<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-143-144>

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЕМЕНЦИИ НА ОСНОВЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АКТИВНОСТИ БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Степанов Я.А.

*НИЦ биологической защиты специального назначения
48 Центрального НИИ Минобороны России, Екатеринбург*

Деменция – синдром, обусловленный поражением головного мозга (обычно хронического или прогрессирующего характера), при котором нарушаются многие высшие корковые функции, включая память, мышление, ориентацию, понимание, счет, способность к обучению, речь и суждения [1]. Данный синдром характерен для ряда нейродегенеративных и сосудистых заболеваний. До 80 % больных с деменцией имеют альцгеймеровские изменения различной выраженности. Лечение деменции является актуальной проблемой в современной неврологии. Это обусловлено сложностью и долгосрочностью течения заболеваний и отсутствием полного понимания этиологии, что ставит фармакотерапию больше в симптоматическую. На сегодняшний день активно изучаются проблемы нейрогенетики деменций различных типов с целью поиска новых этиотропных и патогенетических подходов к лечению заболеваний, а также персонализированной симптоматической терапии, основанной на генетической чувствительности организма к лекарственным препаратам и их комбинациям.

Результаты исследований молекулярной генетики деменций выявили основные три гена, ответственные за развитие семейных форм заболеваний: на 21-й хромосоме ген APP, на 14-й хромосоме – PSN1, на 1-й хромосоме PSN2 [2]. Выявлено генетическое подтверждение взаимосвязи развития спорадической Болезни Альцгеймера (БА) с поздним началом, что обусловлено геном Аполипопротеином Е (АПОЕ) [3, 4]. Многие авторы выделяют основным недостатком генетических исследований деменций отсутствие доказательной базы для обоснования новых направлений поиска этиотропной и патогенетической терапии.

При симптоматической терапии деменций рекомендовано назначение ингибиторов холинэстеразы (ИХА). В работе Чеботаревой А.Д. и соавт. (2018) оценена возможность персонализированной терапии деменций на основе полиморфизма гена CYP2D6 из-за его влияния на метаболизм ИХА в организме [5]. Анализ научно-практических исследований свидетельствует о существующей проблеме выбора ИХЭ, в частности обоснования назначения селективных или неселективных ингибиторов [6, 7].

Целью работы является оценка возможности персонализированного подхода к назначению ингибиторов холинэстеразы при терапии деменции на основе генетически обусловленной вариабельности активности бутирилхолинэстеразы.

В патогенезе деменций значимую роль отводят нарушениям функций нейротрансмиссивных систем, основной из которых является холинэргическая система. Холинэргический дефицит называют гипохолинергическим синдромом, а на стадиях легкой и умеренной деменции проявления данного синдрома могут преобладать, поэтому эффективность ИХЭ выше за счет увеличения количества ацетилхолина в синаптической щели. Выявлено прямое соответствие между тяжестью деменции и центральным холинэргическим дефицитом [8].

На сегодняшний день для применения в клинической практике одобрены следующие как селективные, так и неселективные ИХЭ:

- донезепил обратимо ингибирует ацетилхолинэстеразу (АХЭ, КФ 3.1.1.7);
- ривастигмин ингибирует АХЭ и бутирилхолинэстеразу (БХЭ, КФ 3.1.1.8);
- галантамин ингибирует АХЭ, а также потенцирует чувствительность и восприимчивость никотиновых рецепторов к ацетилхолину;
- ипидакрин (нейромидин) ингибирует ацетилхолинэстеразу, блокирует калиевые каналы мембран, вызывая их деполяризацию.

Вызывает трудность выделить явные клинические преимущества каждого из трех ИХЭ. Однако, целесообразность и объем назначения антихолинэстеразной терапии могут быть обоснованы холинэстеразным профилем организма. Несмотря на гомологичность в аминокислотной последовательности АХЭ и БХЭ, данные ферменты имеют существенные различия между собой в субстратной специфичности. Высокий уровень экспрессии гена, расположенного на хромосоме 3 в регионе 3q26.1-q26.2 на минус-нити обуславливает вариабельность в активности БХЭ плазмы крови человека, что подразумевает наличие нескольких фенотипических изоформ [9]. К ним относятся «атипичные» (А), «молчащие» (S), фторидрезистентные (F), а также K (Kalow) и J (James) (таблица).

В ранее проведенном доклиническом исследовании подтверждена неоднородная чувствительность различных фенотипов по БХЭ организма к воздействию модельного антихолинэстеразного препарата. Группа животных с высоким дибукаиновым числом имела устойчивость к формированию антихолинэстеразного эффекта (угнетение АХЭ на 30 %) в сравнении с группой с меньшим дибукаиновым числом при введении одинаковых доз препарата [10].

Таблица.

Генетическая вариабельность активности бутирилхолинэстеразы

Общепринятое наименование фермента	Генотип	Замена аминокислот	Генотип гомозигот
Обычный (usual)	E ₁ ^u	Нет	E ₁ ^u E ₁ ^u
Атипичный (atypical)	E ₁ ^a	Asp (70) → Gly	E ₁ ^a E ₁ ^a
Неактивный (silent)	E ₁ ^s	Gly (117) → сдвиг рамки считывания	E ₁ ^s E ₁ ^s
Н-вариант	E ₁ ^h	Val (142) → Met	E ₁ ^h E ₁ ^h
Фторрезистентный	E ₁ ^f	Thr (243) → Met или Gly (390) → Val	E ₁ ^f E ₁ ^f
К-вариант	E ₁ ^k	Ala (539) → Thr	E ₁ ^k E ₁ ^k
Ј-вариант	E ₁ ^j	Glu (497) → Val	E ₁ ^j E ₁ ^j

На основании анализа доклинических исследований и данных литературных источников обращает на себя внимание вариант «молчащего» генотипа БХЭ, при котором фермент является неактивным. В данном случае выбор неселективного ИХА может быть не обоснован. Также различные уровни активности АХЭ и БХЭ организма при вариациях генетического полиморфизма активности БХЭ, могут послужить поводом к корректировке антихолинэстеразной терапии. Персонализированный подход к назначению ИХА с учетом холинэстеразного профиля может пролонгировать симптоматический эффект данной группы препаратов.

Таким образом, предварительное генотипирование пациентов с деменцией различного генеза на носительство олигонуклеотидного полиморфизма гена БХЭ или фенотипирование по дибукаиновому тесту может улучшить прогнозирование ответа на терапию ИХА.

Литература

1. Международная классификация болезней 10-го пересмотра / Приказ Минздрава России от 27.05.1997 г. №170. – Москва, 1999.
2. Рязанская, Н. Полиморфизм в 5'-области пресенилина 2 (PS2) / Н. Рязанская, Г. Дворянчиков, А. Григоренко, Е. Рогаев // Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии. – М.: НИЦЗ РАМН, 1999. – С. 129-130.
3. Coon, K.D. A high-density whole-genom association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease / K.D. Coon, A.J. Myers, D.W. Craig, [et al.] // J. Clin Psychiatry. – Vol. 68, № 4. – P. 613-618.
4. Couzin, J. Genetics. Once shunned, test for Alzheimer's risk headed to market / J Couzin // Science. – 2008. – Vol. 319, № 5866. – P. 1022-1023.
5. Чеботарева, А.Д. Возможна ли персонализированная терапия деменции на основе полиморфизма гена CYP2D6 / А.Д. Чеботарева, О.С. Левин, Д.Д. Маркин, Д.А. Сычев, Е.А. Гришина // Журн. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 6-2. – С. 90-94.
6. Васенина, Е.Е. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера / Е.Е. Васенина, Н.А. Трусова, О.А. Ганькина, О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2013. – № 2 – С. 10-14.
7. Литвиненко И.В. Нарушения сна и памяти, ацетилхолин при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, применение пролонгированной формы галантамина / И.В. Литвиненко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2 – С. 100-105.
8. Яхно, Н.Н. Деменции / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина, Н.Н. Коберская, Э.А. Мхитарян // М.: МЕДпресс-информ. – 2011. – 264 с.
9. Петров, К.А. Холинэстеразы: взгляд нейробиолога / К.А. Петров, А.Д. Харламов, Е.Е. Никольский // Гены и клетки. – 2014. – Т. 9, № 3 – С. 160-167.
10. Степанов, Я.А. Методические аспекты дегазации объектов посредством биотестирования на простейших / Я.А. Степанов, Л.П. Эрдниев, И.В. Мокшанов [и др.]. // Материалы конференции «Медико-биологические аспекты химической безопасности». – 2018. – С. 149-150.