на риск развития депрессии у пациентов с алкогольной зависимостью. Материал и методы. 104 стационарных пациента: 64 пациента с сочетанием диагнозов «алкогольная зависимость» и «депрессия» (F10.2 и F32, F33 по МКБ-10, средний возраст $41,23 \pm 9,903$ года) и 40 пациентов с диагнозом «алкогольная зависимость» (F10.2 по МКБ-10, средний возраст $45,57 \pm 10,853$ лет) и 113 человек группы контроля (средний возраст $43,65 \pm 4,318$ лет). Результаты. У пациентов с сочетанием АЗ и депрессии частота встречаемости аллеля С полиморфизма rs1611115 гена DBH выше, чем у контрольной группы ($p=0,087$, тенденция). У пациентов с сочетанием АЗ и депрессии частота встречаемости аллеля А полиморфизма rs1108580 гена DBH выше, чем у пациентов с АЗ ($p=0,059$, тенденция). У пациентов с АЗ аллель А полиморфизма rs1108580 гена DBH увеличивает риск депрессии на 174,0% ($p=0,009$), генотип АА полиморфизма rs1108580 гена DBH увеличивает риск депрессии на 684,1% ($p=0,010$), генотип АА полиморфизма rs1108580 в гена DBH увеличивает риск депрессии на 261,1% ($p=0,010$). Заключение. Впервые показано, что полиморфные варианты локуса rs1108580 гена DBH выступают как важные факторы риска развития депрессии у пациентов с АЗ. Полиморфизм rs1611115 гена DBH также может принимать важное участие в развитии депрессии у пациентов с АЗ, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, депрессия, генетика, дофамин.

Genetic features of the dopaminergic neurotransmitter system in patients with alcohol dependence and depression comorbidity

Nikolishin A.E., Brodyansky V.M., Chuprova N.A., Solovieva A.V., Kibitov A.O.
V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology
National Scientific Research Centre on Addictions, Moscow, Russia

Summary. Aim. Test the hypothesis about the effect of polymorphisms of the DA system on the risk of developing depression in patients with alcohol dependence. Material and methods. 104 patients: 64 patients with a combination of diagnoses of "alcohol dependence" and "depression" (F10.2 and F32, F33 according to ICD-10, average age 41.23 ± 9.903 years) and 40 patients with a diagnosis of alcohol dependence (F10.2 according to ICD-10, average age 45.57 ± 10.853 years) and 113 control (average age 43.65 ± 4.318 years). Results. In patients with a combination of AD and depression, the frequency of occurrence of the C allele C polymorphism rs1611115 of the DBH gene is higher than in the control group ($p = 0.087$, trend). In patients with a combination of AD and depression, the frequency of occurrence of the A allele of the rs1108580 polymorphism of the DBH gene is higher than in patients with AD ($p = 0.059$, trend). In patients with AD allele A, the DBH gene rs1108580 polymorphism increases the risk of depression by 174.0% ($p = 0.009$), the DBH gene rs1108580 AA polymorphism increases the risk of depression by 684.1% ($p = 0.010$), the rs1108580 gene AG polymorphism rs1108580 in the gene DBH increases the risk of depression by 261.1% ($p = 0.010$). Conclusion. It has been shown for the first time that polymorphic variants of the rs1108580 locus of the DBH gene act as important risk factors for depression in patients with AD. Polymorphism rs1611115 of the DBH gene can also play an important role in the development of depression in patients with AD, which requires further study.

Keywords: alcohol dependence, depression, genetics, dopamine.

Имеются доказательства нейрофизиологических и нейрохимических взаимосвязей между алкогольной зависимостью и депрессией прежде всего через дофаминергическую (ДА) нейромедиаторную систему. ДА нейромедиаторные механизмы системы подкрепления мо-

гут также быть вовлечены в формирование депрессии. Можно предполагать, что ДА система является своеобразным нейрохимическим «перекрестом» между алкогольной зависимостью и депрессией, который в наибольшей степени может

играть роль в случае коморбидности этих заболеваний.

В биосинтезе дофамина принимает участие фермент тирозингидроксилаза (TH). Часть синтезированного ДА накапливается в синаптических везикулах и используется для работы ДА синапса, другая часть расходуется на синтез других катехоламинов. Дальнейший синтез норадреналина из дофамина происходит с помощью фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH). DBH является стартовым ферментом цепи синтеза норадреналина, который играет существенную роль в патогенезе депрессии. Для передачи сигнала в процессе работы ДА синапса нейромедиатор выбрасывается в синаптическую щель и взаимодействует с постсинаптическими рецепторами, в частности дофаминовым рецептором типа 4 (DRD4) и дофаминовым рецептором типа 2 (DRD2). Белок-переносчик (транспортёр) дофамина DAT обеспечивает трансмембранный механизм обратного захвата медиатора из синаптической щели. В деградация дофамина принимает участие фермент катехол-орто-метил-трансфераза (COMT), который считается ключевым модулятором катехоламиновой нейромедиации.

Полиморфизмы ДА нейромедиаторной системы вносят значительный вклад в риск развития как алкогольной зависимости, так и депрессии. Можно предположить, что носители различных полиморфных вариантов генов ДА системы имеют разную величину генетического риска возникновения депрессии.

Цель. Проверить гипотезу о влиянии полиморфизмов ДА системы на риск развития депрессии у пациентов с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы. Наша выборка состояла из 104 стационарных пациентов клиники ННЦН—филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России и МНИИП—филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России и 113 человек из группы контроля (средний возраст (Mean±SD) 43.65±4.318 лет, 15,04% (17) женщин), все этнические русские. Исследуемые группы составили 64 пациента с сочетанием диагнозов «алкогольная зависимость» и «депрессия» (F10.2 и F32, F33 по МКБ-10) (средний возраст (Mean±SD) 41,23±9.903 года, 21,88% (14) женщин) и 40 пациентов с диагнозом «алкогольная зависимость» (F10.2 по МКБ-10) (средний возраст (Mean±SD) 45,57±10.853 лет, 5% (2) женщин). Все участники исследования дали информированное согласие на участие в научном исследовании.

Для каждого человека проводили генотипирование следующих полиморфизмов: rs1800497 (DRD2/ANKK1 Tag1A), rs6275 (NcO, экзон VII (C/T His313His, DRD2_NcO) в гене дофаминового рецептора 2-го подтипа (DRD2); экзон III 48 bp VNTR (DRD4 VNTR), rs4646984 (5' UTR 120 bp дупликация, DRD4_120) в гене дофаминового рецептора 4-го подтипа (DRD4); повторы в интро-

не 1 в гене тирозингидроксилазы (TH) (intron 1 (TCAT)n tetranucleotide repeat HUMTH01-VNTR); rs1108580 (444 G/A), rs1611115 (—1021 C/T) в гене дофамин-бета-гидроксилазы (DBH); rs27072 (40-bp VNTR 3' UTR), экзон III 40 bp VNTR (DAT_40) в гене переносчике дофамина (SLC6A3, DAT1); rs4680 (Val158Met в экзоне II) в гене катехол-орто-метил-трансферазы (COMT) методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом ферментом BseR1. Наблюдаемые распределения генотипов не отклонялись от равновесия Харди-Вайнберга.

Статистические расчеты проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 23. Для сравнения групп был использован критерий согласия χ^2 (Пирсона) с поправкой Бонферрони для множественных сравнений, бинарная логистическая регрессия. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Сравнение группы пациентов с сочетанием АЗ и депрессии и контрольной группы по частоте встречаемости аллелей и групп генотипов не выявило статистически значимых различий, за исключением повышения частоты аллеля С полиморфизма rs1611115 (—1021 C/T) в гене дофамин-бета-гидроксилазы (DBH) в основной группе (80,5 и 72,6%, $p = 0,087$), которое наблюдали на уровне тенденции.

При сравнении групп пациентов с сочетанием АЗ и депрессии, и пациентов с АЗ было выявлено, что у пациентов с сочетанием АЗ и депрессии частота аллеля А полиморфизма rs1108580 (444 G/A) в гене DBH достоверно выше, чем в группе пациентов с АЗ ($p = 0,059$, тенденция).

По данным логистической регрессии при сравнении пациентов с сочетанием АЗ и депрессии, и группы контроля достоверных различий выявлено не было. При сравнении группы пациентов с сочетанием АЗ и депрессии, и группы пациентов с АЗ было выявлено, что у пациентов с АЗ аллель А полиморфизма rs1108580 (444 G/A) в гене дофамин-бета-гидроксилазы (DBH) достоверно увеличивает риск депрессии на 174,0% (95%CI 1,283-5,855; $p = 0,009$). У пациентов с АЗ генотип АА полиморфизма rs1108580 (444 G/A) в гене DBH достоверно увеличивает риск депрессии на 684,1% при сравнении с группой сочетания АЗ и депрессии (95%CI 1,633-37,643; $p = 0,010$). У пациентов с АЗ генотип AG полиморфизма rs1108580 (444 G/A) в гене дофамин-бета-гидроксилазы (DBH) увеличивает риск депрессии на 261,1% при сравнении с группой сочетания АЗ и депрессии (95%CI 1,633-37,643; $p = 0,010$).

Выводы. Впервые показано, что полиморфные варианты локуса rs1108580 в гене DBH выступают как важные факторы риска развития депрессии у пациентов с АЗ. Важно отметить, что полиморфизм rs1611115 (—1021 C/T) в гене DBH также может принимать важное участие в развитии депрессии у пациентов с АЗ, что требует дальнейшего изучения.

Сведения об авторах

Николишин Антон Евгеньевич — науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ. E-mail: aenikolishin@gmail.com

Бродянский Вадим Маркович — канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.

Чупрова Наталья Александровна — науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.

Соловьева Мария Геннадьевна — науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.

Кибитов Александр Олегович — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, E-mail: druggen@mail.ru