



О. А. Левада¹, И. В. Добродуб², А. В. Траилин¹

СНИЖЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ДОФАМИНОВЫХ D-2 РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КАК МАРКЕР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СУБКОРТИКАЛЬНЫХ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

¹ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины»,

²Запорожский национальный университет

Ключевые слова: дофаминовые D-2 рецепторы, лимфоциты, субкортикальная сосудистая деменция.

Исследовали экспрессию дофаминовых D-2 рецепторов на лимфоцитах периферической крови (непрямым иммунопероксидазным методом по количеству D-2 позитивных клеток на 100 лимфоцитов) у 18 пациентов с сосудистыми субкортикальными легкими когнитивными нарушениями и у 10 больных с начальными стадиями субкортикальной сосудистой деменции. Показано, что экспрессия дофаминовых D-2 рецепторов на лимфоцитах снижалась по мере нарастания тяжести субкортикального когнитивного дефицита, составив в группе сосудистых субкортикальных легких когнитивных нарушений 19,5 (19–20), а в группе субкортикальной сосудистой деменции – 18,5 (18–19) (P=0,016). Сделано заключение, что снижение экспрессии дофаминовых D-2 рецепторов лимфоцитами может быть маркером перехода сосудистых субкортикальных легких когнитивных нарушений в субкортикальную сосудистую деменцию и отражать снижение экспрессии постсинаптических дофаминовых D-2 рецепторов в лобно-подкорковых отделах головного мозга.

Зниження експресії дофамінових D-2 рецепторів лімфоцитами периферичної крові як маркер прогресування субкортикальних судинних порушень

О. А. Левада, І. В. Добродуб, А. В. Траїлін

Вивчали експресію дофамінових D-2 рецепторів на лімфоцитах периферичної крові (непрямим імунопероксидазним методом за кількістю D-2 позитивних клітин на 100 лімфоцитів) у 18 пацієнтів із судинними субкортикальними легкими когнітивними порушеннями й у 10 хворих із початковими стадіями субкортикальної судинної деменції. Показано, що експресія дофамінових D-2 рецепторів на лімфоцитах знижувалась із наростанням тяжкості субкортикального когнітивного дефіциту і становила в групі субкортикальних легких когнітивних порушень 19,5 (19–20), а в групі субкортикальної судинної деменції – 18,5 (18–19) (P = 0,016). Зробили висновок: зниження експресії дофамінових D-2 рецепторів лімфоцитами може бути маркером переходу субкортикальних легких когнітивних порушень у субкортикальну судинну деменцію та показувати зниження експресії постсинаптичних дофамінових D-2 рецепторів у лобно-підкоркових відділах головного мозку.

Ключові слова: дофамінові D-2 рецептори, лімфоцити, субкортикальна судинна деменція.

Reduced expression of dopamine D2-receptors by peripheral blood lymphocytes as a marker for progression of subcortical vascular cognitive impairments

О. А. Levada, І. V. Dobrodub, А. V. Trailin

We studied the expression of dopamine D-2 receptors on peripheral blood lymphocytes (indirect immunoperoxidase method by the number of D-2 positive cells per 100 lymphocytes) in 18 patients with subcortical vascular mild cognitive impairment (SSLKP) and 10 patients with initial stages of subcortical vascular dementia (WDS). It is shown that the expression of dopamine D-2 receptors on lymphocytes decreased in severity as the growth of subcortical cognitive deficits, making the group SSLKP 19.5 (19–20) and in SSc group – 18.5 (18–19) (P = 0.016). It is concluded that downregulation of dopamine D-2 receptors of lymphocytes may be a marker of the transition SSLKP in SSc and display downregulation of postsynaptic D-2 dopamine D-2 receptors in the frontal-subcortical regions of the brain.

Key words: dopamine D-2 receptors, lymphocytes, subcortical vascular dementia.

Поиск биологических маркеров психических заболеваний является важной задачей современной психиатрии, решение которой позволит объективизировать психиатрический диагноз, обнаруживать расстройства на ранних стадиях, контролировать эффективность терапии, создавать профилактические стратегии. Одно из направлений таких исследований изучает экспрессию рецепторов нейротрансмиттеров (дофамина, серотонина и др.) лимфоцитами периферической крови при различных психических заболеваниях [1–3,7,10]. В настоящее время считают, что дофаминовые рецепторы (ДР) лимфоцитов являются гомологами церебральных рецепторов, а изменения их экспрессии лимфоцитами аналогичны таким же процессам в нейронах головного мозга [7]. Маркирование лимфоцитарных ДР проводят с помощью различных методов: проточной цитофлуориметрии [3], радиолигандных методов [1,2], косвенно по уровню информационной РНК к ДР [7,10] и др.

Установлено, что лимфоциты у пациентов с шизофренией повышено экспрессируют ДР D-2 типа [3], а также информационную РНК ДР D-3 типа [10]. Степень повышения экспрессии ДР D-2 позволяет дифференцировать пациентов с шизофренией от здоровых лиц, а ДР D-3 – дифференцировать типы шизофрении, но не больных от здоровых. В одном из исследований показано повышение экспрессии информационной РНК ДР D-3 и снижение экспрессии информационной РНК ДР D-4 лимфоцитами у лиц с опиоидной зависимостью [7].

Единичные работы посвящены оценке плотности ДР на лимфоцитах у пациентов с дементирующими процессами. Установлено достоверное снижение плотности ДР D-2 типа на лимфоцитах при болезни Альцгеймера (БА) по сравнению с контролем [2]. Напротив, у пациентов с болезнью Паркинсона плотность лимфоцитарных ДР D-2 существенно возрастала [1]. В доступной научной литера-



туре не обнаружили исследований, посвященных оценке экспрессии и лимфоцитарных ДР у пациентов с сосудистой деменцией (СД). Особый интерес в этой связи представляет сосудистая субкортикальная деменция (ССД) – основная форма СД, являющаяся следствием микровазкулярного поражения лобно-подкорковых регионов головного мозга. Преимущественное вовлечение указанных церебральных структур предполагает поражение дофаминергических медиаторных систем, в том числе ДР. Изучение экспрессии ДР лимфоцитами периферической крови имеет как большой теоретический интерес, так и практическое значение, заключающееся в возможности верифицировать тяжесть сосудистых подкорковых когнитивных нарушений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка экспрессии ДР D-2 типа лимфоцитами у пациентов с различной выраженностью сосудистого подкоркового когнитивного дефицита: субкортикальные сосудистые легкие когнитивные нарушения (ССЛКН) и начальные стадии ССД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 28 больных пожилого и старческого возраста. 18 пациентов составили группу ССЛКН, а 10 – группу ССД. Для включения пациентов в группу ССД использовали клинико-визуализационные критерии T. Erkinjuntti et al. (2000) [5]. Больных, которые по фенотипическим признакам соответствовали критериям ССД, но по выраженности нарушений не достигали степени деменции, включали в группу ССЛКН.

Протокол обследования включал:

Сбор демографических, социальных данных пациента, анамнестических сведений о его заболевании;

Нейропсихологическое обследование согласно диагностическим тестам А.Р. Лурия [8]. Выраженность нарушений высших мозговых функций оценивали по шкале от 0 до 3 баллов (0 – отсутствие нарушений, 3 – максимально выраженные нарушения). Нейропсихологический протокол дополнен краткой шкалой исследования когнитивных функций MMSE [6] и шкалой выраженности деменции CDR [9];

Стандартный неврологический осмотр, дополненный оценкой тяжести лобной дисбазии (0 – отсутствие дисбазии, 3 – максимально выраженные нарушения);

Оценку повседневного функционирования согласно

Бристольской шкале активности в повседневной жизни (BADL) [4];

МРТ или КТ головного мозга для подтверждения диагноза микровазкулярного поражения головного мозга.

Экспрессию ДР D-2 типа на лимфоцитах периферической крови определяли непрямой иммунопероксидазным методом. Показатель экспрессии рассчитывали по количеству D-2 позитивных лимфоцитов на 100 клеток.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6,0». Предварительная оценка показала, что анализируемые величины были либо ранговыми, либо имели не нормальное распределение хотя бы в одной из сравниваемых групп (тест Шапиро-Уилка). Для их описания использовали медиану, нижний и верхний квартиль. Вероятность отличий между группами наблюдения оценивали с помощью теста Манна-Уитни. Для описания частотных данных использовали проценты, а отличия между группами в этом случае оценивали с помощью χ^2 -теста.

Для оценки взаимосвязи экспрессии ДР D-2 типа и клинических показателей рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r_s), так как одна из переменных всегда была ранговой. Для идентификации факторов, оказывающих наибольшее влияние на степень снижения экспрессии ДР D-2 лимфоцитов, использовали множественный регрессионный анализ. Отличия между группами и корреляционную зависимость считали достоверными при $P < 0,05$. Во всех случаях P были двусторонними.

Исследование одобрено этической комиссией ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В *таблице 1* представлены основные демографические и клинические показатели групп сравнения. Сравнимые группы не различались по возрасту и полу. Тяжесть когнитивного дефицита в целом (MMSE, CDR) и его специфических характеристик достоверно нарастала по мере формирования ССД. Выраженность ССД в преобладающем числе наблюдений была легкой (20–23 балла по MMSE), что соответствовало задачам исследования.

Показатель экспрессии ДР D-2 типа лимфоцитами в группах сравнения достоверно снижался по мере нарастания

Таблица 1

Основные демографические и клинические показатели в группах сравнения

Показатели	Группы сравнения		P
	ССЛКН (n=18)	ССД (n=10)	
Возраст, годы	78,5 (76–81)	76 (74–76)	0,064
Пол: % женщин	55,56	30,0	0,19
Общий балл MMSE, (0–30)	26 (25–27)	21,5 (20–23)	< 0,0001
Тяжесть когнитивного дефицита по CDR, баллы (0-3)	0,5 (0,5–0,5)	1 (1–1)	< 0,001
Внимание и счет по MMSE, баллы (0–5)	3,5 (3–4)	1 (1–2)	0,0002
Память по MMSE, баллы (0–3)	2 (1–2)	0,5 (0–2)	0,04
Тяжесть кинетической апраксии, баллы (0–3)	2 (1–2)	2,25 (2–3)	0,02
Тяжесть регуляторной апраксии, баллы (0–3)	2 (1–2)	2 (2–2)	0,26
Тяжесть лобной дисбазии, баллы (0–3)	1,25 (1–2)	2 (2–2,5)	0,009
BADL, баллы (0–60)	5 (3,5–8)	12 (10–16)	0,003

Примечания: данные представлены в виде медианы (верхний-нижний квартиль) или в процентах; P – по данным теста Манна-Уитни или χ^2 -теста.



когнитивного дефицита. В группе ССЛКН он составил 19,5 (19–20), а в группе ССД – 18,5 (18–19) ($P=0,016$).

Корреляционный анализ показал наличие существенных достоверных корреляций экспрессии ДР D-2 типа лимфоцитами и ряда клинических показателей субкортикального когнитивного дефицита (табл. 2). Наибольшие корреляции получены для тяжести когнитивных нарушений по шкалам MMSE и CDR, изменений внимания по MMSE и выраженности кинетической апраксии. В то же время, взаимосвязь экспрессии ДР D-2 и расстройств памяти, нарушений ходьбы и функциональных изменений в повседневной жизни не достигала уровня статистической значимости.

Таблица 2

Коэффициенты корреляции Спирмена (r_s) между показателем экспрессии ДР D-2 типа лимфоцитами и клиническими показателями субкортикальных сосудистых когнитивных нарушений

Клинические показатели	r_s	P
Возраст, годы	0,31	>0,05
Общий балл MMSE	0,50	<0,05
Тяжесть когнитивного дефицита по CDR, баллы	-0,49	<0,05
Внимание и счет по MMSE, баллы	0,40	<0,05
Память по MMSE, баллы	0,28	>0,05
Тяжесть кинетической апраксии, баллы	-0,44	<0,05
Тяжесть регуляторной апраксии, баллы	-0,24	>0,05
Тяжесть лобной дисбазии, баллы	-0,32	>0,05
BADL, баллы	0,20	>0,05

С помощью метода множественной регрессии протестировали степень влияния клинических показателей и возраста больных на экспрессию лимфоцитарных ДР D-2. Показано, что тяжесть когнитивных нарушений по CDR является единственным достоверным фактором, влияющим на изменения исследуемого показателя ($\text{Beta} = -0,59$, $P = 0,01$).

Резюмируя результаты исследования, следует отметить, что экспрессия ДР D-2 типа лимфоцитами периферической крови снижается по мере увеличения тяжести когнитивного дефицита, вызванного микровазкулярным поражением субкортикально-лобных отделов головного мозга. Степень такого снижения позволяет достоверно различать пациентов с ССЛКН и ССД. Важным, с нашей точки зрения, является факт, что снижение экспрессии ДР D-2 типа лимфоцитами имеет избирательные достоверные корреляции с тяжестью когнитивного дефицита в целом и рядом показателей, которые отражают клиническую специфику этапов развития ССД. В первую очередь, снижение данного параклинического показателя коррелировало с нарушением внимания и кинетического праксиса. Можно предполагать, что дофаминергические структуры лобных и подкорковых регионов играют определенную роль в отклонении данных мозговых процессов.

Сравнивая полученные результаты с данными других исследователей следует отметить, что аналогичный результат относительно закономерного снижения экспрессии ДР D-2

типа лимфоцитами получен у пациентов с БА [2], а при болезни Паркинсона отмечено повышение лимфоцитарных ДР D-2 [1]. Сопоставление имеющихся результатов позволяет высказать предположение, что ДР D-2 типа на лимфоцитах периферической крови являются гомологами постсинаптических ДР D-2 головного мозга. Снижение их экспрессии при БА, ССЛКН и ССД отражает гибель нейронов, несущих ДР D-2 вследствие атрофического или сосудистого процесса. Главным патогенетическим фактором развития болезни Паркинсона является поражение пресинаптических дофаминергических нейронов черной субстанции. В условиях недостаточной синаптической концентрации дофамина происходит компенсаторная гиперпродукция постсинаптических ДР D-2.

ВЫВОДЫ

1. Снижение экспрессии ДР D-2 типа лимфоцитами периферической крови может быть маркером тяжести когнитивных нарушений при микровазкулярном ишемическом поражении головного мозга, в частности, перехода ССЛКН в ССД.

2. Снижение экспрессии ДР D-2 лимфоцитами может отражать некоторые патогенетические механизмы формирования ССД, а именно снижение экспрессии постсинаптических ДР D-2 в лобно-подкорковых регионах головного мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barbanti P. Increased expression of dopamine receptors on lymphocytes in Parkinson's disease / P. Barbanti, G. Fabbri, A. Ricci et al. // *Mov. Disord.* – 1999. – Vol. 14, №5. – P. 764–771.
2. Barbanti P. Reduced density of dopamine D2-like receptors on peripheral blood lymphocytes in Alzheimer's disease / P. Barbanti, G. Fabbri, A. Ricci et al. // *Mech. Ageing Dev.* – 2000. – Vol. 120, №1–3. – P. 65–75.
3. Brito-Melo G.E. Increase in dopaminergic, but not serotonergic, receptors in T-cells as a marker for schizophrenia severity / G.E. Brito-Melo, R. Nicolato, A.C. de Oliveira et al. // *J Psychiatr. Res.* – 2012. – Vol. 46, №6. – P. 738–742.
4. Bucks R.S. Assessment of activities of daily living in dementia: development of the Bristol Activities of Daily Living Scale / R.S. Bucks, D.L. Ashworth, G. K. Wilcock, K. Siegfried // *Age Ageing.* – 1996. – Vol. 25, №2. – P. 113–120.
5. Erkinjuntti T. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials / T. Erkinjuntti, D. Inzitari, L. Pantoni et al. // *J. Neural. Transmission.* – 2000. – Vol. 59(Suppl 1). – P. 23–30.
6. Folstein M.F. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *J. Psychiatr. Res.* – 1975. – Vol. 12. – P. 189–198.
7. Goodarzi A. Dopamine receptors in human peripheral blood lymphocytes: changes in mRNA expression in opioid addiction / A. Goodarzi, N. Vousooghi, M. Sedaghati et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 615, №1–3. – P. 218–222.
8. Luria A.R. Higher cortical functions in man / A.R. Luria. – New York: Basic Books, 1966. – 513p.
9. Morris J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules / J.C. Morris // *Neurology.* – 1993. – Vol. 43, №11. – P. 2412–2414.
10. Urhan-Kucuk M. Is the dopamine D3 receptor mRNA on blood lymphocytes help to for identification and subtyping of schizophrenia? / M. Urhan-Kucuk, M.E. Erdal., M.E. Ozen et al. // *Mol.-Biol. Rep.* – 2011. – Vol. 38, №4. – P. 2569–2572.

Сведения об авторах:

Левада О.А., к. мед. н., доцент, зав. курсом психиатрии каф. семейной медицины с курсами дерматовенерологии и психиатрии ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины».

Добродуб И.В., очный аспирант кафедры химии ЗНУ.

Траилин А.В., д. мед. н., доцент, зав. каф. лабораторной диагностики и общей патологии ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины».

Поступила в редакцию 27.06.2013 г.