

И.Б. Зуева¹, Н.В. Морошкина¹, А.С. Улитина^{1,2},
М.М. Митупова², Д.Н. Гораб^{2,3},
М.В. Москаленко⁴, М.В. Дубина^{2,3}

Влияние аллельных вариантов гена NGF (полиморфизм rs6330) на развитие когнитивного дефицита у больных с метаболическим синдромом

¹Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургский академический университет – научно-образовательный центр нанотехнологий
Российской академии наук, Санкт-Петербург

⁴Centogene GmbH, Росток, Германия

Резюме. Представлены результаты влияния аллельных вариантов гена NGF на развитие когнитивного дефицита у больных с метаболическим синдромом. Установлено, что генетически обусловленные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний влияют и на развитие когнитивного дефицита. Ген NGF кодирует фактор роста нервов – белок, играющий важную роль в жизнедеятельности нейронов, в том числе в обеспечении когнитивных процессов. Впервые оценена роль полиморфного локуса rs6330 гена NGF в развитии когнитивных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом. Обследовано 55 человек с использованием антропометрии, биохимического анализа крови (глюкоза, липидный спектр), молекулярно-генетического анализа (полимеразная цепная реакция, полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) и нейропсихологических тестов. Установлено возможное участие полиморфного локуса rs6330 гена NGF в развитии когнитивных расстройств у больных с метаболическим синдромом, причем важной особенностью являются половые различия в эффектах аллельных вариантов. Выявлено шесть клинических фенотипов, обусловленных полом и полиморфизмом rs6330 гена NGF. Показано что, генотип СТ для мужчин и ТТ для женщин является протективным фактором в отношении развития метаболического синдрома и когнитивного дефицита. Генотип СТ для женщин и ТТ для мужчин является фактором риска развития метаболического синдрома и когнитивных расстройств.

Ключевые слова: метаболический синдром, когнитивный дефицит, полиморфизм, NGF, пол, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, дислипидемия

Введение. В последнее время проблеме дементного (лёгкого и умеренного) когнитивного дефицита (КД) уделяется всё больше внимания [3,4]. Риск развития деменции среди пациентов с умеренным КД составляет 10–15% в год [13]. Поэтому важна диагностика когнитивных расстройств на додементных стадиях для предотвращения или, по крайней мере, отсрочки наступления деменции. Генетически обусловленные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний играют важную роль в развитии КД и деменции [2,5]. В литературе [2,8,9] широко обсуждается их роль в развитии КД у пациентов с высоким кардиометаболическим риском. Однако до сих пор результаты исследований в этом направлении малочисленны и противоречивы.

В настоящее время активно изучается физиологическая роль фактора роста нервов (ФРН), кодируемого геном NGF. Уровень секреции ФРН у здоровых людей сохраняется высоким на протяжении всей жизни, а его снижение ведёт к атрофии холинергических нейронов. Кроме того, ФРН отвечает за процессы созревания и дифференцировки холинергических нейронов в центральной нервной системе (ЦНС) [7, 11]. У пациентов с

болезнью Альцгеймера зарегистрировано уменьшение количества холинергических нейронов в головном мозге и увеличение концентрации предшественника ФРН в ЦНС, которое, предположительно, является следствием повышенной деградации ФРН [10, 11, 14]. В доступной литературе мы не нашли аналогичных работ в отношении пациентов с сосудистой деменцией.

Известно, что ген NGF (OMIM 162030) расположен в локусе 1p13.2, состоит из трех экзонов и кодирует бета-субъединицу ФРН – небольшого секретируемого белка, который относится к группе нейротрофинов и играет важную роль в обеспечении жизнедеятельности нейронов. Поскольку функции ФРН разнообразны, полиморфизм его гена может иметь различное фенотипическое проявление. В частности, описана мутация, приводящая к нарушению болевой и температурной чувствительности [12]. У мышей, нокаутных по гену NGF, развиваются прогрессирующие нейродегенеративные процессы [6].

Однонуклеотидный полиморфизм rs6330 локализован в экзоне 3 и представляет собой замену С273Т, следствием которой является аминокислотная замена Ala35Val в молекуле бета-субъединицы ФРН. ФРН

участвует в регуляции процессов ответа на стресс, познания, настроения [18]. У лиц с психозами отмечено снижение концентрации ФРН в крови и в спинномозговой жидкости [16]. К. J. Lester с соавт. [18] показали, что аллель T, обусловленный полиморфизмом rs6330 гена NGF, протективен в отношении развития тревоги у детей. ФРН способствует сохранению функций гиппокампа и успешности процесса обучения [9]. Возможно, это связано с тем, что ФРН усиливает ангиогенез и повышает выживаемость клеток эндотелия [19].

Цель исследования. Выявить ассоциации аллельных вариантов гена NGF с развитием КД у больных, имеющих метаболический синдром (МС). Для достижения этой цели были определены частоты аллелей и генотипов по гену NGF, обусловленных полиморфизмом rs6330, в выборках лиц с различной выраженностью МС и КД.

Материалы и методы. Обследовано 55 жителей России, 30 мужчин и 25 женщин, в возрасте 35–55 (46,6±5,9) лет, европеоидов, не связанных узами родства и подписавших информированное согласие на участие. Высшее образование было у 48 (87,27%) лиц. Участники были разделены на 4 сопоставимые по полу и возрасту группы: 1) с МС и КД – 18 человек (32,7%); 2) с МС без КД – 11 (20,0%); 3) с КД без МС – 12 (21,8%); 4) без МС и без КД (контрольная группа) – 14 человек (25,5%). Всем участникам измеряли рост и окружности талии, бедер, шеи. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле; ожирение диагностировалось при ИМТ $30 \geq \text{кг/м}^2$ [1]. Глюкоза в плазме крови и показатели липидного спектра определялись на анализаторе «Architect C8000» (Германия), используя реактивы «Abbott» (Германия). Нейропсихологическое исследование проводилось четырежды: при включении в исследование и в конце 1-го, 2-го и 3-го годов наблюдения. Использовались следующие методики: «10 слов по Лурии» (оценка краткосрочной памяти); «рисование часов»; FAB (fear avoidance beliefs, оценка лобной дисфункции); CFQ (cognitive failures questionnaire, оценка субъективных жалоб на нарушение памяти и внимания); HADS (hospital anxiety and depression, оценка уровня тревоги и депрессии); MMSE (mini-mental state examination, краткая шкала оценки психического статуса).

Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лейкоцитов венозной крови с помощью «Wizard Genomic DNA Purification Kit» («Promega», США). Аллели выявляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом (методика полиморфизма длин рестрикционных фрагментов). ПЦР проводили в термоциклере «Терцик» («ДНК-технология», Россия) на реактивах «Promega» (США), в 25 мкл смеси, содержащей: 5 мкл буфера (кат. номер M890A); 2,5 мкл смеси нуклеозидтрифосфатов (кат. номер U151B); 2 мкл MgCl₂ (кат. номер A351H); 0,3 мкл Taq-ДНК-полимеразы (кат. номер M829B). В реакционную смесь добавляли по 0,5 мкл (3 пМ) каждого праймера («Синтол», Россия): F:

5'-TGC-ATA-GCG-TAA-TGT-CCA-TGT-TGT-TCT-ACA-3'; R: 5'-GAT-GAT-GAC-CGC-TTG-CTC-CTG-TGA-GTC-3', которые позволяли амплифицировать фрагмент ДНК длиной 184 пары нуклеотидов (п.н.) в режиме: предварительная денатурация – 96°C, 3 мин; 30 циклов амплификации (94°C, 30 с; 68°C, 30 с; 72°C, 30 с); заключительный синтез – 72°C, 2 мин.

Полученный ПЦР-продукт инкубировали в присутствии эндонуклеазы рестрикции NruI в соответствии с рекомендациями ее производителя («Fermentas», Литва). Продукты ферментативного гидролиза электрофоретически разделяли в 6% полиакриламидном геле (ПААГ) в трис-боратном буфере (трис 89 мМ, борная кислота 89 мМ, ЭДТА 2 мМ). Фрагменты ДНК в составе ПААГ окрашивали в водном растворе этидия бромида (0,5 мкг/мл) и визуализировали в ультрафиолетовом свете с помощью аппаратов «ТСМ-220М» и «DocPrint» («Vilber Lourmat», Франция), где фрагменты длиной 145, 25 и 14 п.н. соответствовали аллелю С, а фрагменты длиной 170 и 14 п.н. – аллелю Т.

Результаты обрабатывали в программе Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости (p) менее 0,050; при значении p от 0,051 до 0,099 различия расценивали как тенденцию. Переменные, удовлетворяющие критерию нормального распределения Шапиро – Уилка, сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента и дисперсионного анализа ANOVA, и представляли в виде «M±m», где M – среднее арифметическое, m – среднеквадратичное отклонение. В остальных случаях использовали непараметрические методы: критерий Манна – Уитни и критерий Крускала – Уоллиса, и переменные представляли в виде «Me (Q25; Q75)», где Me – медиана, Q25 и Q75 – квартили. Для сравнения частот аллелей и генотипов по гену NGFB использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Отношение шансов (OR) рассчитывали с 95% доверительным интервалом (CI) по формуле $OR = \frac{a \times d}{b \times c}$, где a и b – количество больных, имеющих и не имеющих неблагоприятный генетический вариант соответственно; c и d – количество лиц контрольной группы, имеющих и не имеющих неблагоприятный генетический вариант соответственно. Если одно из значений формулы равнялось 0, то использовалась формула: $OR = \frac{(a+0,5)(d+0,5)}{(b+0,5)(c+0,5)}$.

Результаты и их обсуждение. Распределение носителей генотипов по гену NGF, обусловленных полиморфизмом rs6330, было следующим: СС – 20 (36,4%); СТ – 23 (41,8%); ТТ – 12 (21,8%), частоты аллелей составили: С – 57,3% и Т – 42,7%. Частоты генотипов соответствовали равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 1,215$; df = 2; p = 0,545). Не было выявлено статистически значимых половых различий в частотах носительства генотипов СС, СТ и ТТ, которые для мужчин составили 30,0, 46,7 и 23,3 соответственно, для женщин – 44,0, 36,0 и 20,0% соответственно.

Частоты генотипов в группах по наличию МС и КД представлены на рис. 1. Частота носительства

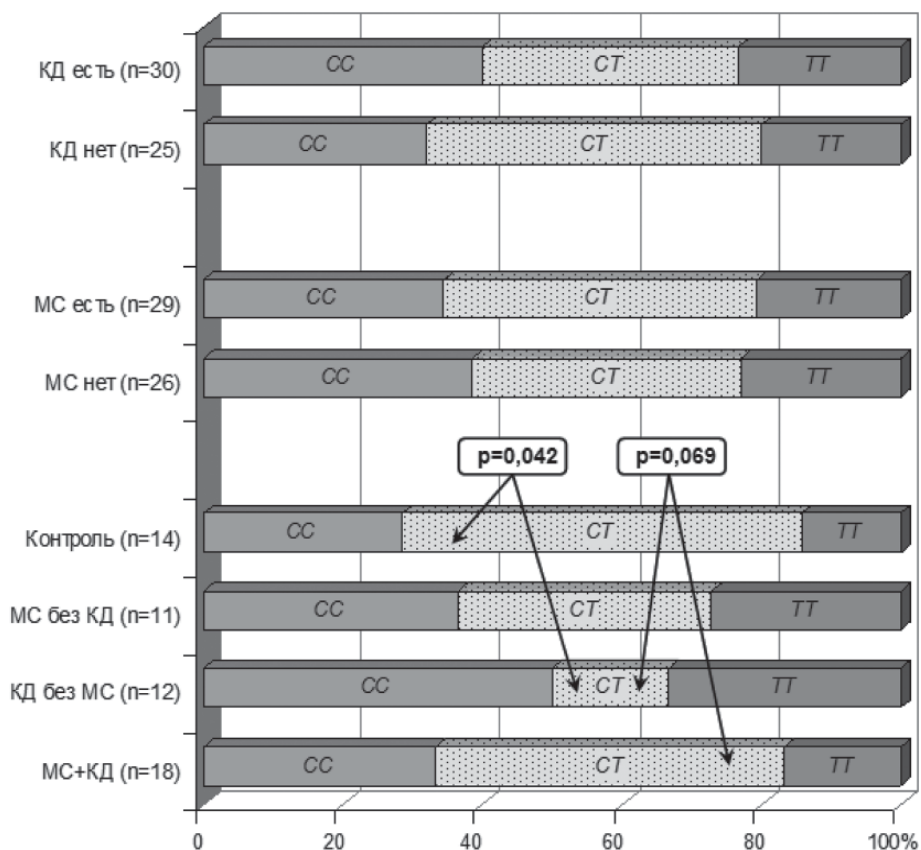


Рис. 1. Частоты генотипов по гену NGF, обусловленных полиморфизмом rs6330 в группах по наличию МС и КД

генотипа СТ была выше в контроле, чем в группе КД без МС (57,1 и 16,7% соответственно; $p=0,042$); OR (СТ по сравнению с $CC+TT$) = 0,15 (95%CI 0,02–0,99). Среди лиц, имеющих МС, частота генотипа СТ была выше в подгруппе с сопутствующим КД (50,0 и 16,7% соответственно; $p=0,069$).

При анализе ассоциаций полиморфизма rs6330 с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензией (АГ), ожирением, дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе) в выборке в целом статистически значимых результатов получено не было.

После стратификации по полу различия в частотах генотипов по гену NGF в группах по наличию МС и КД были выявлены только для мужчин (рис. 2). У мужчин носительство генотипа СТ при сравнении с контролем проявило себя протективным фактором в отношении развития КД в целом, а также КД без МС: OR (СТ по сравнению с $CC+TT$) = 0,19 (95%CI 0,04–0,92) и 0,02 (95%CI 0,00–0,50) соответственно.

Отмечена важная закономерность: носительство генотипов CC , CT и TT на мужчин и на женщин оказывало противоположные эффекты (табл. 1).

Среди мужчин у носителей генотипа СТ реже всего встречался КД, а также отмечалось самое низкое содержание глюкозы в крови, самый высокий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), самые высокие результаты по методике MMSE.

Среди женщин у носительниц генотипа СТ чаще всего регистрировались повышение общего холестерина (ОХС), повышение триглицеридов (ТГ), сочетание МС с КД; также в данной подгруппе были выявлены самые низкие результаты по методике MMSE, снижение параметров краткосрочной памяти и самая большая длительность заболевания АГ. Полученные данные согласуются с результатами анализа половых различий после стратификации по генотипам (табл. 2).

Нами впервые проведена оценка влияния аллельных вариантов гена NGF, обусловленных полиморфизмом rs6330 в развитие КД у больных с МС.

При попарных сравнениях групп по наличию МС и КД только для мужчин выявлены статистически значимые различия частот генотипов (см. рис. 2). Следовательно, различия, полученные при одномоментном анализе всех обследованных (см. рис. 1), были в основном обусловлены присутствующими в выборке мужчинами. Возможно, более сильное влияние аллельных вариантов гена NGF на мужчин связано с тем, что в норме уровень секреции ФРН у мужчин выше, чем у женщин [6]. Наши результаты согласуются с данными D.A. Akkad с соавт. [6], которые выявили ассоциацию полиморфизма rs6330 с рассеянным склерозом, более выраженную для мужчин.

Выявлено, что в подгруппе носителей генотипа CC у мужчин сильнее, чем у женщин выражена дислипидемия (повышенное содержание ТГ, ХС липопротеинов

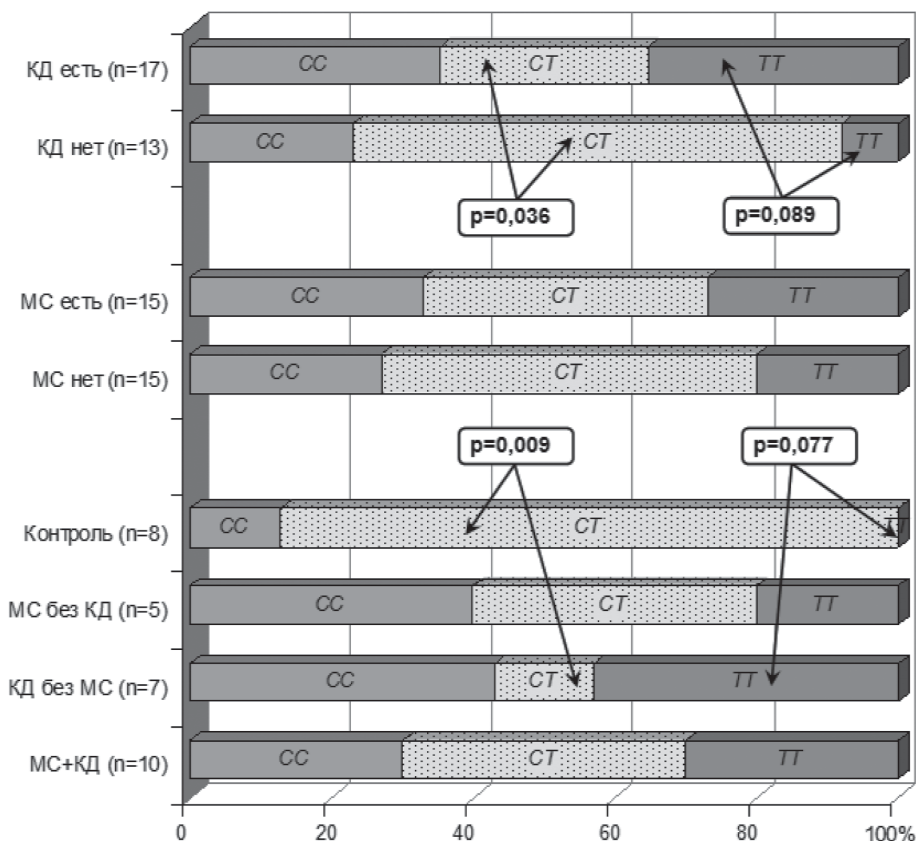


Рис. 2. Частоты генотипов по гену NGF, обусловленных полиморфизмом rs6330, среди мужчин в группах по наличию МС и КД

Таблица 1

Ассоциации генотипов по гену NGF, обусловленных полиморфизмом rs6330, с клиническими показателями и результатами нейропсихологических методик у лиц разного пола

Показатель	CC	CT	TT	p=
Мужчины (n=30)				
Глюкоза крови, ммоль/л	5,45 (5,42; 5,73)	5,16 (4,94; 5,72)	5,75 (5,49; 6,11)	$\chi^2=5,606; df=2; 0,073^*; 0,038^{**}$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20 ± 0,42	1,44 ± 0,40	1,18 ± 0,28	0,078**
% лиц с КД	66,7	35,7	85,7	0,089*; 0,035**
MMSE исходно, балл	27,0 (26,0; 28,0)	28,0 (27,0; 29,0)	26,0 (26,0; 28,0)	0,073**
MMSE в конце 1-го года, балл	27,0 (26,0; 28,0)	28,0 (27,0; 29,0)	26,0 (26,0; 28,0)	0,073**
MMSE в конце 2-го года, балл	27,0 (26,0; 28,0)	28,0 (27,0; 29,0)	26,0 (25,0; 28,0)	0,056**
«10 слов» в конце 2-го года, балл	6,0 (5,0; 7,0)	7,0 (6,0; 9,0)	7,0 (6,0; 8,0)	0,084***
Женщины (n=25)				
Длительность АГ, лет	0,0 (0,0; 4,0)	5,0 (2,0; 7,0)	1,0 (0,0; 2,0)	$\chi^2=5,219; df=2; 0,074^*; 0,032^{**}$
% лиц с повышением ОХС	54,5	55,6	100,0	0,082*
% лиц с МС и КД	27,3	55,6	0	0,075**; 0,063****
MMSE исходно, балл	27,0 (26,0; 28,0)	26,0 (25,0; 27,0)	28,0 (28,0; 28,0)	0,050**
MMSE в конце 1-го года, балл	27,0 (26,0; 28,0)	26,0 (25,0; 27,0)	28,0 (28,0; 28,0)	0,050**
MMSE в конце 3-го года, балл	27,0 (26,0; 28,0)	25,0 (24,0; 27,0)	28,0 (28,0; 28,0)	0,033**
«10 слов», исходно, балл	3,0 (2,0; 5,0)	4,0 (3,0; 4,0)	2,0 (2,0; 2,0)	0,037*
«10 слов», в конце 3-го года, балл	4,0 (2,0; 5,0)	5,0 (4,0; 5,0)	3,0 (2,0; 3,0)	0,060*; 0,037**

Примечание: * – (CC+CT) по сравнению с TT; ** – CT по сравнению с (CC+TT); *** – CC по сравнению с (CT+TT); **** – CT по сравнению с TT.

Таблица 2

Половые различия клинических показателей и результатов нейропсихологических методик у носителей различных генотипов по гену NGF, обусловленных полиморфизмом rs6330

Генотип, n (общее/ мужчины/женщины)	Показатель	Мужчины	Женщины	p=
CC 20/9/11	ТГ, ммоль/л	1,90±,80	1,22±0,53	0,032
	% лиц с повышенными ТГ	44,4	9,1	0,098
	ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20±0,42	1,58±0,41	0,056
	ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,93±0,37	0,58±0,24	0,022
	Коэффициент атерогенности	3,8 (3,5; 4,3)	3,0 (2,3; 3,6)	0,057
СТ 23/14/9	Длительность АГ, лет	0,8 (0,0; 3,0)	5,0 (2,0; 7,0)	0,071
	% лиц без МС и без КД	50,0	11,1	0,069
	MMSE исходно, балл	28,0 (27,0; 29,0)	26,0 (25,0; 27,0)	0,019
	MMSE в конце 3-го года, балл	27,0 (27,0; 28,0)	25,0 (24,0; 27,0)	0,024
	«10 слов», исходно, балл	3,0 (2,0; 3,0)	4,0 (3,0; 4,0)	0,093
	«10 слов», в конце 3-го года, балл	4,0 (2,0; 4,0)	5,0 (4,0; 5,0)	0,055
	FAB исходно, балл	18,0 (17,0; 18,0)	17,0 (16,0; 17,0)	0,071
	FAB в конце 2-го года, балл	18,0 (17,0; 18,0)	17,0 (16,0; 17,0)	0,071
ТТ 12/7/5	% лиц с КД	85,7	20,0	p=0,045
	MMSE исходно, балл	26,0 (26,0; 28,0)	28,0 (28,0; 28,0)	0,054
	MMSE в конце 3-го года, балл	26,0 (24,0; 28,0)	28,0 (28,0; 28,0)	0,056
	Тест рисования часов, исходно, балл	8,0 (8,0; 9,0)	9,0 (9,0; 10,0)	0,069
	«10 слов», исходно, балл	4,0 (2,0; 5,0)	2,0 (2,0; 2,0)	0,054
	«10 слов», в конце 3-го года, балл	4,0 (3,0; 5,0)	2,0 (2,0; 2,0)	0,041

очень низкой плотности (ЛПОНП); повышенный коэффициент атерогенности; пониженное содержание ХС ЛПВП). В подгруппе носителей генотипа СТ, наоборот, у мужчин проявления МС были выражены слабее, чем у женщин (меньшая длительность АГ). Среди мужчин именно у носителей генотипа СТ зарегистрирован самый низкий уровень глюкозы в крови.

Известно, что МС ассоциирован с концентрацией ФРН в крови [8, 9, 15]. У пациентов с большим ИМТ и гипергликемией отмечалось повышение содержания ФРН в крови; возможно, это обстоятельство приводит к дисбалансу нейротрансмиттеров и способствует развитию КД [9, 15]. Полагаем, что подобный механизм развития КД имеет место и у обследованных нами лиц.

Ряд авторов уже регистрировали половые различия в эффектах аллельных вариантов, обусловленных полиморфизмом rs6330 [6, 17]. Так, U.E. Lang с соавт. [17] показали, что у женщин носительство аллеля С являлось протективным фактором в отношении развития тревожных расстройств, в то время как у мужчин таким эффектом обладал аллель Т. Нами установлено, что среди носителей генотипа СТ мужчины по результатам нейропсихологических методик (MMSE, «10 слов по Лурии», FAB) продемонстрировали более

высокие когнитивные характеристики, чем женщины. В то же время среди носителей генотипа ТТ наблюдалась обратная ситуация: по сравнению с мужчинами, женщины успешнее выполняли тесты (MMSE, «рисование часов», «10 слов по Лурии»).

Складывается впечатление о существовании шести различных клинических фенотипов, обусловленных полом и полиморфизмом rs6330. При этом генотип СС ассоциирован у мужчин с усилением, а у женщин – с ослаблением проявлений МС. Генотип СТ для мужчин является протективным фактором в отношении развития МС и КД, а для женщин – наоборот, фактором риска развития МС и КД. Генотип ТТ ассоциирован у мужчин с усилением, а у женщин – с ослаблением проявлений КД (табл. 3).

Таблица 3

Клинические фенотипы противоположно направленных воздействий аллельных вариантов гена NGF, обусловленных полиморфизмом rs6330 на мужчин и женщин

Пол	Генотипы по гену NGFB		
	СС	СТ	ТТ
Мужчины	↑ МС	↓ МС, ↓ КД	↑ КД
Женщины	↓ МС	↑ МС, ↑ КД	↓ КД

Заключение. Полученные результаты дают основание предполагать участие гена NGF в развитии КД у больных с МС. При этом важной особенностью являются половые различия в направленности и силе эффектов аллельных вариантов этого гена. Для более полной интерпретации выявленных ассоциаций полиморфизма rs6330 гена NGF с клиническими показателями и результатами нейропсихологических методик целесообразно дальнейшее углубленное исследование с применением анализа экспрессии мРНК ФРН и определения концентрации ФРН в плазме крови. Также целесообразно увеличение выборки обследуемых лиц с последующей стратификацией по полу и анализом ассоциаций в каждой из четырех подгрупп (контроль, МС без КД, МС с КД, КД без МС) отдельно для мужчин и для женщин.

Литература

1. Благосклонная, Я.В. Эндокринология: учебник для мед. вузов / Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто, А.Ю. Бабенко // Спб.: СпецЛит, 2004. – 398 с.
2. Зуева, И.Б. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска с когнитивными функциями у пациентов среднего возраста / И.Б. Зуева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 5. – С. 432–441.
3. Ковалёва, Н.С. Показатели количественной электроэнцефалографии у больных ишемическим инсультом / Н.С. Ковалёва, В.А. Балязин // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – № 2 (30). – С. 179–183.
4. Одинак, М.М. Когнитивные нарушения и церебральная гемодинамика при хронической обструктивной болезни лёгких / М.М. Одинак [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2011. – № 3 (35). – С. 8–14.
5. Шкильнюк, Г.Г. Взаимосвязь когнитивных нарушений и изменений метаболизма глюкозы в головном мозге у больных рассеянным склерозом / Г.Г. Шкильнюк [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2012. – № 1 (37). – С. 121–126.
6. Akkad, D.A. Genomic NGFB variation and multiple sclerosis in a case control study / D.A. Akkad [et al.] // BMC Med. genet. – 2008. – № 9. – P. 107–114.
7. Allard, S. Impact of the NGF maturation and degradation pathway on the cortical cholinergic system phenotype / S. Allard [et al.] // J. neurosci. – 2012. – Vol. 32. – № 6. – P. 2002–2012.
8. Bulló, M. Circulating nerve growth factor levels in relation to obesity and the metabolic syndrome in women / M. Bulló [et al.] // Eur. j. endocrinol. – 2007. – Vol. 157. – № 3. – P. 303–310.
9. Chaldakov, G.N. NGF, BDNF, leptin, and mast cells in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome / G.N. Chaldakov [et al.] // Arch. physiol. biochem. – 2001. – Vol. 109. – № 4. – P. 357–360.
10. Coulson, E.J. The role of the p75 neurotrophin receptor in cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease / E.J. Coulson [et al.] // Neuroscientist. – 2009. – Vol. 15. – № 4. – P. 317–323.
11. Cuello, A.C. Cholinergic involvement in Alzheimer's disease. A link with NGF maturation and degradation / A.C. Cuello [et al.] // J. mol. neurosci. – 2010. – Vol. 40. – № 1–2. – P. 230–235.
12. Einarsdottir, E. A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception / E. Einarsdottir [et al.] // Hum. mol. genet. – 2004. – Vol. 13. – № 8. – P. 799–805.
13. Farias, S.T. Neuropsychological assessment in the diagnosis of Alzheimer's disease / S. Farias [et al.] // Arch. neurol. – 2009. – Vol. 66. – № 9. – P. 1151–1157.
14. Houeland, G. Transgenic mice with chronic NGF deprivation and Alzheimer's disease-like pathology display hippocampal region-specific impairments in short- and long-term plasticities / G. Houeland [et al.] // Neurosci. – 2010. – Vol. 30. – № 39. – P. 13089–13094.
15. Hristova, M., Aloe L. Metabolic syndrome-neurotrophic hypothesis / M. Hristova, L. Aloe // Med. hypotheses. – 2006. – Vol. 66. – № 3. – P. 545–549.
16. Kale, A. Reduced cerebrospinal fluid and plasma nerve growth factor in drug-naïve psychotic patients / A. Kale [et al.] // Schizophr. es. – 2009. – Vol. 115. – № 2–3. – P. 209–214.
17. Lang, U.E. Gender-dependent association of a functional NGF polymorphism with anxiety-related personality traits / U.E. Lang [et al.] // Pharmacopsychiatry. – 2008. – Vol. 41. – № 5. – P. 196–199.
18. Lester, K.J. Neurotrophic gene polymorphisms and response to psychological therapy / K.J. Lester [et al.] // Transl. psychiatry. – 2012. – Vol. 2. – P. 108.
19. Meloni, M. Nerve growth factor promotes cardiac repair following myocardial infarction / M. Meloni [et al.] // Circ. res. – 2010. – Vol. 106. – № 7. – P. 1275–1284.

I.B. Zueva, N.V. Moroshkina, A.S. Ulitina, M.M. Mitupova, D.N. Gorab, M.V. Moskalenko, M.V. Dubina

Contribution of allelic variants of NGF gene (rs6330 polymorphism) to cognitive dysfunction progression in patients with metabolic syndrome

Abstract. We presented the results of the impact of allelic variants of the gene NGF on the development of cognitive deficits in patients with metabolic syndrome. Risk factors of cardiovascular diseases also play a role in the cognitive dysfunction progression. NGF gene codes nerve growth factor – a protein which plays an important role in the neurons activity including cognitive functions. The present pilot case-control study was devoted to the role of rs6330 polymorphism of NGF gene in the cognitive dysfunction progression in patients with metabolic syndrome. 55 participants underwent anthropometric measurements, blood examination (glucose, cholesterol and triglycerides), molecular genetic analysis (polymerase chain reaction, restriction fragments' length polymorphism) and neuropsychological tests. Installed possible participation of polymorphic loci rs6330 gene NGF in the development of cognitive disorders in patients with metabolic syndrome, with an important feature are sex differences in the effects of allelic variants. We identified six clinical phenotypes, resulting from the floor and polymorphism rs6330 gene NGF. It is shown that the genotype CT for men and TT for women is protective factor in relation to the development of the metabolic syndrome and cognitive deficits. The genotype CT for women and TT for men is a risk factor for the metabolic syndrome and cognitive disorders.

Key words: metabolic syndrome, cognitive dysfunction, polymorphism, NGF, sex, arterial hypertension, abdominal obesity, dyslipidemia.

Контактный телефон: +7 (812) 702-6- 11; e-mail: iravit@yandex.ru