

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Башкирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биохимии и генетики
Уфимского научного центра Российской академии наук**

На правах рукописи

АХМАДЕЕВА ГУЛЬНАРА НАИЛЕВНА

**РОЛЬ ГЕНОВ СИСТЕМЫ МЕТАБОЛИЗМА МОНОАМИНОВ В
РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ЕЁ
НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ**

14.01.11 – Нервные болезни

03.02.07 – Генетика

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор
Р.В. Магжанов

Доктор биологических наук, профессор
И.М. Хидиятова

Москва - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика болезни Паркинсона.....	16
1.2. Нейропсихологические нарушения при болезни Паркинсона.....	18
1.2.1. Когнитивные нарушения	19
1.2.2. Расстройства сна и бодрствования	23
1.2.3. Тревожно-депрессивные нарушения.....	26
1.3. Этиология, патогенез и роль генетических факторов в развитии болезни Паркинсона	33
1.3.1. Полиморфные маркеры генов дофаминергической системы ...	37
1.3.2. Полиморфные маркеры генов серотонинергической системы ...	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Материалы исследования.....	62
2.2. Клиническое исследование.....	63
2.3. Нейропсихологическое исследование	63
2.4. Молекулярно-генетическое исследование.....	65
2.5. Статистический анализ полученных результатов.....	71
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ	
3.1. Общая клиническая характеристика пациентов с болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан.....	74
3.2. Анализ нейропсихологических особенностей пациентов с болезнью Паркинсона	92
3.2.1. Когнитивные нарушения.....	92
3.2.2. Расстройства ночного сна	102
3.2.3. Тревожно-депрессивные нарушения	109
3.3. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминергической системы <i>DRD1-DRD4</i> , <i>MAOB</i> , <i>TH</i> и <i>COMT</i> с идиопатической болезнью Паркинсона	123
3.3.1. Анализ полиморфного варианта <i>rs4532 (-48G>A)</i> гена рецептора дофамина <i>DRD1</i>	123
3.3.2. Анализ полиморфного варианта <i>rs1800497 (TaqI или 32806C>T)</i> гена рецептора дофамина <i>DRD2</i>	128
3.3.3. Анализ полиморфного варианта <i>rs6275 (NcoI)</i> гена рецептора дофамина <i>DRD2</i>	133
3.3.4. Анализ полиморфного варианта <i>rs6280 (Ser9Gly)</i> гена рецептора дофамина <i>DRD3</i>	138
3.3.5. Анализ полиморфного варианта <i>VNTR 48bp</i> гена рецептора дофамина <i>DRD4</i>	143
3.3.6. Анализ полиморфного варианта <i>VNTR 120bp</i> гена рецептора дофамина <i>DRD4</i>	148

3.3.7. Анализ полиморфного варианта <i>rs747302 (616C>T)</i> гена рецептора дофамина <i>DRD4</i>	152
3.3.8. Анализ полиморфного варианта <i>rs1799836</i> гена моноаминоксидазы типа В <i>MAO-B</i>	157
3.3.9. Анализ полиморфного варианта (TCAT) <i>n</i> -повторов гена тирозингидроксилазы <i>TH</i>	166
3.3.10. Анализ полиморфного варианта <i>rs4680 (1947G>A)</i> гена катехол-орто-метилтрансферазы <i>COMT</i>	171
3.3.11. Мета-анализ результатов исследования полиморфных вариантов генов дофаминергической системы	177
3.3.12. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминергической системы с нейропсихологическими особенностями при болезни Паркинсона.....	181
3.4. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов серотонинергической системы <i>5-HTT</i> , <i>HTR1B</i> , <i>HTR2A</i> , <i>HTR2C</i> и <i>TPH1</i> с идиопатической болезнью Паркинсона	184
3.4.1. Анализ полиморфного варианта <i>5-HTTLPR</i> гена транспортера серотонина <i>5-HTT</i>	184
3.4.2. Анализ полиморфного варианта <i>Stin2</i> гена транспортера серотонина <i>5-HTT</i>	190
3.4.3. Анализ полиморфного варианта <i>rs6296 (861G>C)</i> гена рецептора серотонина <i>HTR1B</i>	195
3.4.4. Анализ полиморфного варианта <i>rs6311 (-1438G>A)</i> гена рецептора серотонина <i>HTR2A</i>	200
3.4.5. Анализ полиморфного варианта <i>rs6318 (Cys23Ser)</i> гена рецептора серотонина <i>HTR2C</i>	207
3.4.6. Анализ полиморфизма <i>rs1800532</i> гена триптофангидроксилазы <i>TPH1</i>	215
3.4.7. Мета-анализ результатов исследования полиморфных вариантов генов серотонинергической системы	222
3.4.8. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов серотонинергической системы с нейропсихологическими особенностями при болезни Паркинсона.....	223
3.5. Анализ сочетаний полиморфных вариантов генов системы метаболизма дофамина и серотонина	224
3.6. Мобильное приложение «Паркинсон»	233
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	238
ВЫВОДЫ	252
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	255
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	256
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	257
ПРИЛОЖЕНИЯ	320

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Болезнь Паркинсона (БП) — это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции [18]. Число больных этим заболеванием стремительно растет, и распространенность БП среди лиц в возрасте старше 65 лет составляет 3% [169]. Предполагается, что при сохранении темпов прироста населения количество пациентов с БП удвоится к 2030 году [390].

Уже на ранних стадиях развития болезни у 90–95% больных БП наблюдаются различные нейропсихологические расстройства: депрессия, апатия, тревога, нарушения сна, когнитивные нарушения [500]. По сравнению с лицами, имеющими другие инвалидизирующие заболевания, у пациентов с БП того же возраста и пола риск возникновения деменции и депрессии в 2,5-6 раз выше [316; 477]. Исследователями выявлено, что риск развития БП у пациентов с уже имеющимися депрессивными расстройствами в 3,24 раза выше, чем в общей популяции [419]. Это означает, что, по-видимому, дефицит моноаминов (дофамина, серотонина и ацетилхолина), возникающий в результате нейродегенеративного процесса в различных отделах головного мозга, является общим в патогенезе развития БП и нейропсихологических расстройств [172; 258; 334].

Известно, что БП представляет собой спорадическое мультифакторное заболевание с определенной генетической предрасположенностью. Однако существуют и моногенные формы БП: картировано 13 генных локусов, связанных с различными наследственными формами БП, в 11 из них идентифицированы гены (по данным <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>). В 2011 г. было проведено полногеномное

сканирование транскрипционного профиля, характерного для спорадической БП, позволившее установить 915 генов и 3446 их полиморфных локуса, предрасполагающих к заболеванию [259]. В настоящее время в электронной базе данных по генетике БП представлены результаты 889 мета-анализов, подтвердивших ассоциацию 20 генных локусов со спорадической формой заболевания (по данным <http://www.pdgene.org/>). Полученные результаты неоднозначны и противоречивы вследствие этнической гетерогенности исследуемых групп пациентов, существования популяционных особенностей распределения частот аллелей генов, недостаточности выборок. В связи с этим являются актуальными комплексные клинико-генетические исследования БП, направленные на изучение патогенеза и разработку эффективных методов ДНК-диагностики, оптимальных для конкретных регионов.

Степень разработанности темы исследования

Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение БП в Республике Башкортостан (РБ) проводится в течение последних пятнадцати лет. Установлено, что распространенность БП в республике составляет 68,6 на 100 тыс. взрослого населения; частота семейных форм – 5,95%, что в значительной степени соответствует среднемировым показателям. Также среди пациентов с БП отмечается повышенная частота тревожно-депрессивных и когнитивных нарушений, расстройств ночного сна [4].

Ранее при изучении молекулярно-генетических основ БП в РБ были исследованы некоторые гены ядерной и митохондриальной ДНК (мтДНК), в том числе и некоторые гены дофаминергической системы [44; 61]. В результате этих исследований значимые результаты были получены по ассоциации заболевания с отдельными генами метаболизма дофамина, а также с генами калиевого канала и мтДНК. Среди генов метаболизма

дофамина были исследованы гены *TH*, *DAT1*, *COMT* и выявлены их определенные полиморфные варианты, ассоциированные с БП и ее отдельными клиническими формами [15; 44]. К настоящему времени выборки пациентов с БП и контроля из РБ удвоены, что позволяет формировать репрезентативные сравнимые группы с учетом их этнической принадлежности и клинических особенностей больных.

Исследований, изучающих возможную генетическую основу развития нейропсихологических расстройств при болезни Паркинсона, в мире немного. Имеются отдельные работы, подтвердившие наличие ассоциаций когнитивных нарушений при БП с аллельными вариантами в гене катехол-орто-метилтрансферазы (*COMT*) и гена белка тау (*MAPT*) [102; 480]. И, хотя в настоящее время доказано влияние многих функционально значимых полиморфных вариантов генов системы метаболизма моноаминов на процессы формирования эмоций, когнитивных функций и тяжелых поведенческих расстройств (биполярного аффективного заболевания, шизофрении, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)) [117; 229; 436; 449; 473; 518], детального комплексного исследования роли этих генов в формировании тех или иных нейропсихологических нарушений у пациентов с БП ранее не проводилось.

Таким образом, с учетом уже накопленного в лаборатории материала и определенных результатов исследований, актуальным является дальнейшее углубленное исследование роли генов системы метаболизма, транспорта и рецепции дофамина и серотонина в развитии БП в различных этнических группах. При этом особое значение имеет исследование роли полиморфизма этих генов в развитии нейропсихологических нарушений при БП.

Соответственно, были поставлены следующие цель и задачи исследования:

Цель исследования

Провести поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем с развитием и клиническими особенностями болезни Паркинсона; выявить клинические и генетические факторы риска развития нейропсихологических нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона для совершенствования методов профилактики и лечения.

Задачи исследования

У пациентов с БП:

1. Провести клиничко-нейропсихологическое обследование пациентов с БП трех этнических групп РБ (башкир, русских и татар).
2. Выявить клинические факторы риска развития когнитивных нарушений, расстройств ночного сна, депрессии и тревожности.
3. Провести анализ ассоциации развития БП, ее клинических характеристик (форма и возраст манифестации) и нейропсихологических нарушений с полиморфными вариантами генов дофаминергической и серотонинергической систем:
 - рецептора D1 дофамина (*rs4532* или *-48G>A*)
 - рецептора D2 дофамина (*rs1800497* или *Taq1* и *rs6275*)
 - рецептора D3 дофамина (*rs6280* или *Ser9Gly*)
 - рецептора D4 дофамина (*VNTR 48bp*, *VNTR 120bp* и *rs747302* или *616C>T*)
 - моноаминоксидазы типа B (*rs1799836*)
 - тирозингидроксилазы (*(TCAT)n-повторы*)
 - катехол-орто-метилтрансферазы (*rs4680* или *1947G>A*, или *Val108Met*)

- транспортера серотонина (*5-HTTLPR* и *Stin2*)
- рецептора 1В серотонина (*rs6296* или *861G>C*)
- рецептора 2А серотонина (*rs6311* или *-1438G>A*)
- рецептора 2С серотонина (*rs6318* или *Cys23Ser*)
- триптофангидроксилазы (*rs1800532*)

4. Оценить роли межгенных взаимодействий в развитии БП.

5. Разработать мобильное приложение «Паркинсон» для оптимизации клинического наблюдения пациентов с болезнью Паркинсона.

Научная новизна

Впервые определены клинические предикторы развития нейропсихологических нарушений при БП в РБ с учетом этнической принадлежности.

Впервые проведен анализ полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем *DRD1-DRD4*, *MAO-B*, *5-HTT*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1* у пациентов с БП и здоровых индивидуумов из РБ.

Впервые в трех этнических группах (русских, татар и башкир) оценена взаимосвязь развития заболевания, его клинических форм и возраста манифестации, а также нейропсихологических нарушений при БП с полиморфными вариантами исследованных генов.

Впервые определены сочетания аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов системы метаболизма моноаминов (дофаминергической и серотонинергической системы), ассоциированных как с повышенным, так и с пониженным риском развития БП в этнических группах русских и татар.

Разработано новое мобильное приложение «Паркинсон», позволяющее контролировать динамику моторных/немоторных флюктуаций в течение дня, определять выраженность тревожно-депрессивных проявлений и расстройств сна, а также дистанционно корректировать дофаминергическую терапию.

Теоретическая и практическая значимость

Данные проведенных исследований показывают, что клиническими предикторами развития деменции при БП являются более поздняя стадия заболевания и клинически выраженная депрессия. Основными факторами, влияющими на развитие нарушений ночного сна при БП, определены большая длительность и степень тяжести заболевания, степень двигательных нарушений, большой когнитивный дефицит и тревожно-депрессивные расстройства. Клиническими предикторами развития депрессии и тревожности являются женский пол, поздняя стадия заболевания, низкий уровень повседневной активности и высокая степень двигательных нарушений. У мужчин одним из факторов риска развития депрессии является ранняя манифестация БП.

Генетическими факторами риска развития болезни Паркинсона и ее клинико-нейропсихологических характеристик являются определенные полиморфные варианты генов дофаминергической и серотонинергической систем. При обнаружении этих факторов риска у пациентов с уже установленным диагнозом «идиопатическая болезнь Паркинсона» показано более тщательное и регулярное обследование у невролога, а также раннее назначение антидепрессантов и холинергических препаратов.

Полученные с помощью мобильного приложения «Паркинсон» данные о наличии и степени выраженности нарушений сна, тревожности и депрессии можно использовать для ранней диагностики таких тяжелых осложнений БП, как депрессия и деменция, и более раннего начала соответствующей терапии.

Основные положения исследования вносят вклад в понимание механизмов развития клинических и нейропсихологических особенностей БП.

Внедрение в практику

Полученные данные используются в практической работе Республиканского кабинета болезни Паркинсона на базе поликлиники ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, в Республиканском консультативно-диагностическом центре экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии ООО «Национальный медицинский холдинг «МЕДСТАНДАРТ» и применяются в учебном процессе кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты данного исследования могут быть использованы при чтении спецкурсов в медицинских ВУЗах и на факультетах биологии, на курсах повышения квалификации врачей-неврологов, а также в практической работе неврологов.

Методология и методы исследования

Методология проведенного исследования состоит в использовании системного подхода на основе комплекса клинического, нейропсихологического и генетического анализов, а также изучения литературных данных по проблеме болезни Паркинсона и развития нейропсихологических нарушений при данном заболевании.

Для клинико-нейропсихологического исследования были выбраны следующие методы: клинический осмотр с использованием шкал Хен-Яра (в модификации Линдвалла) и Шваба, а также Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона UPDRS; нейропсихологическое тестирование с определением степени когнитивных нарушений (по шкале MMSE), качества ночного сна (по анкете оценки ночного сна Вейна), наличия и степени

выраженности депрессивных расстройств (по опроснику депрессии Бека) и уровня личностной и реактивной тревожности (по шкале Спилбергера).

Для молекулярно-генетического исследования были выбраны следующие методы: выделение геномной ДНК фенольно-хлороформной экстракцией, полимеразная цепная реакция синтеза ДНК, рестрикционный анализ, метод амплификации и флуоресцентной детекции с помощью амплификатора «CFX».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Определены клинические предикторы развития некоторых нейропсихологических расстройств при БП. На развитие деменции влияют более поздняя стадия заболевания и клинически выраженная депрессия. Основными факторами, влияющими на развитие расстройств ночного сна при БП, являются большая длительность и степень тяжести заболевания, степень двигательных нарушений, большой когнитивный дефицит и тревожно-депрессивные расстройства.

2. Клиническими предикторами развития депрессии и тревожности являются женский пол, поздняя стадия заболевания, низкий уровень повседневной активности и высокая степень двигательных нарушений. У мужчин одним из факторов риска развития депрессии является ранняя манифестация БП.

3. Выявлена зависимость определенных нейропсихологических нарушений при БП от этнической принадлежности: у русских пациентов отмечаются более тяжелые депрессивные нарушения; у татар выявлены более высокие показатели личностной тревожности; этнических различий по частоте когнитивных расстройств нами не установлено.

4. Ассоциации с клиническими особенностями БП и развитием заболевания в целом во всех трех исследованных этнических группах установлены с: локусом *Val108Met* гена *COMT* (аллель *rs4680*G* является

генетическим маркером риска развития БП в целом, а также ригидно-дрожательной и акинетико-ригидно-дрожательной форм в возрасте от 45 до 60 лет); локусом *rs6272* гена *DRD2* (аллель *rs6275*G* является генетическим маркером риска развития заболевания с ранней манифестацией); локусом *Cys23Ser (rs6318)* гена *HTR2C* у женщин (аллель **G* - маркер риска развития акинетико-ригидно-дрожательной формы БП).

5. Этноспецифическими генетическими маркерами риска развития БП являются: у башкир - аллели *rs6280*C* гена *DRD3*, *rs1799836*T* гена *MAO-B* (у мужчин) и генотип *rs6311*G/G* гена *HTR2A*; у русских – аллель *DRD4*4R* (локуса *VNTR 48bp* гена *DRD4*); у татар – аллель *rs4680*G* и генотип *rs4680*G/G* гена *COMT*, аллель *STin2*12* гена *5-HTT*, аллель *rs1800532*G* и генотип *rs1800532*G/G* гена *TPH1*.

6. Маркерами генетического риска развития нейропсихологических нарушений являются: генотип *rs6275*A/G* гена *DRD2* (повышенная тревожность); генотип *rs6280*T/T* гена *DRD3* (депрессия, особенно ее соматические проявления); аллели *TH*6* и *TH*7* полиморфного локуса *(TCAT)n-повторов* (атипичная депрессия с суицидальными идеями); генотип *rs4680*G/G* гена *COMT* (деменция).

7. В группе татар идентифицировано 13 аллельных сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП, наиболее значимое из которых - сочетание *rs4680(COMT)*G + (TCAT)nTH*8 + rs6311(HTR2A)*A + rs6296(HTR1B)*G* ($p=0,0083$; $OR=9,57$). Единственное протективное - сочетание *rs4532(DRD1)*T + rs4680(COMT)*A + rs1800532(TPH1)*T* ($p=0,0042$; $OR=0,42$). В группе русских выявлено 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП; наиболее значимые - *rs4680(COMT)*G + STin2(5-HTT)*12 + VNTR48(DRD4)*4R + 5-HTTLPR*S* ($p=0,0403$; $OR=6,38$) и *STin2(5-HTT)*12 + rs1800532(TPH1)*G + (TCAT)nTH*8* ($p=0,042$; $OR=6,61$).

8. Мобильное приложение «Паркинсон» возможно использовать для контроля ежедневного самочувствия пациента с БП, учета выраженности

тревожно-депрессивных проявлений и расстройств сна, дистанционной коррекции дофаминергической терапии.

Личный вклад автора

Результаты, содержащиеся в работе, получены автором лично и при его непосредственном участии на всех этапах выполненной диссертационной работы: научного и информационного поиска, анализа данных литературы, составлении плана диссертационной работы, в выборе методов, клинико-нейропсихологическом обследовании и анкетировании пациентов, сборе генетического материала, выделении и генотипировании ДНК. Автором предложена идея и создан дизайн мобильного приложения «Паркинсон».

Степень достоверности результатов работы

По результатам проведенной проверки достоверности первичной документации и личного участия автора заключено, что результаты исследования, приведенные в диссертации, полностью соответствуют имеющимся в регистрационных документах (протоколах и др.). Все исследования, указанные автором в диссертации, обработка, анализ и оценка результатов выполнены лично автором. Обоснованный объем первичного материала в работе, выполненной с использованием современных методов исследований, наличие полной первичной документации, достаточная статистическая обработка результатов позволяют заключить, что полученные автором данные являются достоверными. Полнота и глубина собранного материала в достаточной мере обосновывают выводы и рекомендации, вытекающие из полученных автором диссертации результатов.

Апробация результатов работы

Результаты исследований докладывались на научной конференции «Нейродегенеративные заболевания: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении» (Москва, ИБР, 12-13 мая 2010 г.), HUGO Human Genome Meeting (Дубай, ОАЭ, 14-17 марта 2011 г.), 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии" (Курск, 17-19 мая 2011 г.), II Национальном Конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движения (Москва, 21-23 сентября 2011 г.), II Всероссийской школе-конференции (Уфа, 27-29 сентября 2011), III Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием "Актуальные проблемы науки XXI века" (Смоленск, 23 апреля 2015 г.), VII съезде Российского общества медицинских генетиков (Санкт-Петербург, 19-23 мая 2015 г.), XVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 29-30 сентября 2016 г.).

Публикации

По материалам настоящей диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 6 печатных работ - в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, и 1 статья в печати.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных методологии и методам исследования, результатам собственных исследований и их обсуждению, выводов, практических рекомендаций, перечня использованной литературы и приложения. Материалы исследования изложены на 326 страницах машинописного текста, иллюстрированных 47 рисунками, 102 таблицами и приложениями. Перечень используемой литературы включает 530 источников, в том числе 31 отечественный и 499 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) - хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся преимущественной дегенерацией дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции. Число больных этим заболеванием в мире стремительно растет, составляя более 4 миллионов человек в возрасте старше 50 лет; при сохранении темпов прироста населения количество пациентов с БП может удвоиться к 2030 году [130; 390]. БП поражает около 0,3% населения в развитых странах мира, а распространенность среди лиц в возрасте старше 65 лет составляет 3% [169]. Общая заболеваемость в мире составляет 12-19 на 100 тыс. населения в год, а среди пожилых (старше 55 лет) – 410-529 на 100 тыс. населения в год [199]. В Республике Башкортостан, согласно исследованию Байтимерова А.Р. (2007), показатель ежегодной заболеваемости БП составляет 21 на 100 тыс. населения [4]. БП чаще страдают мужчины – примерно в 1,8 раза [199]. Среди факторов риска часто называют экологические факторы, например, проживание в сельской местности [4; 340].

Клиническая картина БП известна и проявляется характерной триадой симптомов: сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и, на более поздних стадиях, постуральной неустойчивостью. Под гипокинезией понимают снижение амплитуды и скорости при повторяющихся движениях (например, при сжимании и разжимании кисти или постукивании пяткой по полу); брадикинезия представляет собой замедленность движений. Гипокинезия проявляется гипомимией и редким миганием, микрофонией (тихая, замедленная речь), микрографией, микробазией (укорочением длины

шага), ахейрокинезом, а также затруднениями при поворотах и вставании со стула и др. Многие пациенты сообщают о наличии слабости пораженных конечностей, однако мышечная сила, как правило, по оценке сохранна, а восприятие слабости вторично по отношению к брадикинезии, которая ухудшает активацию мышц и уменьшает силу сокращения. Тремор, как правило, частотой 4-6 Гц, проявляется асимметрично и в состоянии покоя – в руке или, реже, ноге (чаще - в дистальном отделе). Изолированный тремор головы почти полностью исключает диагноз «болезнь Паркинсона». Тремор стихает при движении конечностью, но усиливается при активных движениях другими конечностями, при ходьбе или стрессе. Тремор пальцев рук напоминает «скатывание пилюль» или «счет монет». Примерно у 60-70% пациентов тремор является первым симптомом возникшего заболевания [363]. Мышечная ригидность проявляется повышенным сопротивлением пассивным движениям, как в мышцах-сгибателях, так и в мышцах-разгибателях; повышенное сопротивление может быть монотонно усиливающимся (феномен «восковой куклы») или толчкообразно меняющимся в результате сочетания с тремором (феномен «зубчатого колеса»). Под постуральной неустойчивостью понимают нарушение способности удерживать равновесие при изменении положения тела или при ходьбе. Постуральные нарушения возникают лишь на развернутых стадиях болезни Паркинсона, а относительно раннее их появление может свидетельствовать о наличии другого нейродегенеративного заболевания (например, прогрессирующего надъядерного паралича). В начале постуральные нарушения включают в себя согбенную позу головы и плеч, рука на пораженной стороне слегка согнута и приведена к туловищу. Опора ног при ходьбе становится узкой, амплитуда качания рук при ходьбе уменьшается. Шаг становится короче, пациенты ощущают, что при ходьбе им тяжело остановиться, и на развернутых стадиях болезни часто падают, преимущественно вперед.

В настоящее время для клинической диагностики болезни Паркинсона чаще всего используют критерии банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании [34], согласно которым на первом этапе диагностируют синдром паркинсонизма; на втором этапе определяют отсутствие всех критериев исключения БП, на третьем этапе определяют наличие не менее трех подтверждающих критериев болезни.

Классификация БП проводится по форме и стадии (или степени тяжести). В зависимости от преобладания в клинической картине того или иного симптома выделяют следующие формы: смешанную (акинетико-ригидно-дрожательную), акинетико-ригидную и форму с преобладанием дрожательного компонента. Смешанная форма отмечается в 60–70% случаев БП, акинетико-ригидная — в 15–20% случаев, дрожательная — в 5–10%. По мере прогрессирования заболевания форма может меняться [19].

1.2. Нейропсихологические нарушения при болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона в настоящее время рассматривается как многогранное заболевание, характеризующееся не только двигательными проявлениями (гипокинезия, ригидность, тремор покоя и поструральная неустойчивость), но и развитием значительного числа недвигательных нарушений. Как показывают исследования, уже на ранних стадиях у 90–95% больных БП наблюдаются различные немоторные симптомы, среди которых можно выделить депрессию, апатию, расстройства сна, когнитивные нарушения, вегетативные (запоры, ортостатическая гипотензия, расстройства мочеиспускания, потливость), сенсорные проявления (боли и парестезии) [500]. Показано, что пациенты с БП, независимо от стадии заболевания, называют именно немоторные симптомы наиболее инвалидизирующими [364], а у нелеченых пациентов с БП отмечается большая отягощенность ими [113; 144]. В ходе обследования 1072 пациентов с БП наиболее часто

отмечались немоторные симптомы, составляя в среднем 7,8 симптомов на одного пациента [499]. Среди 98,6% человек, которые о них сообщили, 66,8% отметили у себя психические нарушения. Недвигательные расстройства являются ключевым фактором, определяющим качество жизни, и часто недооцениваются клиницистами, оставаясь без лечения [45]. Такие немоторные симптомы, как когнитивные нарушения, депрессия, психоз, повышенная тревожность, усталость и расстройства сна, более точно называются нейропсихологическими симптомами [333].

1.2.1. Когнитивные нарушения

Когнитивные нарушения по распространенности занимают одно из центральных мест в клинической картине БП. Познавательный дефицит у подавляющего большинства больных возникает в первые пять лет заболевания и, хотя и не приводит к значительной социальной дезадаптации больных, но неблагоприятно влияет на качество их жизни [438]. Деменция и связанные с ней поведенческие нарушения на поздней стадии заболевания иногда могут в большей степени затруднять уход за пациентом, чем собственно двигательный дефект [508]. Увеличение продолжительности жизни пациентов с БП, достигнутое благодаря успехам в терапии моторных проявлений, приводит к увеличению числа пациентов, страдающих деменцией [129]. Поэтому раннее выявление и поиск подходов к лечению деменции при БП имеют исключительно важное значение.

На более ранних стадиях заболевания отмечается умеренное когнитивное расстройство (в англоязычной литературе – mild cognitive impairment, или МСІ). Оно встречается у 18,9-55% пациентов с БП и является фактором риска последующего развития деменции [394]. Деменция — одно из основных клинических проявлений развернутых стадий БП. Риск возникновения деменции при БП в 4-6 раз выше, чем у лиц того же возраста

без данного заболевания; при этом распространенность деменции при одномоментном обследовании пациентов с БП приближается к 30% [316]. В то же время совокупный показатель распространенности деменции при БП, отражающий ее возникновение на любом этапе заболевания, очень высок: более чем у 75% пациентов с БП в течение 10 лет развивается деменция [316].

Патофизиология когнитивных нарушений при БП во многом совпадает с холинергической недостаточностью. На аутопсии у многих пациентов с БП находят нейропатологические изменения, похожие на изменения при болезни Альцгеймера, в т.ч. уменьшение числа нейронов в базальном ядре Мейнерта, продуцирующих ацетилхолин [247; 357]. Когнитивной дисфункции способствует также дефицит дофамина [269] и норадреналина [493]. Существуют отдельные исследования о влиянии сниженного уровня метаболизма глюкозы на возникновение и тяжесть когнитивных нарушений у пациентов с БП [123]. Установлено повышение уровня нейронспецифической энолазы как субклинического маркера нейродегенеративного процесса при БП, особенно у молодых пациентов и на ранних стадиях заболевания [30]. Определены некоторые генетические факторы риска снижения когнитивных функций, например, полиморфизм *Val158Met* гена катехол-ортометилтрансферазы – фермента, вовлеченного в метаболизм дофамина [102], или полиморфизм гена белка тау, связанного с микротрубочками (МАРТ) [480].

Для когнитивных нарушений при БП характерно преобладание нейродинамических расстройств, которые выражаются брадифренией (замедленностью познавательных процессов) [22; 197; 316]. Также весьма характерно раннее присоединение зрительно-пространственных нарушений, которые проявляются затруднением копирования рисунков и фигур, узнавания лиц и предметов. На развернутых стадиях присоединяются дизрегуляторные нарушения, которые выражаются неспособностью пациентов планировать и контролировать свою деятельность. С развитием

деменции на первый план выходят нарушения памяти. Особенностью нарушений памяти при БП является расстройство воспроизведения новой информации, что, в первую очередь, обусловлено регуляторными нарушениями; в то же время способность к хранению информации долгое время остается сохранной [21; 25; 316]. Описаны также и другие лингвистические затруднения: трудности в подборе нужных слов, уменьшение словарного запаса, аспонтанность речи, ослабление цельности восприятия сложных предложений [149]. Отмечаются также нарушения праксиса [429]. Снижение выполнения теста на вербальную беглость считают предиктором развития деменции при БП [335]. В целом, когнитивные нарушения, отмечающиеся у пациентов с БП, схожи с нарушениями, которые наблюдаются у пациентов с поражением лобных долей [134].

Существуют достаточно противоречивые мнения относительно возможных факторов риска и клинических корреляций когнитивных нарушений при БП. Установлена зависимость тяжести когнитивных нарушений от возраста пациента и возраста манифестации заболевания [5; 30; 129]. Вопрос о влиянии длительности и степени тяжести заболевания остается спорным, однако большинство авторов отрицают наличие их взаимосвязи [1; 283; 285], хотя существуют и противоположные мнения [30]. Отмечается корреляция когнитивных нарушений с такими двигательными симптомами, как мышечная ригидность, постуральная неустойчивость и нарушения ходьбы [8; 129; 296]. Некоторые авторы считают, что факторами риска когнитивных нарушений являются также мужской пол, «нетипичные» симптомы паркинсонизма и другие нейропсихологические симптомы, например, психоз, зрительные галлюцинации, нарушение сна, депрессия и апатия [133; 145; 336; 355; 360; 413; 418; 480]. Также риск деменции повышается при низком уровне образования, курении, а также при наличии деменции или паркинсонизма у близких родственников [30; 196]. Предиктором развития деменции при БП может быть неправильное выполнение теста копирования пятиугольников – в этом случае у пациентов

отмечается в два раза более быстрый темп снижения когнитивных функций и пациенты в три раза чаще достигают уровня деменции [204; 270].

Деменция у пациентов с БП остается труднораспознаваемой. Существующей в настоящее время Целевой группой Общества расстройства движений (Movement Disorder Society) предложены клинические критерии [129] и алгоритм для диагностики деменции при БП [177]. Согласно этим критериям, для постановки диагноза «деменция при БП» (в английской литературе - PD-D) необходимо наличие нарушений более чем в одной когнитивной области (внимание, исполнительные функции, зрительно-пространственная ориентация, память и речь), ограничивающее повседневную активность. Предложены также диагностические критерии для выявления умеренного когнитивного расстройства при БП (PD-MCI) [170], проходящие на сегодняшний день проверку [301]. Главным отличием в критериях умеренного когнитивного расстройства при БП от деменции при БП является отсутствие ограничивающего влияния на повседневную деятельность пациента.

Коррекция когнитивных нарушений при БП зависит от степени когнитивного дефицита. При ведении пациентов с когнитивными расстройствами необходима оптимизация уже проводимой терапии: уменьшение дозы или отмена препаратов, способных негативно влиять на познавательные процессы (холинолитические и седативные препараты). При умеренном когнитивном расстройстве должна проводиться коррекция суточной дозы и кратности приема леводопы, а также назначение агонистов дофаминовых рецепторов, которые на ранней стадии заболевания способствуют регрессу легких и умеренных когнитивных нарушений [21]. По данным Inzellberg R. et al., длительное применение амантадина сульфата положительно влияет на когнитивные функции и достоверно замедляет развитие деменции [265]. Для лечения легких и умеренных когнитивных расстройств при БП могут использоваться нехолинергические препараты: доказан положительный эффект разагилина - селективного ингибитора

моноаминоксидазы типа В (МАО-В) [488]. В значительной степени уменьшает умеренные когнитивные нарушения психосоциальная терапия имеющейся депрессии у пациентов с БП [337].

В случае уже развившейся деменции препаратами первой линии считаются ингибиторы холинэстеразы (ривастигмин, галантамин и донепезил), а также антагонист NMDA-рецепторов (мемантин), - во многом благодаря тому, что они предназначены для лечения болезни Альцгеймера. Хотя их применение в большинстве рандомизированных исследований не привело к значительному улучшению когнитивного статуса при БП, однако результаты исследований свидетельствуют о их положительном влиянии на такие области, как повседневная активность, психотические и поведенческие расстройства (коммуникабельность, апатия, мотивация) [126]. Согласно обзору Общества Расстройства Движений (The Movement Disorder Society) [495], включившему 8 исследований, посвященных лечению деменции при БП, в период с 2002 по 2010 год, лишь один препарат – ривастигмин – рекомендован как эффективный и безопасный для лечения деменции при БП. Исследования эффективности донепезила [176; 177], мемантина [304; 305; 400] и галантамина [29] показали противоречивые результаты и, в целом, доказательства сочтены недостаточными для их использования при БП с деменцией [495].

1.2.2. Расстройства сна и бодрствования

Нарушения сна и бодрствования также являются клинически значимыми двигательными проявлениями болезни Паркинсона [282; 465]. При БП они встречаются в 1,5—3,5 раза чаще, чем в аналогичной возрастной популяции или при других хронических заболеваниях [211; 444; 465; 521]. Их частота у больных БП колеблется от 60% до 98% [115; 282; 356]. Расстройства сна и бодрствования, наряду с нарушением обоняния и

депрессией, могут быть первым симптомом, возникающим за годы и десятилетия до развития развернутой клинической картины заболевания. Согласно популярной концепции Н. Braak и соавт. [450], уже на ранней стадии БП наблюдается дегенерация дорзального ядра шва (серотонинергические нейроны), голубоватого пятна (норадренергические нейроны), педункулопонтинного ядра (холинергические нейроны) ствола мозга, черной субстанции (дофаминергические нейроны) с развитием соответствующих нейромедиаторных расстройств. Предполагается, что определенное значение в развитии нарушений сна и бодрствования при БП может иметь и дисфункция дофаминергических мезокортико-лимбических путей.

Спектр нарушений сна и бодрствования при БП отличается разнообразием и включает в себя инсомнию (затруднения засыпания, частые и ранние пробуждения, субъективное ощущение недостаточности сна), гиперсомнию (чрезмерную дневную сонливость, эпизоды коротких внезапных засыпаний), синдром беспокойных ног с (или без) периодическими движениями конечностями во время сна, нарушения дыхания во время сна и парасомнии (спутанность при пробуждении, сомнамбулизм, прием пищи во время сна и др.) [135; 279; 444; 465].

Наиболее значимое влияние на повседневную активность пациентов оказывает инсомния, встречающаяся у 60—98% пациентов с БП [135; 211; 279; 465; 509]. В большинстве случаев она представлена нарушениями структуры и фрагментарностью сна (частыми пробуждениями). При этом значительно снижается общая продолжительность и эффективность сна [444; 465].

Появлению инсомнии при БП, кроме пожилого возраста, способствуют двигательные симптомы, сенсорные расстройства (боли и парестезии), сопутствующие эмоциональные (тревога, депрессия), когнитивные и психотические нарушения, а также никтурия; определенное влияние оказывает также длительность заболевания и его тяжесть [17; 24; 274].

Изменения структуры сна при БП также могут быть связаны с нарушением дыхания (апноэ), повторными стереотипными движениями ног (двигательное беспокойство ног).

Парасомнии при БП проявляются, главным образом, синдромом нарушения поведения во сне с быстрыми движениями глаз (REM-фаза), яркими сновидениями (ночными кошмарами), ночными галлюцинациями. Расстройство REM-фазы встречается у 30—58% пациентов с БП и рассматривается как возможный фактор риска развития деменции и присоединения зрительных галлюцинаций [408; 413].

Основными проявлениями гиперсомнии являются избыточная дневная сонливость и внезапные короткие периоды засыпания днем. Повышенная дневная сонливость является одной из наиболее часто встречающихся жалоб у пациентов с БП и встречается в 15—50% случаев, а внезапные засыпания — в 4—8%. Частота сонливости у пациентов с БП превышает частоту данного расстройства в популяции примерно в 2 раза [135; 361; 362; 445] и возрастает по мере увеличения длительности БП. Установлено, что пациенты с повышенной сонливостью отличаются большей степенью когнитивных нарушений и вероятностью появления галлюцинаций [235; 361]. Показано, что частота дневной сонливости у пациентов с деменцией составляет 57%, а у пациентов без деменции - всего 41%, при этом отмечается сочетание гиперсомнии с более быстрым прогрессированием когнитивных нарушений [453]. Также у этих пациентов чаще наблюдались проявления депрессии и тревоги [23].

Для оценки нарушений сна при БП предложены диагностические схемы [404].

Терапия нарушений сна имеет свои особенности: прием средств со снотворным эффектом в целом не показан вследствие хронического характера нарушений сна при БП [521]. При выявлении нарушений сна обязательна коррекция дофаминергической терапии с учетом дозозависимого воздействия леводопы и АДР на структуру сна [521]. Известно развитие

инсомнии при использовании амантадина, селегилина, а в отдельных случаях леводопы или АДР. В ходе плацебоконтролируемых двойных слепых исследований показана эффективность мелатонина [193; 303] и докsepина [185].

1.2.3. Тревожно-депрессивные нарушения

Депрессия - наиболее часто встречающееся нейropsychологическое нарушение при БП. По данным различных авторов, обследовавших разнородные выборки больных с этим заболеванием, депрессия встречается в 4–90% случаев [51; 472], в среднем – у 40–50% [70; 281; 387]. Распространенность депрессии среди пациентов с БП в 2,5 раза выше, чем у лиц того же возраста и пола с другими инвалидизирующими заболеваниями [7; 477]. В то же время риск развития БП у пациентов с уже имеющимися депрессивными расстройствами в 3,24 раза выше, чем в общей популяции [419].

Депрессия при БП возникает в результате сложного взаимодействия психологических и нейробиологических факторов. С одной стороны, она возникает как реакция больного на неуклонно прогрессирующее хроническое заболевание. Установлено, что развитие депрессии усугубляет имеющийся двигательный дефицит у пациентов [159; 201; 412] и снижает качество жизни пациентов даже больше, чем двигательные нарушения [37; 258; 352; 492]. С другой стороны, дефицит моноаминов (дофамина, серотонина и норадреналина), возникающий в результате нейродегенеративного процесса в подкорковых ядрах, префронтальной коре и стволе мозга, является, по-видимому, общим в патогенезе развития БП и депрессии [5; 163; 172; 245; 248; 258; 325; 334; 520].

Выраженность депрессивной симптоматики широко варьирует. Так, в популяции пациентов с БП преобладают слабо выраженные депрессивные

расстройства («малые формы», в т.ч. протекающие субклинически), встречающиеся у 36,6% пациентов с БП [125]. Более тяжелая (большая) депрессия встречается у 4-20% пациентов [28; 49; 51; 56; 164; 345; 389; 497], в среднем у 24,8%, согласно мета-анализу Спен JJ и соавт. [125]. Существуют противоречивые мнения, отличается ли депрессия при БП от остальных видов депрессии. Ehmann и др. [168] установили, что симптомы пациентов с БП были более серьезными по сравнению с пациентами из контрольной группы; другие исследования показали, что депрессивный профиль пациентов с БП существенно не отличался от профиля пациентов с другими заболеваниями [200; 236]. Согласно большинству исследований, депрессия при БП проявляется угнетенным настроением, ангедонией, низкой самооценкой, чувством вины перед родственниками; также чаще отмечается тревожность, раздражительность, уныние и пессимизм, соматические и когнитивные симптомы, суицидальные мысли (но без суицидальных действий). Значительно реже встречаются галлюцинации, идеи самообвинения и самобичевания, суицидальное поведение [14; 20; 161; 166; 281; 289; 395; 397]. В то же время существуют исследования, показывающие наименьшую долю соматических симптомов при депрессии [167], а также предполагающие, что суицидальное поведение может быть довольно распространенным явлением при БП [455].

Неоднородность депрессивных симптомов претерпевает изменения в течение заболевания. Обычно более выраженные аффективные нарушения наблюдаются в первые три года болезни, затем происходит адаптация к заболеванию и личностная переработка ситуации со снижением психоэмоциональной реакции на болезнь. По мере прогрессирования заболевания в структуре депрессии все более значимое место занимает апатия [20]. По данным S. Starkstein et al. (1990), максимальная частота депрессии отмечается у больных с I стадией по Хен–Яру, затем она снижается при II стадии, вновь повышается при III–IV стадии и, наконец, уменьшается у больных с V стадией [161]. Тот факт, что депрессия, особенно

легкая, распространена на ранних стадиях БП, также подтверждается в исследовании Ravina B. [492].

Показано, что тяжесть и выраженность депрессивных проявлений при БП не коррелирует с выраженностью двигательных нарушений [14], однако существуют и противоположные мнения [125; 417]. К факторам риска развития депрессии при БП также относятся женский пол [162; 417], личные [161] или семейные [280] проблемы, ранняя манифестация заболевания [159; 417], «атипичная» [160] и акинетико-ригидная формы паркинсонизма [8], сопутствующие аффективные нарушения, такие как тревога, апатия, бессонница, психозы [115; 125; 345; 387; 417], депрессия в анамнезе, сопутствующее умеренное когнитивное расстройство [14; 499], более высокая суточная доза леводопы [240]. У пациентов с БП выраженность депрессии зависит от концентрации леводопы в плазме крови: на фоне моторных флуктуаций отмечаются закономерные колебания между депрессией и маниакальным состоянием [20].

Существуют различные мнения относительно алгоритма диагностики депрессии у пациентов с БП [51; 161; 345]. Одна из основных проблем касается когнитивно-соматических особенностей депрессии (например, снижение концентрации, уменьшение энергии, гипомимия, усталость, апатия), которые могут присутствовать у пациентов с БП без депрессии [161; 289; 307; 497]. До недавнего времени традиционный подход к диагностике депрессивного расстройства у пациентов с БП был основан на Диагностическом и статистическом руководстве психических расстройств (American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2000). В настоящее время целевой группой Общества расстройства движений (MDS) были установлены рекомендации по использованию рейтинговых шкал депрессии при БП [164]. Кроме того, рабочей группой Национального института неврологических расстройств и инсульта (NINDS) были предложены предварительные диагностические критерии для депрессии при БП, разработанные с учетом всех симптомов, связанных с

депрессией, независимо от их перекрытия с симптомами БП [345]. В нашей стране для скрининга депрессии, по мнению О.С. Левина (2011), может использоваться краткая версия Гериатрической шкалы депрессии, состоящей из 15 пунктов [20].

Однако, несмотря на существующие многочисленные шкалы, методики и алгоритмы диагностики, проблема выявления и лечения депрессии при БП сохраняется. В исследовании Weintraub и др. (2003) показано, что лишь треть обследованных пациентов соответствовала критериям депрессивного расстройства. Еще четверть пациентов получала антидепрессанты, но лишь половина из них соответствовала критериям депрессивного расстройства. Значительная часть из них получала препараты в самых высоких дозах или более одного препарата, при этом половина пациентов с депрессией, получавших антидепрессанты, продолжали оставаться в состоянии депрессии [405]. Также в исследованиях Richard и Kurlan [416] и Shulman и соавт. [353] было установлено, что клиницистами не диагностируется или не лечится более 50% пациентов с депрессией при БП.

Депрессивная симптоматика при БП отличается стойкостью и, в целом, хуже поддается лечению, чем депрессия в общей популяции. Правильная коррекция дофаминергической терапии, в т.ч. назначение агонистов дофаминовых рецепторов (прамипексол, пирибедил и др.), сама по себе может дать эффект, сравнимый с действием антидепрессантов. Согласно обзору Общества Расстройства Движений (The Movement Disorder Society) [495], включившему 11 исследований, посвященных лечению депрессии при БП, в период с 2002 по 2010 год, прамипексол признан эффективным и рекомендован для лечения депрессии при БП [381; 382]. Основными препаратами для лечения депрессии при БП считаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и трициклические антидепрессанты (ТЦА). Исследованные Обществом Расстройства Движений нортриптилин [38] и дезипрамин [138], препараты из второй группы, считаются вероятно эффективными для лечения депрессии, хотя их главный

недостаток, связанный с антихолинергическим и кардиотоксическим действием, значительно ограничивает их применение у большей части пациентов с БП. Не найдено достаточно убедительных доказательств эффективности лечения депрессии при БП других антидепрессанта, в т.ч. из группы СИОЗС (пароксетин, циталопрам, сертралин, флуоксетин) [495]. В то же время препараты из группы СИОЗС в последнее время начинают применяться все чаще, ведь им не свойственны холинолитические эффекты и их существенный недостаток – прибавка в весе и сексуальная дисфункция. Все это предопределяет необходимость исследования эффективности этих препаратов для лечения депрессии при БП в будущем.

Тревога является одним из частых немоторных признаков БП и может наблюдаться как в структуре депрессии, так и независимо от нее [176; 412]. Согласно DSM IV (1994), критериями тревоги являются беспокойство и три из шести дополнительных симптомов (усталость, быстрая утомляемость, нарушение концентрации внимания, повышенная раздражительность, мышечное напряжение, нарушения сна), отмечаемые в течение последних 6 месяцев. У 17–43% пациентов с БП отмечаются различные проявления тревоги, в т.ч. генерализованное тревожное расстройство, социальные фобии, обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР) [51; 69; 275; 388; 461]. Панические атаки встречаются у 24 % больных с БП [219] и проявляются различными пароксизмальными психическими, вегетативными и соматическими симптомами. Как и депрессия, тревожные расстройства могут предшествовать моторным проявлениям БП. Повышенная тревожность – одна из характерных черт так называемой паркинсонической личности [20].

Ряд авторов считает тревогу, прежде всего, психологической реакцией на болезнь [306]. Однако отмечается повышенная частота тревожных расстройств задолго до появления клинических проявлений БП, что подтверждает связь тревоги при БП с нейротрансмиттерными расстройствами (нарушением синтеза норадреналина, серотонина, дофамина, ГАМК) [68]. Ряд исследователей сообщают о связи тревоги при БП со

снижением исполнительных функций, ухудшением словесной памяти и замедлением умственной деятельности [131; 412]. Факторами риска повышенной тревожности являются также женский пол, другие немоторные симптомы (когнитивные нарушения и депрессия). Ряд авторов считает, что тревога может быть побочным эффектом лечения леводопой: отмечено, что в 90 % случаев панические атаки возникают в период «выключения», когда заканчивается действие противопаркинсонических средств и возникает нарастание двигательных нарушений [306]. Иногда симптомы тревоги развиваются при относительной передозировке дофаминергических средств [368]. Показано, что уровень тревожности пациентов возрастает с развитием болезни и усилением выраженности двигательных нарушений [6; 25].

Лечение больных БП с проявлениями тревоги также должно предусматривать, прежде всего, оптимизацию противопаркинсонической терапии с уменьшением эпизодов «выключения». В последующем при недостаточном эффекте назначают небольшие дозы короткодействующих бензодиазепинов (например, алпразолама или клоназепама), однако широкомасштабных исследований, посвященных этому вопросу, не проводилось. Необходимо учитывать, что при применении бензодиазепинов повышается риск падений, кроме того, могут усугубляться когнитивные, вегетативные нарушения, нарушения сна и даже ограничение подвижности [20].

Исследования показывают, что совокупная распространенность большинства психических и когнитивных нарушений выше, чем считалось ранее: 59% пациентов с БП испытывали не менее 2 немоторных симптомов, и четверть пациентов – не менее 4 симптомов одновременно [136]. Было отмечено четкое несоответствие между тяжестью двигательных и немоторных нарушений, когда пациенты с БП на более ранних и легких стадиях имеют значительные немоторные расстройства [45]. Американским обществом по Расстройствам движений был предложен документ -

обновленный обзор, собранный на основе доказательной базы по лечению немоторных симптомов при БП [495].

Подтверждено, что немоторные проявления БП приводят к большей степени инвалидности, худшему качеству жизни, более тяжелому исходу заболевания и более выраженной нагрузке на ухаживающих лиц. Это еще раз подчеркивает их клиническое значение в качестве независимого объекта клинической направленности и исследований. В то же время произошли значительные достижения в диагностике немоторных проявлений: проверены скрининговые инструменты и рейтинговые шкалы, обладающие высокой степенью валидности, чувствительности и специфичности, а также разработаны диагностические критерии и алгоритмы для многих психиатрических и когнитивных расстройств, что привело к улучшению клинического ведения и более высокому качеству исследований. Растущий объем знаний о развитии нейродегенеративного процесса задолго до постановки диагноза БП диктует необходимость ранней диагностики с разработкой нейромодуляторной и нейропротективной терапии.

Хотя в последнее время появляется все больше доказательств, что немоторные осложнения при БП возникают вследствие сложных нейродегенеративных процессов и дефицита многих нейротрансмиттеров, генетические влияния до сих пор изучены недостаточно. В то же время прослеживается корреляция выраженности немоторных нарушений с клиническими особенностями течения болезни (форма, стадия заболевания, возраст манифестации) и некоторыми генетическими характеристиками (полиморфизмы генов дофаминергической и серотонинергической систем). С учетом этого возникают предпосылки к изучению зависимости нейропсихологических нарушений от генетических факторов и клинических особенностей течения болезни.

1.3 Этиология, патогенез и роль генетических факторов в развитии болезни Паркинсона

Основой патогенеза БП является прогрессирующая гибель дофаминергических нейронов черной субстанции и наличие внутриклеточных телец Леви. Тельца Леви формируются из агрегатов белка α -синуклеина, который также присутствует в пресинаптических окончаниях нейронов головного мозга и в норме. Накопление α -синуклеина и формирование из него агрегатов и телец Леви может быть связано с изменением конформации белка или клеточных систем, осуществляющих его метаболизм. Мутации гена, кодирующего α -синуклеин (*SNCA*), являются причиной наследственной БП и, кроме того, исследования GWAS связывают этот белок со спорадическими формами этого заболевания. Однако, есть пациенты с БП, у которых не было найдено никакой α -синуклеинопатии при аутопсии. Важную патогенетическую роль в процессе дегенерации играют нарушение функционирования митохондрий и избыточное образование активных форм кислорода (окислительный стресс), увеличение внутриклеточной концентрации кальция вследствие воздействия избыточного количества возбуждающих аминокислот (феномен эксайтотоксичности). Гибель клеток предположительно происходит вследствие активации генетически запрограммированного механизма (апоптоза).

Снижение численности дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции приводит к уменьшению содержания дофамина в полосатом теле, что, в свою очередь, вызывает дисфункцию нейронов других базальных ганглиев, прежде всего, растормаживание и избыточную активность нейронов внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части черной субстанции. Это приводит к торможению таламокортикальных

нейронов и дефициту активации нейронов дополнительной моторной коры, с которым связывают развитие основных проявлений болезни Паркинсона.

Исследования показывают, что первые двигательные симптомы БП появляются тогда, когда численность нейронов компактной части черной субстанции снижается более чем на 50%, а содержание дофамина с противоположной стороны — более чем на 30-40% [363].

Помимо дофаминергических нейронов черной субстанции при болезни Паркинсона дегенерации подвергаются и другие группы нейронов, в том числе нейроны дорсального ядра блуждающего нерва, нейроны обонятельной луковицы, норадренергические нейроны голубого пятна, серотонинергические нейроны ядер шва, холинергические нейроны ядра Мейнерта, а также нейроны коры больших полушарий и некоторые вегетативные сплетения. В силу этого, помимо дефицита дофамина, возникает дисфункция серотонинергических, норадренергических и холинергических систем. С поражением экстраингральных структур связаны широко встречающиеся немоторные проявления болезни: когнитивные нарушения (включая деменцию), расстройства сна и бодрствования, депрессия и тревожные расстройства, вегетативные проявления (аносмия, ортостатическая гипотензия, запоры) и другие.

БП в настоящее время рассматривается как многофакторное нейродегенеративное заболевание с определенной генетической предрасположенностью. Заболевание имеет преимущественно спорадический характер, однако существуют и моногенные формы БП с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования [299]. В настоящее время картировано 13 генных локусов, связанных с отдельными наследственными формами БП, отличающимися по типу наследования, возрасту манифестации и характеру прогрессирования заболевания; в одиннадцати из них идентифицированы гены. Для семи генов (*SNCA*, *PARK2*, *PARK7*, *PINK1*, *LRRK2*, *ATP13A2*, *VSP35*) точно определен характер наследования и выявлены мутации, приводящие к развитию моногенных

форм БП. Мутации в генах *SNCA* и *LRRK2* вызывают аутосомно-доминантную форму БП с развитием классической α -синуклеинопатии, в то время как мутации в аутосомно-рецессивных генах (*PARK*, *PINK1*, *DJI*), как правило, вызывают более медленно развивающуюся БП с ранним началом с или без α -синуклеин-положительных телец Леви [363]. Кроме относительно редких моногенных форм заболевания, наследуемых по классическим законам Менделя, известны другие формы с широким спектром наследуемости - от небольшой генетической составляющей болезни до более существенной [199]. Для трех генов (*SNCA*, *PARK2* и *MAPT*) выявлены полиморфизмы, значительно повышающие риск развития спорадической формы БП во многих популяциях мира. Для одного гена (*GBA*) выявлены мутации с неполной пенетрантностью, приводящие к развитию БП.

Для выяснения роли генетических факторов в развитии спорадической БП активно исследуются гены-кандидаты, продукты которых могут быть задействованы в различных звеньях патогенеза заболевания, и гены, выявленные на основе полногеномного анализа ассоциаций БП (GWAS) с сотнями тысяч маркеров – однонуклеотидных полиморфных вариантов ДНК (SNP). В настоящее время в электронной базе данных по генетике БП представлены результаты 880 исследований, включающих анализ 915 генов и 3446 их полиморфных локусов, а также 889 мета-анализов, подтвердивших ассоциацию 20 генных локусов со спорадической формой БП (<http://www.pdgene.org/>). По данным мета-анализа результатов GWAS с БП ассоциированы полиморфные варианты 11-и генов (*SNCA*, *MAPT*, *BST1*, *HLA-DRB5*, *LRRK*, *CCD62 (HIP1R)*, *CYT11*, *GAK*, *MCCC1 (LAMP3)*, *STK39*, *ACMSD*). Согласно этому же мета-анализу пяти исследований GWAS, генетический риск всех форм БП составляет не менее 60% [141]. Установлено, что генетические варианты оказывают различный эффект на развитие БП в европейских и азиатских популяциях. В разных этнических группах ассоциации полиморфных локусов генов с БП различны. Популяционные различия могут быть связаны с различной частотой аллелей

в популяциях и с неравновесным сцеплением (неслучайной ассоциацией аллелей рядом расположенных локусов). Некоторые гены могут быть ассоциированы с БП как в европейских, так и в азиатских популяциях, но полиморфные маркеры (SNPs) этих генов для разных популяций могут быть различны [290]. В связи с этим в настоящее время актуальным является репликативный анализ данных GWAS в различных популяциях мира, характеризующихся своеобразием генофонда и не вошедших в полногеномные исследования.

*Молекулярно-генетическое изучение болезни Паркинсона в Республике
Башкортостан*

Эпидемиологическое и молекулярно–генетическое изучение БП в Республике Башкортостан (РБ) проводится в течение последних пятнадцати лет. Установлено, что распространенность БП в республике составляет 68,6 на 100 000 взрослого населения. Частота семейных форм – 5,95%, - что в значительной степени соответствует среднемировым показателям.

Ранее при изучении молекулярно-генетических основ БП в РБ были исследованы некоторые гены ядерной и митохондриальной ДНК, в том числе и некоторые гены дофаминергической системы [44; 61]. В результате этих исследований значимые результаты были получены по ассоциации заболевания с отдельными генами метаболизма дофамина, а также с генами калиевого канала и мтДНК. Среди генов метаболизма дофамина были исследованы гены *TH*, *DAT1*, *COMT* и выявлены их определенные полиморфные варианты, ассоциированные с БП и ее отдельными клиническими формами [15; 44]. Эти и другие гены системы метаболизма моноаминов исследуются при изучении молекулярных основ БП и другими авторами, но многие результаты являются неоднозначными и противоречивыми, что может быть обусловлено этнической гетерогенностью исследуемых групп больных, существованием популяционных особенностей

распределения частот аллелей генов, недостаточностью выборок. В частности, это касается и выборок пациентов с БП и контроля из РБ; к настоящему времени эти выборки удвоены, что позволяет формировать репрезентативные сравниваемые группы с учетом их этнической принадлежности и клинических особенностей больных.

Поэтому, имея уже накопленный в лаборатории материал и определенные результаты исследований, актуальным является дальнейшее углубленное исследование роли генов системы метаболизма, транспорта и рецепции дофамина и серотонина в развитии БП в различных этнических группах. При этом особое значение имеет исследование роли полиморфизма этих генов в развитии нейропсихологических нарушений при БП.

1.3.1. Полиморфные маркеры генов дофаминергической системы

Дофаминергическая система мозга вовлечена в регуляцию двигательных и когнитивных функций, эмоций и системы вознаграждения. Потеря дофаминовых нейронов в черной субстанции является главной причиной развития болезни Паркинсона. Изменения в дофаминергической нейротрансмиссии участвуют в развитии таких нейропсихиатрических заболеваний и синдромов, как биполярное аффективное расстройство, шизофрения, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), синдром Туретта, зависимость от психоактивных веществ (ПАВ).

В экстрапирамидной системе дофамин играет роль стимулирующего нейромедиатора, способствующего повышению двигательной активности, уменьшению двигательной заторможенности и скованности, снижению гипертонуса мышц. В гипоталамусе и гипофизе дофамин играет роль естественного тормозного нейромедиатора, угнетающего секрецию ряда гормонов. При этом угнетающее действие на секрецию разных гормонов

реализуется при разных концентрациях дофамина, что обеспечивает высокую специфичность регуляции [302].

По химической структуре дофамин является катехоламином. Он оказывает специфическое влияние на дофаминовые рецепторы, для которых является эндогенным лигандом. Дофамин синтезируется из L-ДОФА при участии цитоплазматического фермента ДОФА-декарбоксилазы (ДОФА-ДДК). Предшественником L-ДОФА является тирозин, конвертирующийся в L-ДОФА при помощи цитоплазматического фермента тирозингидроксилазы (ТН). Значительная часть синтезированного дофамина подвергается обратному захвату. Определенное количество нейротрансмиттера депонируется в нейрональных везикулах и используется повторно или разрушается ферментом моноаминооксидазой типа В (МАО-В) [460]. Исходя из вышесказанного, кандидатными для БП являются гены различных белков, участвующих в системе метаболизма дофаминергической системы.

Ген рецептора D1 дофамина (DRD1)

Существует два класса дофаминовых рецепторов: D1-подобные (D1 и D5) и D2-подобные рецепторы (D2, D3 и D4). Они различаются влиянием на аденилатциклазу: D1-подобные рецепторы ее активируют [279], рецепторы группы D2, напротив, ингибируют [109].

Рецептор дофамина D1 является родоначальником группы D1-подобных рецепторов. Рецепторы дофамина D1 участвуют в механизмах вознаграждения и подкрепления, также необходимы для контроля целенаправленных движений [385]. Исследования на приматах определили еще одну важнейшую роль рецепторов D1 - участие в формировании рабочей памяти [446]. Агонисты D1 уменьшают чувство самоконтроля потребления алкоголя у крыс [379], а D2-антагонисты сокращают тягу к потреблению алкоголя [151] и снижают активность процессов сохранения информации [423].

Нарушение модуляции сигналов дофаминовых рецепторов может вызвать ряд нервно-психических дефектов. Ген *DRD1* рассматривается как ген-кандидат в формировании различных психоневрологических заболеваний, в первую очередь, различных зависимостей в связи с его ролью в префронтальной коре. Сообщалось, что *DRD1* ген связан с алкогольной зависимостью [41; 150], никотиновой зависимостью [354; 441], СДВГ [458] и другими поведенческими расстройствами [291; 439].

Ген рецептора дофамина *DRD1* расположен на хромосоме 5q35.1 [42]. Полиморфный локус *rs4532* представляет собой однонуклеотидную замену G/A в области 5'-UTR (-48G>A) [175]. Ранее считалось, что этот полиморфный вариант не изменяет аминокислотную структуру белка [272; 428]. Сейчас предполагается, что он может влиять на экспрессию гена *DRD1* путем воздействия на стабильность мРНК, изменяя посттранскрипционную регуляцию [441].

Этот полиморфный вариант ассоциирован с механизмами когнитивной деятельности, связанной с префронтальной корой. Также было показано, что он ассоциирован с развитием биполярного расстройства [32; 182], СДВГ [458], такими чертами личности, как поиск новизны и настойчивость [32]. Недавние мета-анализы не подтвердили наличие связи данного полиморфного варианта с шизофренией [359], ответом на нейролептическую терапию [157], алкогольной зависимостью [310].

Исследований, изучающих возможную ассоциацию данного полиморфного варианта с БП, не проводилось. В исследовании на выборке малазийских пациентов с БП установлено, что аллель *T данного полиморфного локуса связан с повышенным риском развития синдрома нарушения импульсного контроля при БП [186]. С учетом результатов предыдущих исследований, показавших, что полиморфный вариант *rs4532* гена *DRD1* значительно связан с аддиктивным поведением [32; 441; 452], необходимы дальнейшие исследования по поиску ассоциаций полиморфных вариантов гена *DRD1* на развитие нарушений импульсного контроля при БП.

Ген рецептора D2 дофамина (DRD2)

Рецептор D2 относится к D2-подобным рецепторам, являясь родоначальником этой группы [127]. D2-рецепторы участвуют в сигнальных путях посредством ингибирования синтеза cAMP при связывании с G_i-белками [407]. Показано существование короткой и длинной форм D2 рецептора, образующихся в результате альтернативного сплайсинга [60].

Ген рецептора *DRD2* расположен на хромосоме 11q23 [414]. Это основной ген, который может модифицировать систему «вознаграждения» и эмоциональных реакций. У человека D2-антагонисты значительно снижают мотивацию и притупляют аффективные реакции [55; 155].

Полиморфный вариант *rs1800497*, представляющий собой однонуклеотидную замену 32806C>T, находится в 3'-некодирующем регионе [489]. Этот локус выявляется с помощью рестриктазы *TaqI* и часто обозначается как *TaqIA*. Аллель *rs1800497*T* соответствует обозначению *TaqIA*A1*, аллель *rs1800497*C* - обозначению *TaqIA*A2*. В гене *DRD2* этот локус является наиболее изученным в отношении психоневрологических нарушений [489]. Позднее было подтверждено, что этот полиморфный локус находится на участке, перекрывающемся с геном киназы (*ANKK1*), расположенным ниже гена *DRD2* [339]. Этот полиморфный вариант приводит к замене глутаминовой кислоты на лизин, что может изменять субстрат-специфичность [293] и, вероятно, модулирует экспрессию гена *DRD2* [228]. Исследования показали, что аллель *rs1800497*T* гена *DRD2* уменьшает плотность дофаминовых рецепторов типа 2 в головном мозге [154] и снижает дофаминергическую активность ЦНС [153].

Несколько проведенных мета-анализов демонстрируют ассоциацию полиморфного локуса *TaqI* с концентраций метаболитов дофамина: у носителей аллеля *rs1800497*T* с отмеченным дефицитом дофамина наблюдается повышенный риск развития синдрома Туретта [80], СДВГ [78],

наркомании [81], депрессии [187; 327; 478; 481], побочных психических эффектов противоэпилептических препаратов [230], но не шизофрении [80; 257]. Этот полиморфный вариант гена *DRD2* также является одним из наиболее изученных в связи с БП. В исследовании на выборке европейцев Grevle и соавт. (2000) разделили пациентов с БП на группы в соответствии с диагнозом («определенная БП», «вероятная БП» и «атипичная БП»). Была выявлена статистически значимая ассоциация между аллелем *rs1800497*T* гена *DRD2* и развитием заболевания, особенно явная у пациентов с диагнозом «определенная болезнь Паркинсона» и менее значительная у пациентов с диагнозом «атипичная БП» [57]. В исследовании Costa-Mallen и соавт. (2000) в европейской выборке обнаружили положительную ассоциацию между аллелем *rs1800497*T* и развитием БП, теряющую, однако, свою статистическую значимость после применения поправки Бонферрони ($\chi^2=3,63$, $p=0,058$) [224]. В то же время не было найдено ассоциаций данного полиморфного локуса с развитием заболевания у китайцев [459], индийцев [370], корейцев [95], японцев [225], а также белых американцев, афроамериканцев и выходцев из Латинской Америки [94]. В большом мета-анализе [308], включившем 16 исследований на 1508 пациентов с БП и 1928 контрольных лиц, была найдена пограничная ассоциация *rs1800497* с заболеванием у европейцев ($p=0,05$; $OR=1,13$).

Гаплотип *DRD2*A1*B1* (состоящий из маркеров *Taq1A* и *Taq1B*) был более частым у пациентов с БП, чем в контрольных группах, и их носители демонстрировали повышенный риск развития заболевания [482]. Однако есть и противоположные данные, где полиморфные варианты *Taq1A* и *Taq1B* не влияют на развитие БП [323].

Также проводились исследования ассоциации полиморфного варианта *Taq1A* гена *DRD2* с лекарственными осложнениями БП. По результатам исследования на китайских пациентах было предположено, что *Taq1A* гена *DRD2* может быть ассоциирован с повышенным риском развития леводопа-индуцированных дискинезий при БП [524]. Кроме того, была

обнаружена ассоциация между аллелем *Taq1A**A2 полиморфного варианта гена *DRD2* и лекарственными галлюцинациями у больных с БП [99].

Таким образом, исследования ассоциации полиморфного варианта *rs1800497 (Taq1)* гена *DRD2* с БП как подтверждают, так и отрицают наличие ассоциации данного полиморфного варианта с развитием БП. Это свидетельствует о межпопуляционных различиях и необходимости установления его роли в развитии БП в каждой этнической группе. В то же время, существует достаточно исследований, подтверждающих наличие взаимосвязи между локусом и лекарственными осложнениями заболевания, такими как моторные флуктуации и галлюцинации.

Второй известный полиморфный вариант - *NcoI* (939C>T (*His313His*), *rs6275*) - представляет собой однонуклеотидную замену Т/С в 6 экзоне гена *DRD2* [524]. Сайт рестрикции *NcoI* присутствует при аллеле *Т. На клеточных линиях было продемонстрировано, что эта синонимичная замена влияет на экспрессию гена [173]. В более поздней работе также было показано, что аллель *rs6275**С повышает уровень экспрессии гена *DRD2* [228].

Работы, вовлекающие полиморфный локус *rs6275*, в основном проведены в отношении психических и эмоциональных расстройств. Проведенные мета-анализы показали, что этот полиморфный вариант может играть роль в развитии расстройств настроения, особенно у азиатов [257], но не шизофрении ни у европейцев, ни у азиатов, ни в общей популяции [502]. Получены данные, согласно которым можно предположить, что полиморфный вариант *rs6275* играет модифицирующую роль в патофизиологии различных форм мигрени [365; 498] и в развитии опийной наркомании [11]. Проведенное исследование развития побочных эффектов нейрорептиков показало наличие ассоциации полиморфизма *rs6275* с развитием тардивной дискинезии (орофациальной дискинезии) и отдельными симптомами паркинсонизма (тремором покоя и мышечной ригидностью) [103].

Нами не найдено исследований, посвященных поиску ассоциаций данного полиморфного варианта гена *DRD2* с развитием БП и ее отдельными клиническими проявлениями, включая нейропсихологические нарушения. Однако результаты мета-анализа [257], показывающие связь с расстройствами настроения, позволяют предположить, что данный локус может повлиять на эмоциональные нарушения при БП, ведь и первое, и второе имеют общие механизмы в патогенезе.

Ген рецептора D3 дофамина (DRD3)

Рецептор дофамина D3 относится к D2-подобным рецепторам и экспрессируется в вентрикулярном стриатуме [238]. DRD3 рецепторы участвуют в механизмах аффективных реакций и процессах когнитивной деятельности [189]. Ген рецептора дофамина D3 широко исследован и считается геном-кандидатом в отношении шизофрении [43]: у пациентов с этим заболеванием обнаружено повышение плотности рецепторов D3 в области стриатума с относительным накоплением «усеченных форм» рецепторного белка, образующихся при аномальном сплайсинге [231]. Также ген функционально вовлечен в патогенез БП: применение агонистов DRD3 на моделях крыс с MPTP-индуцированным паркинсонизмом показало уменьшение прогрессирования заболевания [183].

Ген рецептора *DRD3* локализован на 3 хромосоме (3q13.31) и имеет 12 экзонов и 5 интронов. Полиморфный локус *rs6280* представляет собой однонуклеотидную замену С/Т, приводящую к замене серина на остаток глицина в позиции 113890815 N-концевого домена внеклеточного рецептора (Ser9Gly) [46; 180]. Показано, что у носителей генотипа *DRD3*Gly/Gly* отмечается самая высокая активность рецептора дофамина D3 [348].

По данным мета-анализа, в европейских популяциях полиморфный вариант *Ser9Gly* считается фактором риска для таких двигательных расстройств, как эссенциальный тремор [40; 158] и тардивная дискинезия

[321; 367]; в азиатских же популяциях подобных ассоциаций не установлено [220]. Данный полиморфный вариант влияет на формирование ответа на лечение антипсихотиками [178] и антидепрессантами [188; 221]. Он участвует в развитии таких аффективных расстройств, как шизофрения [35; 142], аутизм [338], обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) [469].

В большинстве найденных нами работ было показано отсутствие ассоциации полиморфного варианта *rs6280* с развитием БП. Так, не выявлено ассоциации в выборках японцев [346; 378], корейцев [95], китайцев [524], европейцев [179], американцев [249]. Большое исследование межнационального консорциума, проведенное в Калифорнии, показало различные результаты на разных выборках. Так, в популяции азиатов, европейцев и афроамериканцев статистически значимых результатов не обнаружили, а в выборке выходцев из Латинской Америки была выявлена значимая связь данного полиморфного варианта с риском развития БП ($p=0,02$; $OR=0,4$) [94].

Проведенный недавно мета-анализ 10 исследований с участием 2542 пациентов с БП и 3192 контрольных лиц никаких значимых ассоциаций между полиморфизмом *rs6280* и БП не обнаружил ($p=0,33$) [308].

Известно, что дрожательные формы БП схожи с эссенциальным тремором как клинически, так и патогенетически. Исходя из этого, проводились исследования по поиску ассоциаций данного локуса с тремором при БП и ЭТ, однако достоверных различий при этом также не выявили [312; 515]. Еще одно исследование не выявило ассоциации между данным полиморфным маркером и развитием импульсивно-компульсивного расстройства у пациентов с БП - малазийцев [186]. Несмотря на значительный интерес изучения полиморфного локуса *rs6280* гена *DRD3* в отношении БП, исследований, посвященных его влиянию на развитие нейропсихологических нарушений при данном заболевании, ранее не проводилось.

Ген рецептора D4 дофамина (DRD4)

Рецептор дофамина D4, трансмембранный G-белок, относится к семейству D2-подобных рецепторов. Однако, в отличие от D2 и D3 рецепторов, расположен только на постсинаптических мембранах [184]. Он экспрессируется в отделах мозга, ответственных за регуляцию памяти, эмоций и когнитивной деятельности – лимбической системе, гиппокампе, затылочной и височной долях и др. [466]. Ряд работ свидетельствует о том, что мыши-нокауты по гену *DRD4* характеризуются повышенной тревожностью [53], снижением исследовательской активности [181] и повышенной чувствительностью к этанолу, кокаину и метамфетамину [315].

Ген рецептора дофамина D4 расположен на хромосоме 11 (11p15.5) [132; 484]. Известны несколько его VNTR-локусов, также идентифицировано более 250 полиморфных локусов - замен и многочисленных вставок и делеций [по данным <http://www.snpper.chip.org>].

Один из наиболее широко известных VNTR-локусов представляет собой участок с повторяющейся последовательностью в 48 нуклеотидов с числом повторов от 2 до 11 копий, расположенный в 3 экзоне (*VNTR 48bp*). Каждый повтор кодирует полипептид в 16 аминокислотных остатков в третьей внутриклеточной петле белка рецептора D4, изменяя его чувствительность [132]. Считается, что этот регион отвечает за взаимодействие с G-белками и влияет на внутриклеточный уровень цАМФ, что модифицирует экспрессию гена рецептора дофамина *DRD4* [331]. В литературе принято описание «коротких» (6 и меньше повторов) и «длинных» (7 и более повторов) аллелей.

Было продемонстрировано, что различная связывающая способность рецептора зависит от числа повторов в локусе *VNTR 48bp* гена *DRD4*: *DRD4*10R* имеет в 2-3 раза большую способность связываться с аденилатциклазой, чем *DRD4*2R*; *DRD4*7R* связывается с этим ферментом в

2-3 раза больше, чем *DRD4*2R* или *DRD4*4R* [213]. Носители хотя бы одного аллеля с числом повторов 7 и больше («длинные» аллели) более сексуально расторможены [374; 375] и чаще подвержены алкогольной и наркотической зависимостям [195; 483], СДВГ [313], нарушениям импульсного контроля [140; 471].

В нескольких мета-анализах продемонстрирована убедительная роль связи полиморфного варианта *VNTR 48bp* с развитием целого спектра нейropsychиатрических заболеваний: шизофрении, биполярного расстройства, ОКР и СДВГ [287; 449]. Показано его влияние на формирование некоторых черт темперамента (экстраверсия, поиск новизны и др.) [98; 425].

Ген *DRD4* во многих исследованиях рассматривался как ген-кандидат развития БП. В исследовании на выборке китайских пациентов полиморфный вариант *VNTR 48bp* не продемонстрировал ассоциацию с БП, хотя у контрольных лиц обнаружена высокая частота аллелей **4R* (72,4%), **2R* (21,4%) и **7R* (3,8%) [276]. В другом исследовании на выборке индусов была обнаружена значительно более высокая частота аллелей с шестью и более повторами в группе пациентов с БП ($p=0,039$) [96]. Также было проведено еще несколько исследований для проверки ассоциации маркера *VNTR 48bp* с развитием заболевания, но результаты были непоследовательны: аллель **3R* оказался преобладающим, но никакой ассоциации обнаружено не было [399].

Второй хорошо известный полиморфный локус представляет собой дубликацию участка 120 п.н. в промоторном регионе (5'-UTR) гена *DRD4* (*DRD4 120bp*) (1,24 кб от иницирующего кодона) и содержит сайты связывания нескольких транскрипционных факторов [466], что обуславливает его влияние на экспрессию гена [85; 202; 213]. Этот локус может содержать одну или две [466], очень редко три [510] и четыре копии 120-и нуклеотидного фрагмента [85], число которых влияет на уровень экспрессии гена. В экспериментах на клеточных линиях было отмечено

уменьшение экспрессии гена в ряду: 1повтор>2повтора>4повтора в этом локусе [85; 213].

Результаты исследований локуса *DRD4 120bp* свидетельствуют об ассоциации генотипа *DRD4*S/S* с повышенным поиском новизны [91], с развитием СДВГ [85; 108] и зависимостью от ПАВ [328; 380]. В то же время, существуют и противоположные данные [213; 351; 513].

В исследовании, проводимом в двух популяциях Индии, из всех дофаминергических генов, проанализированных в данной работе, наблюдаемая ассоциация локуса *VNTR 120bp* гена *DRD4*, - самая значительная. Аллель *120bpWT* оказывал протективный эффект, в то время как гетерозиготный генотип *120bpdup/120bpWT* являлся фактором риска для развития БП [399]. В связи с отсутствием других сообщений об ассоциации этого маркера с заболеванием, невозможно произвести никаких сравнений. Согласно другому исследованию в индийской популяции, по данным 340 пациентов с БП и 344 здоровых лиц, связь полиморфного локуса *DRD4 120bp* с развитием БП обнаружена [226].

В этом же промоторном регионе, известном своим влиянием на транскрипционную активность гена, находится еще один распространенный полиморфный вариант – однонуклеотидная замена *rs747302 (616C>T)*. Он оказывает влияние на его экспрессию: аллель *DRD4*C* приводит к потере AP-2-сайта связывания и репрессирует транскрипцию гена [105]. Позже исследования показали, однако, что для этого полиморфного варианта не найдено статистически значимой взаимосвязи с уровнями экспрессии мРНК [485].

Показано влияние полиморфизма *rs747302* на развитие шизофрении [72], формирование черт личности [72; 79; 190], развитие СДВГ (в сочетании с двумя *VNTR* в 3 экзоне и в промоторном регионе) [105]. Исследований, посвященных поиску ассоциаций данного полиморфного варианта с развитием БП, нами не найдено.

Ген фермента моноаминоксидазы типа В (МАО-В)

Фермент моноаминоксидаз (МАО) относится к классу митохондриальных флавин-содержащих ферментов и контролирует внутриклеточное окислительно-восстановительное состояние в нейронах головного мозга и других клетках. Существует два изофермента - МАО-А и МАО-В. Эти две изоформы отличаются структурой, своими субстратами, распределением в организме и ролью в регуляции поведения [110]. Распад дофамина катализируется обеими изоформами, но в организме человека это происходит благодаря МАО-В [216]. Нарушения в метаболизме моноаминов и увеличение концентрации аммиака и других метаболитов может привести к снижению активности МАО, что увеличит содержание свободных радикалов [194]. Это, в свою очередь, приводит к повреждению нейронов и глии в ЦНС. Таким образом, нарушение активности МАО может привести к прогрессированию нейродегенеративных заболеваний, таких как БП и деменция [237; 480].

Ген *МАО-В* расположен на X-хромосоме (Xp11.23) [255], содержит 15 экзонов и кодирует белок, состоящий из 520 аминокислот [392]. Полиморфный вариант *rs1799836* представляет собой однонуклеотидную замену А/Г в интроне 13 [528]. Известно, что аллель *rs1799836*G* связан с более низкой активностью фермента [264]. Показано, что полиморфизм ассоциирован с риском развития аутизма [229], СДВГ [494] и шизофрении у китайских [100] и испанских женщин [92].

В литературе найдено немалое количество работ, посвященных поиску ассоциаций данного полиморфного варианта с БП. Установлена значимая ассоциация аллеля *rs1799836*A* с риском развития заболевания у китайцев [288; 371; 410; 447; 486; 503], японцев [225], индийцев [370], жителей Сингапура [323], американцев [217; 224], европейцев [62; 376]. В мета-анализе 14 известных исследований показано, что полиморфный

вариант *rs1799836* увеличивает риск возникновения БП (для аллеля *rs1799836*A*: OR=1,58, p=0,02) [214]. Еще одно недавнее исследование в китайской популяции показало, что гаплотип *rs4680*G/G* и *rs1799836*A/A* связан с повышенным риском развития БП [377].

Ген фермента тирозингидроксилазы (ТН)

Тирозингидроксилаза (ТН) является ферментом, ограничивающим скорость биосинтеза дофамина из фенилаланина, а именно - катализирует гидроксилирование тирозина в L-ДОФА [322]. Также ТН участвует в синтезе других катехоламинов (норадреналина и адреналина), поэтому играет важную роль в физиологии нейроэндокринной системы в целом, и дофаминергических нейронов – в частности.

Ген *ТН* расположен на 11-й хромосоме (11p15.5) [294,295] и содержит 14 экзонов, охватывая около 8,5 кб [451]. Существует четыре разные изоформы ТН, образуемых в результате альтернативного сплайсинга [47; 256; 286,451], при этом 1 тип имеет самую высокую активность, что указывает на ингибирующее влияние вставленных последовательностей [330].

Ген содержит ряд полиморфных локусов, в том числе – микросателлитный локус *HUMTHO1*, содержащий (ТСАТ)*n*-повторы (с количеством повторов от 5 до 11) в интроне 1. Считается, что этот полиморфный локус гена *ТН* может выполнять роль регуляторного элемента в экспрессии гена [50]. Albanese и соавт. (2001) показали, что аллельные варианты полиморфного локуса (ТСАТ)*n*-повторов обладают количественным эффектом снижения экспрессии гена *ТН*. Кроме того, данный микросателлитный полиморфизм может нарушать альтернативный сплайсинг гена, поскольку нуклеотидная последовательность гена, определяющая альтернативный сплайсинг, находится рядом с данным полиморфным локусом [451].

Доказана ассоциация между мутациями в гене *TH*, уменьшающими активность фермента, с аутосомно-рецессивной формой леводопа-зависимой дистонии (синдром Сегавы) [402]. В исследовании [64] была установлена ассоциация определенных полиморфных вариантов этого локуса с шизофренией. Не обнаружено ассоциации данного полиморфизма с биполярным расстройством по данным мета-анализа [464].

Исследований, изучающих взаимосвязь гена *TH* с риском развития БП, немного. У пациентов с БП установлено снижение экспрессии гена *TH* в дофаминергических нейронах черной субстанции мозга [218]. Известны случаи заболевания с аутосомно-рецессивной формой БП, обусловленные мутациями в гене *TH* [209;403]. Ранее при анализе числа тетра nukлеотидных повторов (TCAT)_n в гене *TH*, проведенном в нашей лаборатории на значительно меньших по количеству выборках больных и контроля, была показана ассоциация генотипа *TH**6/*8 данного гена с акинетико-ригидной формой БП ($p=0,007$; OR=4,75) [15].

Ген фермента катехол-орто-метилтрансферазы (COMT)

Катехол-орто-метилтрансфераза катализирует первую стадию метаболической деградации катехоламинов (дофамина, адреналина и норадреналина) путем переноса метильной группы с S-аденозилметионина на гидроксильную группу моноаминов [297]. Фермент экспрессируется во многих отделах мозга, преимущественно в префронтальной коре, где COMT контролирует инактивацию около 60% дофамина [192]. Мыши-нокауты по гену *COMT* имели в три раза большую концентрацию дофамина в передней коре и характеризовались повышенной агрессивностью [121].

Ген *COMT* (22q11) кодирует две изоформы белка [234], существующие в двух вариантах - с высокой и низкой активностью. Эти варианты детерминированы однонуклеотидным полиморфизмом *1947G>A* (Genbank Accession Z26491) в 4 экзоне гена (*rs4680*). Уровень активности COMT

определяется генотипом человека: генотип *1947*A/A (108Met/Met)*, в литературе обозначаемый как *COMT*L/L* - вариант с низкой активностью, *1947*G/G (108Val/Val, COMT*H/H)* – с высокой активностью фермента (в 4 раза выше) [314]. Известно, что при высокой активности COMT дофаминергические нейроны менее активны, а его низкая активность, напротив, ассоциирована с активацией дофаминергических нейронов. При этом предполагается, что полиморфный вариант, ослабляющий активность фермента, может вести к повышенному метаболизму дофамина в нейромеланин, способствующий образованию цитотоксичных радикалов, обуславливающих дегенерацию нейронов. Исходя из этого, ранее было сделано предположение, что низкая активность COMT может являться фактором предрасположенности к БП [267].

Показано различие в активности гена *COMT* у мужчин и женщин – такой половой диморфизм в экспрессии гена объясняется ингибирующим влиянием половых гормонов (в частности, эстрогенов) [501;529].

Полиморфный вариант *rs4680* связан с более высоким риском суицидального поведения [147], некоторыми чертами личности (экстраверсия, поиск новизны [16], худшим ответом на некоторые антидепрессанты [65;476], развитием тардивной дискинезии [103].

Исследования в отношении связи полиморфизма с развитием болезни Паркинсона показывают противоречивые результаты. Так, в независимых исследованиях, проведенных в Японии, получены противоположные данные: Yoritaka и соавт. (1997) обнаружили положительную ассоциацию БП с гомозиготным генотипом по аллелю *COMT*G* [120], тогда как Kuniugi и соавт. (1997) выявили более высокую частоту аллеля *COMT*A* среди пациентов с БП [101]. В исследованиях, проведенных в Польше, обнаружена ассоциация БП с аллелем *COMT*G* [66]. В той же популяции с исследованием гаплотипов, сочетающих четыре ОНП (в т.ч. локуса *rs4680*) было показано, что фактором риска развития БП была высокая, а не низкая активность фермента COMT [474]. В результате ряда аналогичных

исследований, проведенных для других европейских и азиатских популяций, ассоциация заболевания с полиморфными вариантами гена *COMT* не выявлена [71; 119; 215; 223; 347; 528].

Найдены немногочисленные данные по изучению влияния полиморфных вариантов гена *COMT* на когнитивные функции. В частности, в единственной обнаруженной нами опубликованной работе [251] представлено исследование полиморфизма *1947G>A* гена *COMT* и когнитивных функций у пациентов с БП. Авторы не подтвердили прямого влияния полиморфных вариантов данного локуса на формирование таких нейропсихологических показателей, как внимание и исполнительная функция, но предположили возможность их неравнозначного взаимодействия с препаратами, применяемыми для лечения когнитивных расстройств.

1.3.2. Полиморфные маркеры генов серотонинергической системы

Центральная серотонинергическая система контролирует формирование двигательных актов, системы вознаграждения, играет роль в пищевом, половом и исследовательском поведении, определяет становление и поддержание суточных и циркадианных ритмов, осуществляет температурную регуляцию организма [93]. Повышение серотонинергической активности в коре головного мозга создает ощущение подъема настроения; недостаток серотонина, напротив, вызывает снижение настроения и депрессию. Серотонин (5-гидрокситриптамин, или 5-НТ) является одним из важнейших нейромедиаторов, регулирующих настроение, агрессивное поведение и выраженность тревожных проявлений на фоне меняющихся условий внешней среды, двигательную активность [432].

Серотонин синтезируется из триптофана путём его последовательного гидроксилирования ферментом триптофангидроксилазой (ТН), в результате

чего получается 5-гидрокситриптофан. В последующем гидрокситриптофан декарбоксилируется ферментом триптофандекарбоксилазой до образования серотонина. Серотонин является предшественником мелатонина, основного гормона эпифиза, регулирующего суточные ритмы (цикл «сон-бодрствование»). Выделяясь в синаптическую щель, серотонин частично инактивируется и частично подвергается обратному захвату в пресинаптическую терминаль. Инактивация серотонина происходит под воздействием моноаминоксидазы, в результате чего серотонин превращается в 5-гидроксииндолальдегид, который, в свою очередь, может обратимо превращаться в 5-гидрокситриптофол под действием алкогольдегидрогеназы.

Взаиморегуляторные влияния дофаминергической и серотонинергической систем осуществляется по антагонистическому принципу. Острый дефицит дофамина, вызванный нейротоксическим повреждением нигростриатных нейронов, приводит к резкой активации серотониновой системы [273]. В исследованиях на крысах показано значительное увеличение содержания стриатного серотонина и развитие так называемого серотонинового синдрома, который выражается в ригидности мышц туловища и хвоста, ретропульсии, треморе и вегетативных расстройствах [326]. На основании этих данных можно полагать, что при паркинсонизме в связи с дефицитом активности дофаминергической нигростриатной системы возникает гиперактивация серотонинергической системы, что может приводить к снижению синтеза дофамина сохранившимися нигральными нейронами.

Таким образом, исходя из вышесказанного, кандидатными для БП являются гены белков, участвующих в системе метаболизма серотонинергической системы.

Ген транспортера серотонина (5-НТТ)

Транспортер серотонина (5-НТТ) относится к семейству натрий/хлор связывающих белков. Этот белок выборочно транспортирует серотонин вместе с натрием и хлором в клетку и выводит калий из нее, осуществляя, таким образом, серотонинергическую передачу сигнала, и регулирует скорость обратного захвата серотонина в нейронах [401].

Ген переносчика серотонина (*5-НТТ* или *SLC6A4*) расположен на хромосоме 17 (q11.1-q12) [406; 491], и содержит 14 экзонов [122; 358]. Транскрипционная активность гена определяется полиморфным маркером *5-HTTLPR* промоторного региона, включающего 16 тандемных повторов длиной 20–23 п.о. [59]. По своей природе *5-HTTLPR* - инсерционно-делеционный полиморфизм. Он представлен двумя аллельными вариантами: длинным, содержащим 16 повторов (аллель **L*) и коротким, содержащим 14 повторов (аллель **S*), с делецией в 43 п.о. [59]. Присутствие аллеля **L* обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность метаболизма серотонина по сравнению с коротким аллелем **S* [284; 468]; при наличии аллеля *5-HTTLPR*S* экзогенный уровень мРНК снижен в три раза [491]. В то же время, наличие короткого аллеля **S* локуса *5-HTTLPR* связано со снижением обратного захвата серотонина, что увеличивает длительность серотонинергической активности [84; 329]. Сообщается, что **S* аллель доминирует над аллелем **L* [59], хотя существует противоположное мнение [526].

В нескольких мета-анализах подтверждена связь аллеля *5-HTTLPR*S* с различными психическими и неврологическими заболеваниями: с суицидальным поведением [67], с биполярным расстройством [67; 473; 518], с синдромом ночного апноэ [48]. Носители одной или двух копий аллеля *5-HTTLPR*S* (особенно женщины) более склонны к развитию депрессивных

расстройств [143; 260; 262; 522] и тревожности [77; 93; 424], хотя существуют и противоположные сведения [433; 527].

Исследований, изучающих связь данного полиморфизма гена транспортера серотонина и БП, гораздо меньше, и они достаточно противоречивы. Так, по данным Albani с соавт. (2009), генотип **S/S* полиморфизма *5-HTTLPR* увеличивает риск заболевания спорадической БП у итальянцев [106]. В китайской популяции обнаружена положительная взаимосвязь аллеля *5-HTTLPR*L* с развитием БП [436]. Не найдено связи между данным полиморфным вариантом и риском развития депрессии у пациентов с БП - китайцев [530] и жителей Великобритании [58], а также с риском развития самого заболевания [398]. Не найдено связи между полиморфизмом *5-HTTLPR* и риском развития леводопаиндуцированных дискинезий при БП [227], риском развития зрительных галлюцинаций, психоза и других психотических нарушений при БП [523], а также с риском развития нарушения импульсного контроля при этом заболевании [95]. Проведенный Gao L и Gao H. биаллельный мета-анализ не выявил наличия значимой связи локуса *5-HTTLPR* с развитием БП, а также с развитием депрессии при БП [475].

Другой полиморфный VNTR-локус гена *5-HTT- STin2*, - находится в сильном неравновесии по сцеплению с маркером *5-HTTLPR* [191]. Он представляет собой нуклеотидную последовательность с 9, 10, 12 повторами 17 п.о. Соответственно, существуют аллели полиморфного локуса *STin2*9*, *STin2*10* и *STin2*12* [242], причем аллель с 9 повторами встречается реже остальных и чаще объединяется с аллелем с 10 повторами в одну группу. Было отмечено отрицательное влияние полиморфизма данного локуса на уровень генной экспрессии в стволовых клетках [88; 207] и совместный с локусом *5-HTTLPR* эффект на уровень транскрипции мРНК в лимфобластах [437].

Исследования показывают, что аллель *STin2*10* ассоциирован с шизофренией [342], токсикоманией [244], табачной зависимостью [442],

суицидальным поведением [156], синдромом ночного апноэ [48]. Доказано синергическое влияние аллелей двух полиморфных локусов (*5-HTTLPR**L и *STin2**10 либо *STin2**12) на развитие суицидального поведения [435; 506] и ответ на лечение антидепрессантами [263; 324; 434; 443].

Целенаправленных исследований роли полиморфного варианта *STin2* гена *5-HTT* в развитии БП и ее клинических особенностей ранее не проводилось.

Ген рецептора 1В серотонина (HTR1B)

Семейство 14 рецепторов серотонина, обнаруженных в мозге человека, относится к группе G-связанных белков, за исключением рецепторов третьего типа (5HT₃), относящихся к белкам ионного канала.

Рецептор 1В серотонина (HTR1B) экспрессируется преимущественно в базальных ядрах, гиппокампе, ядрах шва и миндалевидного комплекса. Пресинаптические рецепторы являются ауторецепторами, осуществляющими контроль над выпуском серотонина в синаптическую щель; их активация уменьшает синтез и высвобождение серотонина, что обеспечивает механизм отрицательной обратной связи для серотонинергической нейротрансмиссии [104; 448]. Постсинаптически рецепторы являются гетерорецепторами, регулирующими высвобождение других нейромедиаторов (ацетилхолина, дофамина, глутамата) [54].

Ген *HTR1B* локализован на хромосоме 6 (6q14.1) и имеет один экзон [118]. Мыши-нокауты по этому гену показали гиперагрессию, двигательную гиперактивность, склонность к алкоголю и нарушения импульсного контроля. В то же время, у них наблюдается снижение тревожности и одновременно чрезмерная вегетативная реакция на острый стресс и нарушения сна [33; 146; 252].

Полиморфный вариант *rs6296* (*861G>C*) не приводит к изменению аминокислотной последовательности белка HTR1B, однако, возможно,

влияет на вторичную структуру мРНК [422]. Повышение транскрипции гена связано с наличием гаплотипа *HTR1B*G*G* (состоящего из маркеров *861G>C* и *-261C>G*) [372]. Известно, что аллель *861*C* связан со снижением среднего количества серотониновых рецепторов 1В на 20% [454; 519].

В литературе обнаружено много исследований, посвященных поиску ассоциаций данного локуса с развитием СДВГ [86; 431; 504, 505], суицидальным поведением [75; 277; 411; 457; 487], зависимостью от ПАВ [118; 454], в большинстве из которых найдена связь патологических фенотипов с аллелем *HTR1B*C*. Однако в целом по данному полиморфному варианту существуют довольно противоречивые выводы, что можно объяснить разнородностью по этнической принадлежности и различиями в клинических вариантах заболеваний.

Исследования связи этого полиморфного варианта с риском развития БП в мире нами не обнаружены (по данным www.pdgene.org и www.ncbi.nlm.nih.gov). В РФ найдено две работы, одна из которых проведена с использованием ДНК-чиповой технологии [3; 26]. Согласно результатам этих исследований, ассоциаций по данному полиморфному варианту гена *HTR1B* с БП не выявлено. Изучение полиморфных вариантов гена *HTR1B* при этом заболевании представляется интересным в связи с уменьшением количества рецепторов 1В у носителей аллеля *HTR1B*C*, что фенотипически проявляется картиной, противоположной общепринятым представлениям о нейропсихологических особенностях при БП (повышенная тревожность, депрессия без суицидального поведения) [166; 200; 281; 289; 395; 397].

Ген рецептора серотонина 2А (HTR2A)

Рецептор серотонина 2А (HTR2A) является G-связанным белком [165; 206]. Серотониновые рецепторы типа 2А широко распространены в ЦНС, особенно в префронтальной коре, где они модулируют и когнитивные функции, такие как рабочая память и исполнительный контроль, и

эмоциональные реакции посредством взаимодействия с миндалевидным комплексом [421; 525]. Это главный подтип рецепторов среди G-связанных белков, обладающий возбуждающим действием [507]. Было показано, что связывание серотонина с рецептором 2A препятствует синаптическому выбросу дофамина, что оказывает тем самым негативное воздействие на дофаминергические нейроны [341]. У мышей-нокауты по этому гену наблюдается снижение плотности рецепторов HTR2A на 30-40% [112], в то время как повышение экспрессии гена приводило к увеличению числа HTR2A рецепторов [203].

Ген рецептора серотонина *HTR2A* находится на хромосоме 13 (13q14-q21). Два полиморфных маркера промоторной области гена - *rs6313* (102T>C) и *rs6311* (-1438A/G) - обладают большим неравновесным сцеплением. Они не изменяют кодируемый белок и часто используются как взаимозаменяемые в исследованиях генетических связей [87]. Некоторые исследователи обнаружили значимую корреляцию между аллелем *rs6311**A и снижением экспрессии белка [383; 470], хотя другие пришли к противоположным выводам [114; 128; 210].

Установлена связь полиморфного варианта *rs6311* с синдромом хронической усталости [222], развитием тардивной дискинезии [97], синдромом ночного апноэ [48; 76], ОКР [469], но не с СДВГ [496] и депрессией [309].

В найденных нами исследованиях, включающих более 2700 пациентов с БП из Италии и США, ассоциации данного полиморфного варианта с развитием БП не найдено [232; 393; 523]. Однако в исследовании Шадриной М.И. было показано, что носительство аллеля *HTR2A**A повышает риск развития спорадической БП почти в два раза (OR=1,81: p=0,04) [26]. Также в работе Багыевой Г.Х. выявлена ассоциация между БП и этим аллелем: он встречается при БП статистически значимо чаще, чем в контроле (p=0,04) [3].

Ген рецептора серотонина 2С (HTR2C)

Рецепторы серотонина 2С широко распространены в ЦНС: в сосудистых сплетениях желудочков, гиппокампе, полосатом теле, черной субстанции. Рецепторы 2С участвуют в регуляции пищевого поведения – их активация вызывает чувство насыщения, а антидепрессанты-агонисты 2С рецепторов обладают анорексигенным действием и могут применяться при лечении ожирения [432]. Помимо этого, рецепторы серотонина 2С вовлечены в регуляцию сна, сексуального поведения, тревожных и депрессивных нарушений [268; 278; 318; 342]. Отмечено, что снижение активности HTR2C рецепторов приводит к возрастанию агрессии и снижению тревожности [241], суицидальному поведению, шизофрении [266], депрессии [320]. Мыши-нокауты по гену *HTR2C* обладают избыточной массой тела с когнитивными нарушениями, повышенной тревожностью и предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии [432].

Ген *HTR2C* расположен в области Xq24-q28 [430]. Полиморфный локус *rs6318* представляет однонуклеотидную замену A/G (68A>G) изменяет аминокислотную последовательность белка (Cys23Ser) [292]. Известно, что экспрессия гена *HTR2C* с аллелем *HTR2C*С* полиморфного варианта *rs6318* приводит к образованию белка, имеющего в 2 раза более низкую аффинность к серотонину [292].

Полиморфный вариант *rs6318* считается одним из важнейших для оценки безопасности психотропной терапии: аллель *С увеличивает риск развития поздней дискинезии [467]. В более раннем исследовании была выявлена статистически значимая ассоциация между аллелем *HTR2C*С* и лекарственно индуцированным паркинсонизмом ($p=0,008$; $\chi^2=7,1$), а также брадикинезией у мужчин, принимающих антипсихотики ($p=0,026$, $\chi^2=5,0$) [366].

В нашей лаборатории ранее проводились исследования, посвященные поиску взаимосвязи этого полиморфного варианта с различными чертами темперамента [16], а также алкоголизмом и опийной наркоманией [27]. Выявлено, что маркером повышенного риска развития опийной наркомании у русских являются аллель *HTR2C*G*. Кроме того, в других исследованиях показана ассоциация аллеля *HTR2C*C* с большой депрессией и биполярным расстройством [2; 253], суицидальным поведением [10; 391]. Результаты полногеномного сканирования свидетельствуют о функциональной значимости региона Xq25-26.1, в пределах которого локализован данный ген, для риска суицидальных попыток у лиц с униполярной депрессией [233].

Исследований по изучению взаимосвязи полиморфного варианта *rs6318* с болезнью Паркинсона нами не найдено.

Ген фермента триптофангидроксилазы (TPH1)

Триптофангидроксилаза (TPH) катализирует превращение триптофана в 5-гидрокситриптофан (5-HT), который впоследствии декарбоксилируется и превращается в серотонин. Таким образом, он является ферментом, ограничивающий скорость биосинтеза серотонина. Известны две его изоформы, TPH1 и TPH2; у человека они кодируются генами, расположенными соответственно, на хромосоме 11 и 12 [462]. Триптофангидроксилаза типа 1 экспрессируется, в основном, в периферических тканях и эпифизе, в то время как в ЦНС преобладает TPH2. В то же время, TPH1 проявляет большую аффинность к триптофану по сравнению с TPH2 [512].

Ген *TPH1* расположен на хромосоме 11 (p15.5) [139; 239]. Полиморфный вариант *rs1800532* представляет собой однонуклеотидную замену A/C в 7 интроне (*218A>C*) [349]. Аллель *rs1800532*A* ассоциирован с повышенным содержанием 5-гидроксиуксусной кислоты в спинномозговой

жидкости, что характеризует повышенную серотонинергическую активность [343].

Показано, что данный полиморфный вариант связан с агрессивным поведением [63], нарушением импульсного контроля [39]. В ряде проведенных мета-анализах подтверждено влияние полиморфного варианта *rs1800532* на развитие шизофрении [463], возникновение панического расстройства [117], суицидального поведения [107; 286], ответ на лечение антидепрессантами [89]. Исследований, посвященных поиску ассоциаций данного полиморфного локуса с развитием БП, в литературе не найдено.

Таким образом, учитывая ведущую роль серотонинергической системы в формировании психоэмоционального статуса человека в норме и при различных психических заболеваниях, а также ее известную роль в патогенезе БП, актуальным является определение роли полиморфных вариантов ее генов в развитии БП и отдельных клинических форм заболевания, в частности, нейропсихологических нарушений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Исследование проведено на базе кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук.

Нами обследовано 322 пациента с БП различных этнических групп, проживающих на территории РБ. Дополнительно проанализировано 376 образцов ДНК пациентов с БП с краткими анамнестическими данными, полученными в ходе эпидемиологического и клинико-генетического исследования [4; 12]. Критериями включения в исследование был диагноз «идиопатическая болезнь Паркинсона», установленный согласно клиническим диагностическим критериям Банка мозга общества болезни Паркинсона Великобритании (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank) [34], возраст от 18 лет и отсутствие в анамнезе терапии антидепрессантами и антихолинэстеразными препаратами.

Критерии исключения: моногенный характер заболевания (или подозрение на него), атипичный и вторичный паркинсонизм; ювенильный паркинсонизм и паркинсонизм в составе группы заболеваний «паркинсонизм-плюс»; прием специфических препаратов (антидепрессантов или противодementных) в настоящее время или более 3 месяцев в анамнезе;

сопутствующее тяжелое соматическое заболевание или состояния, мешающие оценке (например, слепота); неспособность читать, понимать и отвечать на письменные анкеты или неспособность обеспечить информированное согласие.

2.2. Клиническое исследование

В клинической части исследования были проанализированы данные 698 человек. По клиническим характеристикам все пациенты были разделены на три группы: первую группу составили лица с ригидно-дрожательной формой, вторую – с акинетико-ригидной, в третью группу вошли пациенты с акинетико-ригидно-дрожательной (смешанной) формой. Помимо этого, все пациенты были разделены на три группы в зависимости от возраста манифестации: первую группу составили лица с ранней манифестацией (до 45 лет), вторую – с возрастом манифестации от 45 до 60 лет, в третью группу вошли пациенты с возрастом манифестации старше 60 лет.

Степень тяжести заболевания была определена согласно шкале Хен-Яра в модификации Линдвалла [250; 254]. Для более точной оценки нами была использована Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), состоящая из 4 разделов и имеющая 42 признака, характеризующих психическое состояние, повседневную деятельность, двигательные функции и осложнения терапии [205]. Повседневная активность была оценена по шкале Шваба [427].

2.3. Нейропсихологическое исследование

В исследовании нейропсихологических характеристик приняли участие 322 пациента (144 мужчин и 178 женщин) в возрасте от 41 до 90 лет. Исследование было проведено с использованием следующих шкал:

Опросник депрессии Бека (для определения наличия и степени выраженности депрессивных расстройств; в клинической практике опросник используется для оценки тяжести как депрессивного синдрома в целом, так и отдельных симптомов). Общая сумма до 9 баллов свидетельствует об отсутствии депрессивных симптомов. Диапазон оценок от 10 до 15 баллов может говорить о легкой депрессии (субдепрессии), от 16 до 19 – об умеренной депрессии, от 20 до 29 — о выраженной депрессии (средней тяжести). Сумма баллов выше 30 свидетельствует о наличии тяжелой депрессии. При 24 баллах и выше необходимо специфическое лечение. Кроме того, в методике выделяются две субшкалы - когнитивно-аффективная и субшкала соматических проявлений депрессии [137].

Шкала Спилбергера (для определения уровня личностной и реактивной тревожности и уточнения, является ли нестабильность самооценки ситуативной или постоянной, то есть личностной). При интерпретации показателей используются следующие оценки тревожности: до 30 баллов - низкая, 31-44 балла - умеренная; 45 и более - высокая) [298].

Наличие когнитивных расстройств выявляли с помощью международной шкалы для тестирования когнитивных функций - MMSE (мини-тест оценки психического состояния, Mini-mental scale examination), позволяющий выявить синдром клинически выраженной деменции (при оценке ниже 16 баллов) или легкой деменции (оценка от 23 до 16 баллов) при максимальном показателе (30 баллов). Оценка 28-29 баллов соответствует обычно легким когнитивным нарушениям, а диапазон оценок от 24 до 27 баллов может свидетельствовать об умеренном когнитивном расстройстве. MMSE разработана Folstein и соавт. (1975) и является пригодным и надежным методом, который применим к относительно большой изучаемой популяции [208].

С целью оценки качества сна использовали анкету субъективной оценки качества ночного сна (позволяет исследователю после ответов больного на вопросы определить качество ночного сна). При общей сумме

выше 22 баллов следует предположить отсутствие нарушений сна. Диапазон оценки от 19 до 21 балла может свидетельствовать о пограничных нарушениях сна, а ниже 19 баллов – о явных нарушениях сна [7].

2.4. Молекулярно-генетическое исследование

2.4.1. Материалы исследования

Для молекулярно-генетического исследования был создан банк ДНК, включающий образцы 698 пациентов с БП и 755 здоровых добровольцев, соответствовавших выборке больных по полу, среднему возрасту и этническому составу. Коллекция ДНК набиралась в течение нескольких лет, поэтому в исследование полиморфных локусов было включено разное количество образцов ДНК и разное количество человек в контрольных группах (таблица 2.1). Все пациенты и контрольная группа подписали добровольное информированное согласие до взятия крови и включения в исследование.

Таблица 2.1. Распределение образцов ДНК пациентов с БП и контроля по различным полиморфным вариантам.

		всего	BASHKIR	RUSSIAN	TATAR
Дофаминергическая система					
<i>DRD1 (rs4532)</i>	БП	504	91	216	246
	контроль	647	93	209	365
<i>DRD2 NcoI (rs6275)</i>	БП	684	89	220	258
	контроль	755	112	201	420
<i>DRD2 Taq1A (rs1800497)</i>	БП	611	82	192	221
	контроль	683	99	177	390
<i>DRD3 (rs6280)</i>	БП	553	90	215	246
	контроль	683	90	210	357
<i>DRD4 (VNTR 48bp)</i>	БП	625	82	197	229
	контроль	655	85	176	379
<i>DRD4 (rs747302)</i>	БП	548	68	166	227
	контроль	602	87	119	381
<i>DRD4 (VNTR 120bp)</i>	БП	614	84	193	221
	контроль	658	87	164	390
<i>MAO-B (rs1799836)</i>	БП	571	87	214	242
	контроль	656	88	191	350
<i>TH (повторы (TCAT)_n)</i>	БП	574	80	174	210

	контроль	540	88	154	298
<i>COMT (rs4680)</i>	БП	698	98	219	264
	контроль	607	125	137	314
Серотонинергическая система					
<i>5-HTT (Stin2)</i>	БП	646	91	217	251
	контроль	614	92	193	315
<i>5-HTT (5-HTTLPR)</i>	БП	485	93	141	158
	контроль	505	93	134	272
<i>HTR1B (rs6296)</i>	БП	598	84	194	235
	контроль	522	97	168	242
<i>HTR2A (rs6311)</i>	БП	577	88	203	257
	контроль	702	93	211	368
<i>HTR2C (rs6318)</i>	БП	426	79	164	192
	контроль	619	88	205	334
<i>TPH1 (rs1800532)</i>	БП	554	91	214	243
	контроль	667	93	185	368

2.4.2. Методы исследования

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы ДНК из лимфоцитов периферической венозной крови. Выделение ДНК проводили методом последовательной фенольно-хлороформной экстракции по Мэтью [300].

Выделение ДНК

Приготовление реактивов:

1. Приготовили лизирующий буфер: смешали 109,4 г сахарозы, 25 мл 0,2 М $MgCl_2$, 10 мл тритона, 10 мл Tris-HCl, pH=7,6.
2. Растворили 0,2 М $MgCl_2$ в примерно 500 мл дистиллированной воды (удельная плотность по ариометру должна быть 1,015).
3. Приготовили Tris-HCl, pH=7,6: растворили 242,2 г триса в 800 мл дистиллированной воды. Добавили примерно 120 мл конц. Hcl до pH=7,6.
3. Приготовили Soline EDTA: смешали 25 mM EDTA (pH=8) и 75 mM NaCl (25 мл 0,5 М EDTA (pH=8), 7,12 МЛ 5 М NaCl, воды до 500 мл).
4. Приготовили 0,5 М EDTA (pH=8): 186,1 г двухзамещенной соли ЭДТА*2H₂O растворили в 800 мл воды, интенсивно размешивая на магнитной мешалке. Довели pH до 8 (~20 г NaOH).

5. Приготовили 5M NaCl: растворили 292,2 г NaCl в 800 мл воды. Довели до 1 л. Простерилизовали автоклавированием.
6. Приготовили 10% SDS: 100 г SDS (sodium dodecyl sulfate) растворили в 900 мл воды, нагревая до 68°C и помешивая на магнитной мешалке. Довели объем до 1 л.
7. Приготовили протеиназу К: 100 мг сухой протеиназы К растворили в 10 мл деионизованной воды (концентрация стала 10мг/мл).
8. Приготовили забуференный фенол: перегнанный фенол растопили и довели его pH до 7,8 с помощью 1M трис-HCl pH=8.
9. Приготовили 1 M трис-HCl pH=8: 121,1 триса растворили в 800 мл воды и довели его pH до 8 ~42 мл конц соляной кислоты.

Выделение ДНК:

1. Смешали 5 мл крови с 30 мл холодного лизирующего буфера. Центрифугировать в центрифуге с охлаждением при 4000 об/ мин, при +4°C в течение 20 мин.
2. Слили супернатант, добавили к осадку 20 мл холодного лизирующего буфера, перемешали, центрифугировали при 4000 об/мин при +4°C в течение 10 мин.
3. Тщательно слили супернатант и ресуспензировали ядерный осадок в 800 мкл буфера для протеиназы К (Soline EDTA).
4. Перенесли осадок с Soline EDTA в эппендорф на 2 мл, добавили 80 мкл 10% SDS и 20 мкл протеиназы К (10 мг/мл) слегка перемешали, добавили Soline EDTA до 1 мл.
5. Инкубировали при 37°C в течение 12 часов.
6. Добавили 1000 мкл забуференного фенола (фенол-Tris-HCl, pH=7,8 меркаптоэтанол (на 50 мл фенола-Tris-HCl добавили 200 мкл меркаптоэтанола, тщательно перемешали).
7. Перемешивали в течение 10 мин до однородной массы на ротаторе.
8. Центрифугировали при 5000 об/мин в течение 10 мин.

9. Супернатант перенесли в другой эппендорф, добавили 500 мкл забуференного фенола, 500 мкл хлороформа-изоамилового спирта (24 мл хлороформа: 1мл изоамилового спирта), тщательно перемешали.
10. Перемешивали в течение 10 мин до однородной массы (на ротаторе).
11. Центрифугировали при 5000 об/мин в течение 10 мин.
12. Супернатант перенесли в другой эппендорф, добавили 1000 мкл хлороформа-изоамилового спирта.
13. Перемешали в течение 5 мин до однородной массы на ротаторе.
14. Центрифугировали при 3000 об/мин в течение 3 мин.
15. Супернатант перенесли в коническую колбу (на 50 мл), добавили 2-3 мл охлажденного 96% этанола. Перемешивали до образования «медузы» ДНК.
16. Осторожно слили спирт, оставив «медузу» в колбе.
17. Промыли осадок 2 мл 70% спирта для удаления солей.
18. Промыли «медузу» ДНК 96% спиртом 1-2 раза, перенесли в эппендорф.
19. Высушили ДНК (при комнатной температуре) и растворили в деионизованной воде или буфере TE.

Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции синтеза ДНК.

Полимеразная цепная реакция синтеза ДНК

Аmplификацию изучаемых локусов проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на амплификаторе «Терцик» производства компании «ДНК-технология» (г. Москва).

Перечень исследованных локусов, последовательности специфичных олигонуклеотидных праймеров, размеры амплифицируемых фрагментов представлены в табл. 1 приложения.

Аmplификация для большинства локусов была выполнена в 15 мкл общего объема смеси, содержащей следующие обязательные компоненты: 25 mM Tris-HCl, pH 8.4, 50 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 250 мкМ каждого dNTP, по 10 пмоль каждого из праймеров, 10-20 нг тотальной ДНК и 0,05 единицы Taq ДНК-полимеразы *Termus aquaticus* (производства фирмы «Силекс», г. Москва).

В случае необходимости для некоторых локусов с целью оптимизации в состав смеси для ПЦР вводился вспомогательный реагент – диметилсульфоксид. Для амплификации локуса *VNTR 48bp* гена *DRD4* использовался набор реагентов GenePak™ PCR Core, представляющий лиофилизированные сухие смеси, содержащие 1 единицу ингибированной для «горячего старта» Taq ДНК полимеразы, 200 мкМ dNTP, 2,5 мМ хлорида магния и оптимизированную буферную систему. Условия амплификации представлены в табл. 2 приложения.

Рестрикционный анализ

Для определения нуклеотидных замен проводили гидролиз амплифицированных фрагментов соответствующей эндонуклеазой рестрикции. Данные о рестрикционных локусах, названия эндонуклеаз рестрикции и длины продуктов расщепления представлены в таблице 1 приложения.

Продукты ПЦР подвергали обработке эндонуклеазами рестрикции *MspI*, *NheI* (производства фирмы Fermentas, Helicon, Россия), *HindII*, *HinfI*, *BspI9I*, *AvaII*, *BstACI* (производства фирмы Sibenzyme, Россия) при температуре 37°C, а эндонуклеазой *TaqI* (производства фирмы Sibenzyme, Россия) при температуре 65°C в течение 16 часов в соответствии с рекомендациями фирм-производителей.

Метод электрофореза

Разделение фрагментов ДНК размером менее 500 п.о. после амплификации и рестрикции проводили при помощи электрофореза в 7% полиакриламидном геле (ПААГ) (исходное соотношение акриламида и метиленбисакриламида — 29:1). В качестве маркера молекулярного веса использовали Puc19/MspI. Электрофорез проводили в 1xTBE буфере (0,089 М

трис-НС1; 0,089 М борная кислота; 0,002 М ЭДТА, рН=8,0) при напряжении 300В. Перед нанесением на гель пробы смешивали в соотношении 5:1 с краской, содержащей 0,25% бромфенолового синего, 0,25% ксиленцианола и 15% фикола. Разделение фрагментов размером более 500 п.о. проводили в 2% агарозном геле. В качестве маркера молекулярного веса использовали 2-Log Ladder (0,1 – 10,0 кб) (New England Biolabs, США). После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете. Документирование результатов электрофореза проводили с использованием видеосистемы «Geldokulant» (Франция).

Результаты электрофоретического разделения амплифицированных фрагментов исследованных ДНК-локусов показаны на рисунке 1-11 приложения.

*Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной
детекцией (FLASH/RTAS)*

Идентификацию генотипов полиморфных вариантов *rs4532* гена *DRD1*, *rs6280* гена *DRD3*, *rs1799836* гена *MAO-B*, *rs6296* гена *HTR1B* и *rs1800532* гена *TPH1* проводили методом детекции флуоресценции «по конечной точке» с помощью встроенных средств программного обеспечения (FLASH/RTAS) на амплификаторе «CFX» (Bio-Rad, США).

Все реактивы (кроме *Taq*-полимеразы) перед использованием полностью разморозили при комнатной температуре. После размораживания тщательно перемешали содержимое пробирок, встряхнув пробирки на вортексе в течение нескольких секунд или же перевернув 10 раз, стряхнули содержимое пробирок на дно на центрифуге. Подготовили реакционную смесь на необходимое количество проб из расчета, что для ПЦР анализа одного образца необходимо количество всех компонентов следующее:

Деионизованная вода 6,8 мкл

Смесь для ПЦР *DRD1-rs4532* 2,0 мкл

Taq-полимераза 0,2 мкл

Суммарный объем (без ДНК) 9 мкл

Внесли ДНК (1,0 мкл) в лунки плашки или в пробирки с учетом отрицательных контролей. Тщательно закрыли плашку сверху самоклеящейся оптически прозрачной пленкой и разровняли. Запустили программное обеспечение Bio-Rad iQ5 и провели ПЦР в соответствии с программой, измерение сигнала флуоресценции проводили на втором этапе реакции. Последовательности праймеров и флуоресцентно меченных зондов приведены в табл. 3 приложения. После прохождения ПЦР в разделе Data Analysis выбрали Analyze Well... и отметили лунки для анализа. Провели или анализ кривых флуоресценции по отдельным лункам в окне PCR Quant раздела Data Analysis, или анализ распределения облаков генотипов в окне Allelic Disc. Типичная картина анализа проведенной амплификации исследуемых полиморфных локусов на примере программного обеспечения SDS Applied Biosystems показаны на рисунке 12 приложения.

2.5. Статистический анализ полученных результатов

Статистическая обработка клинических данных произведена с помощью профессионального пакета программ Statistica 7.0 с использованием непараметрических методов (определение U-коэффициента Манна-Уитни (p_U) и коэффициент Спирмена (R_s)).

При сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля, а также у пациентов с различными клиническими характеристиками применялся критерий χ^2 . Для таблиц сопряженности 2×2 применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Если же число наблюдений было невелико и частота хотя бы в одной ячейке таблицы была меньше или равно 5, применялся двусторонний вариант точного критерия

Фишера (<http://www.biometrika.tomsk.ru>). Дополнительно для множественных сравнений (когда три раза отдельно по каждому гену сравнивается группа с наличием определенного генотипа с группой, куда входят два оставшихся генотипа) вводили поправку Бонферрони В случае статистически значимых различий силу ассоциаций оценивали в значениях показателя соотношения шансов (Odds Ratio, OR), $OR > 1$ рассматривали как положительную ассоциацию с аллелем или генотипом (фактор повышенного риска) и $OR < 1$ – как отрицательную ассоциацию (фактор пониженного риска) [426].

Ассоциацию ОНП с болезнью анализировали при помощи пакета программ PLINK 1.07 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/index.shtml>) [369]. Для мета-анализа результатов по трем выборкам русских, татар и башкир использовали программу WinPepi v.11.32 (по данным <http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>) [52]. Для вычисления среднего значения OR и уровня значимости рассматривали модели с фиксированным (метод Мантеля-Хензеля) и случайным (метод Дерсимоняна-Лэйрда) эффектами. В моделях с фиксированным эффектом предполагается, что истинный эффект генетического фактора одинаков во всех трех включенных в мета-анализ исследованиях (выборках трех основных этнических принадлежностей – башкир, русских и татар). В моделях случайных эффектов принимают, что в различных выборках могут проявляться разные эффекты генетического фактора, и такие модели применяются при выраженной гетерогенности выборок между собой.

Для оценки статистической гетерогенности различных выборок использовали Q-критерий Кохрена, при этом статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,1$. Уровень гетерогенности определяли при помощи статистического критерия I^2 , означающего долю изменчивости, обусловленной неоднородностью выборок [246]. При значении I^2 менее 30% гетерогенность оценивали как низкую, при I^2 в пределах 30–50 % – как умеренную, а при $I^2 > 50\%$ - как гетерогенную.

Поиск сочетаний аллелей/генотипов, ассоциированных с БП, осуществлялся в программе APSampler 3.6.1. Программа и её описание представлены на сайте <https://code.google.com/p/apsampler>, основной алгоритм описан в статье Фаворова А.В. с соавт. [206].

Для выявления ассоциации между клинико-нейропсихологическими характеристиками и генотипами (аллелями) статистическая обработка данных была проведена с использованием однофакторного (ANOVA) дисперсионного анализа с введением поправки Бонферрони для множественных сравнений (пакет прикладных программ «SPSS v.13.0»).

Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня значимости, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, где p – уровень значимости критерия.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Общая клиническая характеристика пациентов с болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан

В клиническую часть исследования вошли данные 698 человек (308 мужчин (44,13%) и 390 женщин (55,87%)) с клиническим диагнозом «идиопатическая болезнь Паркинсона», принадлежащих разным этническим группам (башкиры, русские, татары и другие), проживающих в Республике Башкортостан.

Распределение по этническому составу было следующим: 273 татар, 230 русских, 100 башкир, 17 украинцев, 16 чувашей, 16 марийцев, 9 белорусов, по 3 представителя мордвинского и немецкого этносов, по 2 - удмуртского и латышского этносов, по 1 – осетинского и финского, а также 25 метисов от межэтнических браков (рисунок 3.1.1).

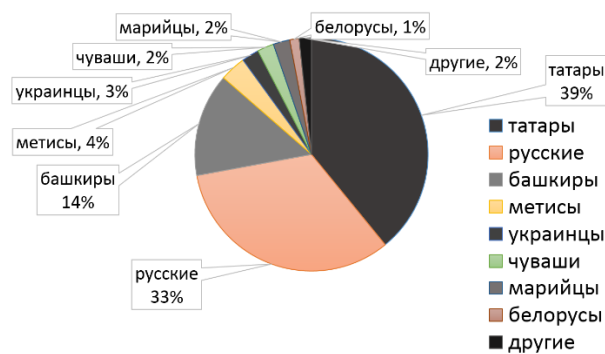


Рисунок 3.1.1. Распределение пациентов с БП по этническому составу.

Распределение по половому составу было следующим: 308 мужчин (44,13%) и 390 женщин (55,87%).

Средний возраст пациентов с БП составил $66,8 \pm 4,82$ лет (от 38 до 92 лет). Средний возраст мужчин - $67,41 \pm 3,5$ лет, женщин - $66,12 \pm 4,02$ лет. При разделении пациентов в зависимости от этнической принадлежности средний

возраст у башкир составил $66,2 \pm 3,04$ лет, у русских – $67,45 \pm 3,15$ лет и у татар – $68,1 \pm 2,91$ лет ($p > 0,05$).

Средний возраст манифестации БП составил $58,41 \pm 4,47$ года (от 36 до 77 лет). При разделении пациентов с БП в зависимости от пола дебют заболевания у мужчин наблюдался в $58,85 \pm 4,09$ года, у женщин – в $58,07 \pm 5,11$ лет, при этом различия не достигали уровня статистически значимой достоверности ($p > 0,05$). При разделении пациентов в зависимости от этнической принадлежности средний возраст манифестации у башкир составил $57,24 \pm 1,30$ год, у русских – $57,57 \pm 1,26$ лет, у татар – $59,23 \pm 0,98$ лет ($p > 0,05$).

Согласно нашим данным, в объединенной по полу и этносу выборке наблюдается статистически значимое более высокое значение частоты встречаемости поздней манифестации БП по сравнению с дебютом заболевания от 45 до 60 лет (49,85% и 38,54%, соответственно) ($p = 0,047$) и по сравнению с группой пациентов с ранней манифестацией ($p < 0,0001$) (рисунок 3.1.2, таблица 3.1.1).

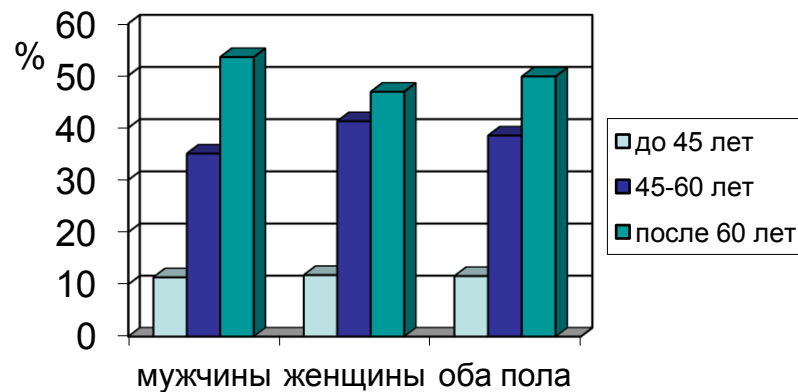


Рисунок 3.1.2. Распределение пациентов с БП в зависимости от возраста манифестации заболевания.

При сравнении частот встречаемости раннего и позднего дебюта заболевания, а также возраста манифестации от 45 до 60 лет между группами мужчин и женщин статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1. Распределение пациентов с БП в зависимости от возраста манифестации заболевания среди мужчин и женщин.

Возраст манифестации	Мужчины, N=308 (n, %)	Женщины, N=390 (n, %)	p	Оба пола, N=698 (n, %)
до 45 лет	35 (11,36)	46 (11,80)	0,856	81 (11,61)
45 – 60 лет	108 (35,07)	161 (41,28)	0,073	269 (38,54)
после 60 лет	165 (53,57)	183 (46,92)	0,142	348 (49,85)

Примечание: N – общее количество пациентов; n – количество пациентов данной выборки; p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$.

При разделении по полу среди мужчин наблюдается аналогичное статистически значимое более высокое значение частоты встречаемости более позднего дебюта заболевания (после 60 лет) по сравнению с возрастом манифестации от 45 до 60 лет (53,57% и 35,07%, соответственно) ($p=0,034$), а также возрастом манифестации до 45 лет ($p < 0,0001$). У пациентов женского пола также отмечается более высокая частота позднего дебюта заболевания по сравнению с группой пациентов с возрастом манифестации от 45 до 60 лет (46,92% и 41,28%, соответственно) ($p > 0,05$) и по сравнению с группой больных с дебютом БП до 45 лет ($p < 0,0001$) (рисунок 3.1.2).

При разделении пациентов на группы в зависимости от этнической принадлежности выявлено, что у башкир чаще отмечается более поздний возраст манифестации (старше 60 лет), чуть реже – возраст манифестации от 45 до 60 лет без статистически значимых различий ($p > 0,05$). Аналогичные изменения обнаружены нами и в группе русских пациентов ($p > 0,05$). В группе пациентов татарской этнической принадлежности различия между частотами встречаемости позднего дебюта заболевания (53,85%) и возраста манифестации от 45 до 60 лет (36,26%) достигают уровня статистической значимости ($p=0,026$). В группах пациентов всех трех этносов статистически значимо реже отмечается ранняя манифестация: у башкир - в 11,0% случаев, у русских – в 13,48% случаев, у татар – в 9,89% случаев (рисунок 3.1.3, таблица 3.1.2).

Сравнительный анализ частот встречаемости позднего и раннего дебюта заболевания, а также возраста манифестации от 45 до 60 лет между

исследованными этническими группами статистически значимых различий не выявил ($p>0,05$) (таблица 3.1.2).

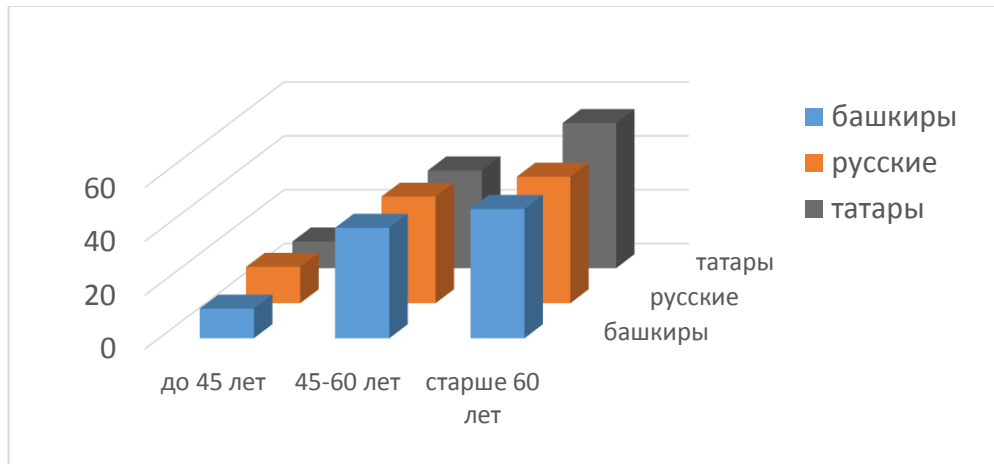


Рисунок 3.1.3. Распределение пациентов с БП в зависимости от возраста манифестации заболевания среди башкир, русских и татар.

Таблица 3.1.2. Распределение пациентов с БП в зависимости от возраста манифестации заболевания среди башкир, русских и татар.

Возраст манифестации	Башкиры, N=100 (n, %)	Русские, N=230 (n, %)	Татары, N=273 (n, %)
до 45 лет	11(11,0)	31 (13,48)	27 (9,89)
45-60 лет	41 (41,0)	91(39,57)	99 (36,26)
старше 60 лет	48 (48,0)	108(46,95)	147 (53,85)

Примечание: N – общее количество пациентов; n – количество пациентов данной выборки; p – уровень значимости; * - значения $p<0,05$.

Средняя продолжительность заболевания от момента появления первых признаков до настоящего осмотра в период 2009-2010 гг. составляет $6,15\pm 2,55$ лет в общей выборке, для мужчин - $7,04\pm 1,63$ лет и $5,47\pm 1,78$ лет для женщин. Статистически значимых различий между полами не выявлено ($p>0,05$).

Среди начальных симптомов пациенты чаще всего отмечали тремор пальцев правой руки по типу счета монет – в 251 (35,96%) случае, реже – тремор левой руки (в 161, или 23,07%, случаев). В целом, дебют заболевания с тремора покоя отметили у себя 458 пациентов (65,62%), что статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов, отметивших начальными признаками гипокинезию и мышечную ригидность ($p=0,003$). Также отмечается статистически значимая более высокая частота манифестации БП

с правосторонних симптомов (тремора покоя или ригидности и гипокинезии) по сравнению с частотой дебюта заболевания с преимущественно левосторонней заинтересованностью (61,89% и 34,69%, соответственно) (таблица 3.1.3). Наши данные согласовываются с данными отечественной и зарубежной литературы [363].

Таблица 3.1.3. Симптомы дебюта заболевания у пациентов с БП (N=698).

Симптомы		Пациенты (n, %)			
правосторонний гемитип	рука	тремор покоя	251 (35,96)	384 (55,01)	432 (61,89)
		гипокинезия	133 (19,05)		
	нога	тремор покоя	35 (5,01)	48 (6,88)	
		гипокинезия	13 (1,87)		
левосторонний гемитип	рука	тремор покоя	161 (23,07)	230 (32,95)	244 (34,96)
		гипокинезия	69 (9,88)		
	нога	тремор покоя	11 (1,58)	14 (2,01)	
		гипокинезия	3 (0,43)		
другие симптомы		нарушение речи	17 (2,44)	22 (3,15)	
		нарушение походки	5 (0,71)		

Примечание: N – общее количество пациентов; n – количество пациентов данной выборки; p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$.

Распределение пациентов по форме заболевания в обобщенной по полу и этносу выборке выявило преобладание ригидно-дрожательной формы – она отмечается у 422 пациентов (60,46%). Значительно реже выявляются смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма (в 24,64% случаев) и акинетико-ригидная форма (14,9%), при этом различия достигают уровня статистической значимости ($p=0,002$) (рисунок 3.1.4, таблица 3.1.4).

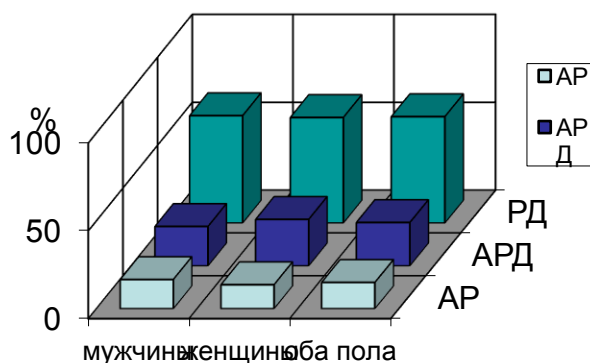


Рисунок 3.1.4. Распределение пациентов с БП в зависимости от клинической формы заболевания среди мужчин и женщин.

При сравнении частот встречаемости отдельных клинических форм между группами мужчин и женщин статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.1.4).

Таблица 3.1.4. Распределение пациентов с БП в зависимости от клинической формы заболевания среди мужчин и женщин.

Форма заболевания	Мужчины, N=308 (n, %)	Женщины, N=390 (n, %)	p	Оба пола N=698 (n, %)
ригидно-дрожательная	188 (61,04)	234 (60,0)	0,91	422* (60,46)
акинетико-ригидно-дрожательная	69 (22,4)	103 (26,41)	0,44	172 (24,64)
акинетико-ригидная	51 (16,56)	53 (13,59)	0,44	104 (14,9)

Примечание: N – общее количество пациентов; n – количество пациентов данной выборки; p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$.

При разделении выборки в зависимости от пола и у мужчин, и у женщин также отмечается преобладание ригидно-дрожательной формы над другими формами – 188 (61,04%) и 234 (60,0%), соответственно. Остальные клинические формы встречались с одинаковой частотой у мужчин и у женщин: смешанная – у 69 мужчин (22,4%) и 103 женщин (26,41%), акинетико-ригидная - 51 мужчина (16,56%) и 53 женщины (13,59%) (таблица 3.1.4).

При разделении пациентов на группы в зависимости от их этнической принадлежности отмечено, что у башкир преобладающей клинической формой является ригидно-дрожательная форма (44,0%), немного реже – акинетико-ригидно-дрожательная (40,0%) без статистически значимых различий ($p > 0,05$). Аналогичные изменения выявлены также в группе русских пациентов и пациентов татарской этнической принадлежности, однако различия между частотами встречаемости ригидно-дрожательной и смешанной формами достигают уровня статистической значимости ($p = 0,008$ и $p = 0,02$, соответственно). Статистически значимо реже в группах пациентов всех трех этносов отмечается акинетико-ригидная форма по сравнению с ригидно-дрожательной и акинетико-ригидно-дрожательной формами: у

башкир в 16,0% случаев, у русских – в 11,3% случаев, у татар – в 17,22% случаев (рисунок 3.1.5, таблица 3.1.5).

При сравнении исследованных этнических групп между собой выявлено статистически значимое более высокое значение частоты встречаемости ригидно-дрожательной формы у русских пациентов по сравнению с башкирами ($p=0,043$), а также более низкая частота встречаемости акинетико-ригидной и смешанной форм (полученные показатели не достигают уровня статистической значимости) (рисунок 3.1.5).

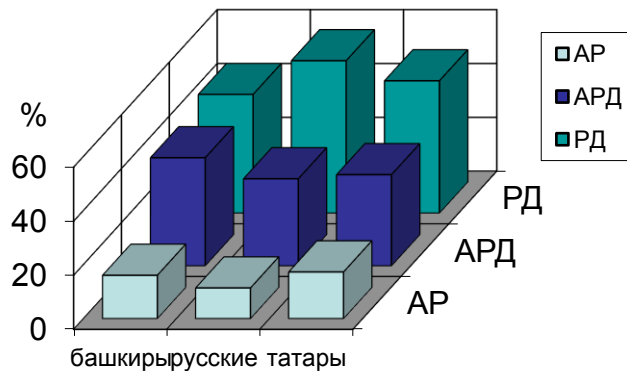


Рисунок 3.1.5. Распределение пациентов с БП в зависимости от клинической формы заболевания среди башкир, русских и татар.

Таблица 3.1.5. Распределение пациентов с БП в зависимости от клинической формы заболевания среди башкир, русских и татар.

Форма заболевания	Башкиры, N=100 (n, %)	Русские, N=230 (n, %)	Татары, N=273 (n, %)
ригидно-дрожательная	44 (44,0)	130 (56,52)	134 (49,08)
акинетико-ригидно-дрожательная	40 (40,0)	74 (32,18)	92 (33,7)
акинетико-ригидная	16 (16,0)	26 (11,3)	47 (17,22)

Примечание: N – общее количество пациентов; n – количество пациентов данной выборки; p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$.

Средняя оценка степени тяжести по шкале Хен-Яра среди пациентов в обобщенной по полу и этносу выборке составила 3,13 баллов. При более детальном рассмотрении I (1-1,5) степень тяжести по шкале Хен-Яра выявлена у 10 (1,43%) пациентов, II (2-2,5) степень тяжести - у 193 (27,65%) пациентов, III (3) степень тяжести - у 280 (40,12%), IV (4) степень тяжести - у 167 (23,93%), V (5) степень тяжести - у 48 (6,87%) пациентов (рисунок 3.1.6). При этом отмечаемая более высокая частота встречаемости III степени тяжести является статистически значимой ($p=0,045$).

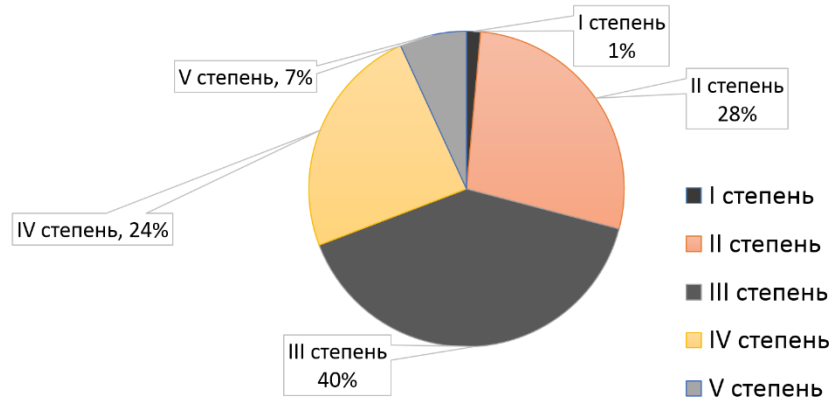


Рисунок 3.1.6. Распределение пациентов с БП по степени тяжести заболевания в обобщенной по полу выборке.

При разделении пациентов на группы в зависимости от половой принадлежности статистически значимых различий между группами мужчин и женщин не выявлено ($p > 0,05$) (рисунок 3.1.7, таблица 3.1.6).

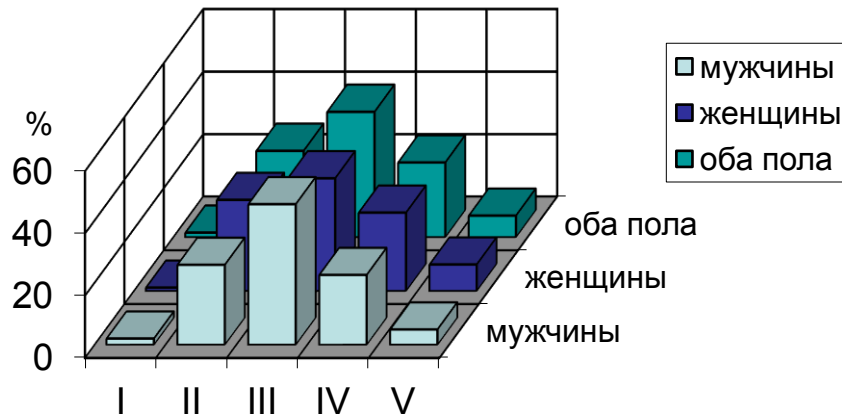


Рисунок 3.1.7. Распределение пациентов с БП в зависимости от степени тяжести заболевания среди мужчин и у женщин.

Таблица 3.1.6. Распределение пациентов с БП в зависимости от степени тяжести заболевания среди мужчин и женщин.

Степень тяжести	Мужчины, N=308 (n, %)	Женщины, N=390 (n, %)	p	Оба пола, N=698 (n, %)
I (1-1,5)	6 (1,95)	4 (1,03)	0,894	10 (1,43)
II (2-2,5)	79 (25,65)	114 (29,23)	0,765	193 (27,65)
III (3)	139 (45,13)	141 (36,15)	0,064	280 (40,12)
IV (4)	69 (22,4)	98 (25,13)	0,644	167 (23,93)
V (5)	15 (4,87)	33 (8,46)	0,722	48 (6,87)

Примечание: N – общее количество пациентов; n – количество пациентов данной выборки; p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$.

В группе мужчин средняя оценка степени тяжести по шкале Хен-Яра составила 3,03 баллов, у женщин – 3,12 баллов ($p = 0,363$). При этом у мужчин

I (1-1,5) степень тяжести по шкале Хен-Яра выявлена у 6 (1,95%) пациентов, II (2-2,5) степень тяжести - у 79 (25,65%) пациентов, III (3) степень тяжести - у 139 (45,13%), IV (4) степень тяжести - у 69 (22,4%), V (5) степень тяжести - у 15 (4,87%) (таблица 3.1.6).

В группе пациентов женского пола I (1-1,5) степень тяжести по шкале Хен-Яра выявлена у 4 (1,03%) пациентов, II (2-2,5) степень тяжести - у 114 (29,23%) пациентов, III (3) степень тяжести - у 141 (36,15%), IV (4) степень тяжести - у 98 (25,13%), V (5) степень тяжести - у 33 (8,46%) (таблица 3.1.6).

Таким образом, проведенный нами анализ показал статистически значимые более высокие значения частот встречаемости III степени тяжести у мужчин (45,14%) и у женщин (35,96%) по сравнению с I, II, а также IV и V степенями тяжести по шкале Хен-Яра (рисунок 3.1.7).

При разделении пациентов на группы в зависимости от этнической принадлежности выявлено, что у башкир наблюдается приблизительно равное распределение между степенями тяжести по Хен-Яру с незначительным преобладанием частоты встречаемости II степени тяжести (33,0%) без статистически значимых различий ($p > 0,05$). В группе русских пациентов отмечается статистически значимо более высокая частота встречаемости III степени тяжести по сравнению с II и IV степенью ($p = 0,034$). У пациентов татарской этнической принадлежности преобладающей также является III степень тяжести (34,07%), однако без статистически значимой достоверности по сравнению со II и IV степенями тяжести по шкале Хен-Яра (рисунок 3.1.8, таблица 3.1.7).

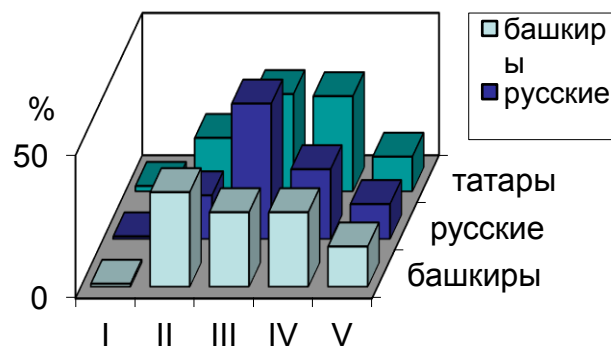


Рисунок 3.1.8. Распределение пациентов с БП зависимости от степени тяжести заболевания среди башкир, русских и татар.

Таблица 3.1.7. Распределение пациентов с БП в зависимости от степени тяжести заболевания среди башкир, русских и татар.

Степень тяжести	Башкиры, N=100 (n, %)	Русские, N=230 (n, %)	Татары, N=273 (n, %)
I (1-1,5)	1 (1,0)	2 (0,87)	5 (1,83)
II (2-2,5)	33 (33,0)	35 (15,22)	51 (18,68)
III (3)	26 (26,0)	109 (47,39)*	93 (34,07)
IV (4)	26 (26,0)	56 (24,35)	91 (33,33)
V (5)	14 (14,0)	28 (12,17)	33 (12,09)

Примечание: N – общее количество пациентов; n – количество пациентов данной выборки.

Сравнительный анализ частот встречаемости I-V степеней тяжести по шкале Хен-Яра между исследованными этническими группами показал, что III степень тяжести статистически значимо чаще встречается у русских пациентов по сравнению с пациентами башкирской и татарской этнической принадлежности ($p=0,009$ и $p=0,044$, соответственно) (рисунок 3.1.8).

При разделении пациентов по степени тяжести по шкале Хен-Яра, а также в зависимости от формы заболевания и сравнении полученных таким образом групп между собой выявлено, что в группе пациентов со II и III степенью тяжести отмечаются статистически значимо более высокие частоты встречаемости ригидно-дрожательной формы (77,2% и 62,86%, соответственно) по сравнению с акинетико-ригидной (15,03% и 14,29%, соответственно) и смешанной (7,77% и 22,86%, соответственно) формами ($p<0,01$). В то же время в группе пациентов с IV и V степенью тяжести по шкале Хен-Яра статистически значимо чаще встречалась смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма (53,28% и 70,83%, соответственно) по сравнению с остальными группами ($p<0,01$). Акинетико-ригидная форма во всех группах пациентов, различающихся по степени тяжести по шкале Хен-Яра, выявлялась реже всего, однако, данные показатели не достигли статистически значимого уровня ($p>0,05$) (рисунок 3.1.9).

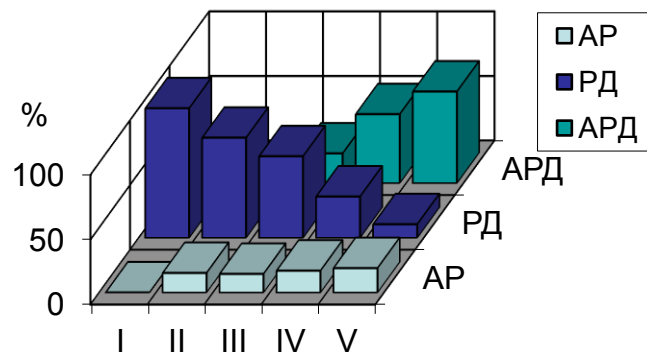


Рисунок 3.1.9. Распределение пациентов с БП в зависимости от степени тяжести и клинической формы заболевания.

При сравнении степени тяжести по шкале Хен-Яра в группах пациентов с разной длительностью заболевания выявлена статистически значимая ассоциация между данными показателями, подтверждающая, что чем дольше протекает болезнь, тем больше степень тяжести по Хен-Яру ($p < 0,0001$) (рисунок 3.1.10).

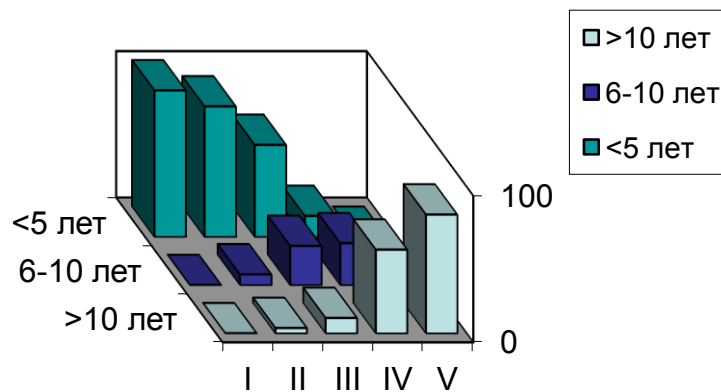


Рисунок 3.1.10. Зависимость степени тяжести БП от длительности заболевания.

Средняя продолжительность заболевания в обобщенной по полу и по этносу выборке составила $6,15 \pm 2,55$ лет. При разделении пациентов по полу выявлена более низкая длительность заболевания у женщин по сравнению с мужчинами ($5,47 \pm 1,78$ и $7,04 \pm 1,63$ лет, соответственно); различия, однако, не достигают уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Возможно, это связано с более ответственным у женщин отношением к своему здоровью и более раннему обращению к специалистам при появлении тревожащих пациента симптомов.

При разделении пациентов в зависимости от этнической принадлежности и сравнении между собой полученных таким образом групп выявлено, что у башкир средняя продолжительность заболевания чуть меньше, чем у русских и у татар ($5,26 \pm 2,87$ лет, $6,29 \pm 3,16$ лет и $6,28 \pm 3,2$ лет, соответственно), однако, различия не достигли статистически значимой достоверности ($p > 0,05$).

Средний балл по шкале повседневной активности Шваба в обобщенной по полу выборке составил $59,27 \pm$ балла, что соответствует выраженной зависимости пациента от родственников и ухаживающих лиц, а также необходимости в постоянной помощи с их стороны в половине случаев. Средний балл по шкале Шваба среди мужчин составил $58,47 \pm$ баллов, среди женщин – $59,89 \pm$ баллов ($p > 0,05$). При разделении пациентов в зависимости от этнической принадлежности средний балл по шкале Шваба составил у башкир $61,23 \pm$ баллов, у русских - $59,01 \pm$ баллов, у татар – $57,64 \pm$ баллов. Таким образом, у пациентов татар наблюдаются более низкие значения повседневной активности, что означает большую инвалидизированность по сравнению с башкирами, однако статистической значимости различия не достигли ($p > 0,05$) (таблица 3.1.8).

Средний балл по шкале UPDRS в обобщенной по полу выборке составил $78,43 \pm$ балла, что соответствует 2,5-3 баллам по шкале степени тяжести Хен-Яра. Средний балл по UPDRS среди мужчин составил $79,68 \pm$ баллов, среди женщин – $77,45 \pm$ баллов ($p > 0,05$). При разделении пациентов в зависимости от этнической принадлежности средний балл по шкале UPDRS составил $80,46 \pm$ баллов у башкир, у русских - $82,97 \pm$ баллов, у татар - $84,85 \pm$ баллов. Таким образом, у пациентов татар наблюдаются более высокие значения по шкале UPDRS, означающие более высокую степень моторных и немоторных нарушений, по сравнению с башкирами, однако статистической значимости различия не достигли ($p > 0,05$) (таблица 3.1.8).

Анализ степени повседневной активности в зависимости от длительности заболевания показал, что в общей выборке с увеличением длительности БП

Таблица 3.1.8.

Степень повседневной активности (по шкале Шваба) и степень тяжести по шкале UPDRS у пациентов с БП в зависимости от пола и этнической принадлежности.

	Общая выборка	По полу			По этносу			
		мужчины	женщины	p	башкиры	русские	татары	p
Шваба	59,27±9,9,	58,47±11,3	59,89±9,2	0,656	61,23±8,2	59,01±10,1	57,64±13,4	0,068
UPDRS	82,42±16,4	82,66±18,7	82,05±15,9	0,659	80,46±13,2	82,97±18,5	84,85±12,6	0,07

Примечание: p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$.

отмечаются более низкие значения среднего балла по шкале Шваба, означающие большую степень инвалидизированности ($p < 0,0001$). Статистически значимые различия сохраняются и при разделении пациентов с БП как по полу, так и по этнической принадлежности ($p < 0,001$) (таблица 3.1.9).

Таблица 3.1.9.

Зависимость среднего балла шкалы Шваба и шкалы UPDRS от длительности БП.

	Общая выборка	По полу		По этносу		
		мужчины	женщины	башкиры	русские	татары
Шваба						
<5 лет	67,63±8,6	67,59±11,2	67,67±10,1	70,91±11,6	66,11±8,5	65,27±7,2
6–10 лет	56,55±6,9*	58,0±7,8	55,79±9,3	55,0±9,7	64,44±9,3*	52,73±8,4
>10	50,33±9,3*	48,14±7,9	52,11±6,4	47,78±8,9	53,18±9,0	50,34±11,4
UPDRS						
<5 лет	52,26±13,6	52,91±14,2	51,75±11,3	48,55±16,8	53,24±17,3	57,11±14,3*
6–10 лет	75,76±19,3*	86,56±19,4*	69,69±21,8	55,0±15,8	65,71±18,7	88,64±21,8*
>10	82,09±21,9*	87,14±17,5*	73,25±16,7	66,25±19,4	73,36±13,5	96,6±13,4*

Примечание: p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$.

Анализ степени тяжести моторных и немоторных нарушений по Унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона UPDRS в зависимости от продолжительности заболевания показал, что с увеличением длительности БП в общей по полу и по этносу выборке отмечаются более высокие значения среднего балла по шкале UPDRS ($p < 0,0001$). Статистически значимые различия сохраняются и при разделении пациентов

с БП на группы как по полу, так и по этнической принадлежности ($p < 0,0001$) (таблица 3.1.9).

Сравнительный анализ среднего балла шкалы Шваба между группами мужчин и женщин в выборках пациентов с различной длительностью заболевания статистически значимых различий не выявил ($p > 0,05$). При аналогичном сравнении среднего балла шкалы UPDRS между группами мужчин и женщин в выборках пациентов с различной длительностью заболевания выявлено, что в группах с длительностью заболевания от 6 до 10 лет и больше 10 лет отмечаются статистически значимые более высокие средние баллы по шкале UPDRS у мужчин по сравнению с женщинами ($p = 0,009$ и $p = 0,01$) (рисунки 3.1.11 А и Б).

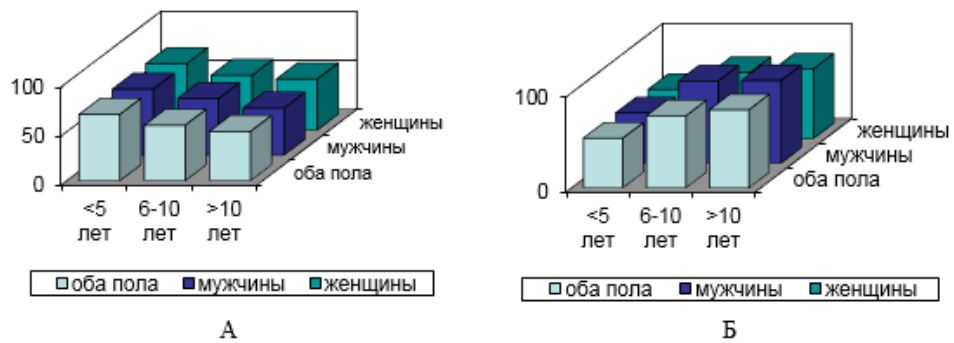


Рисунок 3.1.11. Зависимость среднего балла шкалы Шваба (А) и шкалы UPDRS (Б) от длительности БП среди мужчин и женщин.

Сравнительный анализ среднего балла шкалы повседневной активности Шваба между этнически подразделенными выборками пациентов с различной длительностью заболевания (рисунки 3.1.12 А и Б) наблюдается

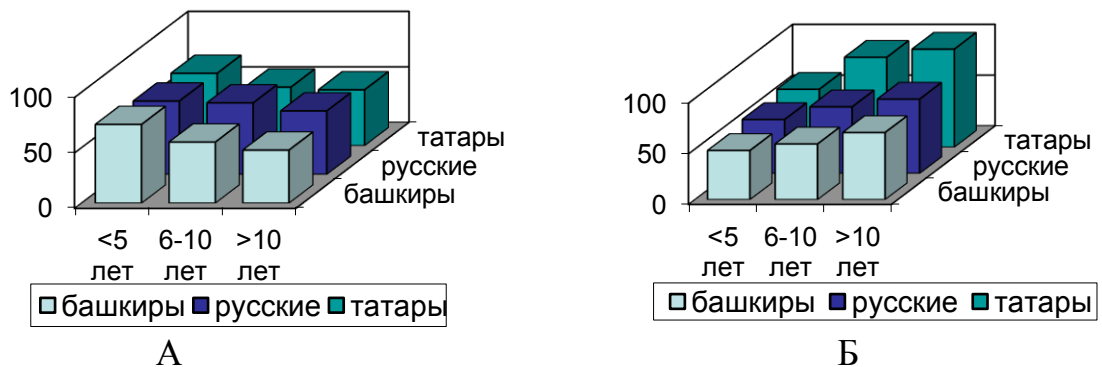


Рисунок 3.1.12. Зависимость среднего балла шкалы Шваба (А) и шкалы UPDRS (Б) от длительности БП среди башкир, русских и татар.

статистически значимое более высокое значение среднего балла в группе русских пациентов с длительностью БП от 6 до 10 лет по сравнению с башкирами ($p=0,007$) и татарами ($p=0,004$) (рисунки 3.1.12 А и Б).

При аналогичном сравнении среднего балла Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона UPDRS между этнически подразделенными группами БП во всех выборках пациентов с различной длительностью заболевания наблюдаются статистически значимые более высокие значения среднего балла UPDRS у татар по сравнению с башкирами (рисунок 3.1.12).

В ходе проведенного нами анализа с вычислением коэффициента Спирмена в обобщенной по полу и этносу выборке обнаружена статистически значимая корреляция между показателями повседневной активности по шкале Шваба и степенью двигательных нарушений по III части UPDRS ($R=-0,41$; $p<0,001$), а также уровнем повседневной активности по II части UPDRS ($R=-0,55$; $p<0,001$). Полученная достоверная взаимосвязь сохраняется и при разделении пациентов на группы в зависимости от пола ($p<0,001$) и этнической принадлежности ($p<0,001$).

Таким образом, несомненной становится гетерогенность спорадической БП на всех уровнях - от клинических проявлений до молекулярно-генетической основы. Наше исследование не носит характер масштабного эпидемиологического, однако мы можем сделать некоторые выводы, касающиеся распространения и особенностей клинических проявлений заболевания у этнических групп, встречающихся на территории РБ. Выявлено преобладание числа пациентов с БП старше 60 лет (средний возраст манифестации БП в общей выборке составляет $58,41\pm 4,47$ года). Чаще всего заболевание манифестирует с тремора покоя руки (по типу счета монет), при этом преобладает правосторонний гемитип клинических проявлений. Также у пациентов выявлена трансформация клинических форм в зависимости от длительности и стадии БП (от преобладающей на ранних стадиях ригидно-дрожательной формы до преимущественно смешанных

форм на поздних стадиях заболевания). Выявлены этнические различия: у татар отмечены статистически значимые более тяжелые двигательные нарушения (по шкале UPDRS) независимо от длительности заболевания; у русских пациентов чаще встречается более мягкая ригидно-дрожательная форма заболевания и реже – более тяжелая акинетико-ригидно-дрожательная форма. Полученные данные клинической картины заболевания у пациентов из РБ согласуются с общепринятыми представлениями о заболевании и наглядно иллюстрируются приведенным ниже клиническим примером №1.

Клинический пример №1

Пациентка М., 1952 года рождения, пенсионерка. Первые признаки заболевания появились в 2009 году после смерти мужа: в течение нескольких месяцев отмечала сниженный фон настроения, плаксивость, общую утомляемость и замедленность. Почти сразу стала отмечать скованность и дрожание первого-второго пальцев правой руки. Долгое время не обращала на это внимание и принимала успокоительные препараты (валерьянка, корвалол, глицин), считая вышеперечисленные симптомы лишь следствием перенесенного сильного стресса. Через три года замедленность и неловкость перешли с правой на левую руку, и пациентка обратилась за консультацией к неврологу в поликлинику по месту жительства, где и был установлен диагноз «Болезнь Паркинсона, ригидно-дрожательная форма, правосторонний гемитип, стадия II по Хен-Яру».

Сразу был назначен леводопасодержащий препарат (наком 250 мг) в дозе 1 таб. х 2 р/сут и агонист дофаминовых рецепторов (проноран 50 мг) в дозе 1 таб. х 3 р/сут. Эффект препаратов был значительный и пациентка длительное время не появлялась у врачей. За это время самостоятельно постепенно изменила схему приема противопаркинсонических средств, увеличивая дозу накома (как самого эффективного, со слов) и уменьшая дозу пронорана («действие его не ощущала»). В настоящий момент принимает наком 250 мг

х 5-7 р/сут, проноран 1 таб. в день. В 2013 году пациентка заметила значительное ухудшение состояния к приему следующей дозы накома - усиление скованности и дрожания левой руки, боли в мышцах руки, ежедневные болезненные судороги в икроножных мышцах и стопах с утра. В ночное время у пациентки также отмечались нарушения сна вследствие учащенного мочеиспускания (до 5-6 раз за ночь) и усиление симптомов паркинсонизма (скованность, гипокинезия), что мешало уснуть.

Неврологический статус (ON-период): Объем движений глазных яблок полный. Легкая гипомимия, лицо симметричное. Микрофония. Тремалирующий голос. Язык по средней линии. Общая гипо- и брадикинезия. Легкий гипертонус по экстрапирамидному типу (больше справа). Сухожильные рефлексy симметрично повышены, патологические не выявляются. Сила мышц 5 б в руках и ногах. Тремор покоя кистей (больше справа), нижней челюсти. Пробы с повторными движениями выполняет справа медленнее и с большим затуханием. Постурально неустойчива (проба Тевенара положительна). Затруднение инициации ходьбы. Походка шаркающая, с уменьшением длины шага. Легкий ахейрокинез обеих рук (больше справа). Координаторные пробы выполняет точно.

Диагноз: Болезнь Паркинсона, акинетико-ригидно-дрожательная (смешанная) форма, преимущественно в правых конечностях, стадия 4 по Хен-Яру, с постуральной неустойчивостью, умеренные моторные флуктуации (феномен «изнашивания дозы», утренняя акатизия), утренние дистонии стоп.

Алгоритм лечения. Была увеличена доза АДР (пронорана) до 4 таблеток в день. Это позволило уменьшить дозу леводопы – по 250 мг х 4 раза в день. На этом фоне пациентка отметила значительное уменьшение симптомов паркинсонизма к очередному приему леводопы. При этом тяжесть ночных симптомов также уменьшилась – ночью пациентка встает 1-2 раза, улучшился сон, уменьшилась ночная и утренняя акатизия. Помимо

медикаментозной терапии пациентке рекомендованы регулярные курсы массажа и ЛФК, постоянный прием витамина Е.

В настоящее время наблюдается у невролога по месту жительства и в Центре экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии.

3.2. Анализ нейропсихологических особенностей у пациентов с болезнью Паркинсона

3.2.1. Когнитивные нарушения

Согласно последним данным, когнитивный дефицит у большинства пациентов с БП возникает уже в первые пять лет заболевания и неблагоприятно влияет на качество жизни [438]. На более ранних стадиях заболевания отмечается умеренное когнитивное расстройство (mild cognitive impairment, или MCI), встречающееся у 18,9-55% пациентов с БП [394]. Когнитивные нарушения, достигающие степени деменции, чаще встречаются на развернутых стадиях заболевания. При одномоментном обследовании распространенность деменции при БП (PD-D) составляет 30%, а в течение 10 лет деменция развивается более чем у 75% пациентов с БП [316].

В исследовании нейропсихологических характеристик приняли участие 322 пациента в возрасте от 41 до 90 лет с диагнозом «Идиопатическая болезнь Паркинсона». По половому составу распределение было следующим: 144 мужчины (44,72%) и 178 женщин (55,28%). Распределение по этническому составу было следующим: 56 башкир, 99 русских, 145 татар и 22 пациента другой, относительно редкой для РБ национальности, а также метисы от межэтнических браков (рисунок 3.2.1).

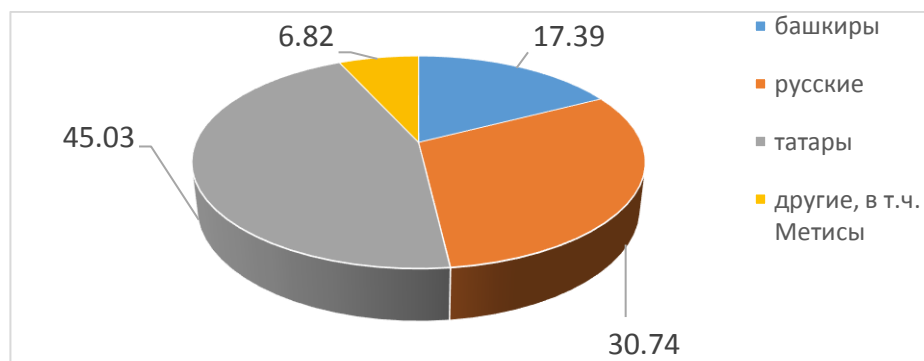


Рисунок 3.2.1. Этнический состав пациентов с БП в РБ, включенных в нейропсихологическое исследование.

Средний возраст на 2013 год в обобщенной по полу выборке составил $66,67 \pm 4,43$ лет, у мужчин - $67,39 \pm 3,56$ лет, у женщин - $66,07 \pm 4,12$ лет. Средний возраст начала заболевания составил $60,85 \pm 5,89$ года. Дебют у мужчин наблюдался в $61,44 \pm 4,09$ года, у женщин – в $59,95 \pm 5,11$ лет. Длительность БП была от 1 до 16 лет, средняя продолжительность заболевания у пациентов в общей выборке на 2013 год составила $4,09 \pm 1,81$ лет: у мужчин - $4,15 \pm 1,54$ лет и $3,95 \pm 1,89$ лет - у женщин (табл. 3.2.1). Средняя оценка степени тяжести по шкале Хен-Яра у мужчин составила 3,03 баллов, у женщин – 3,12 баллов ($p > 0,05$).

Таблица 3.2.1. Краткая клиническая характеристика пациентов с БП, включенных в нейropsychологическое исследование.

	Мужчины	Женщины	Оба пола
Количество пациентов	144 человека	178 человек	322 человека
Средний возраст	$67,39 \pm 3,56$ лет	$66,07 \pm 4,12$ лет	$66,67 \pm 4,43$
Средний возраст манифестации	$61,44 \pm 4,09$ года	$59,95 \pm 5,11$ лет	$60,85 \pm 5,89$
Средняя продолжительность заболевания	$4,15 \pm 1,54$ лет	$3,95 \pm 1,89$ лет	$4,09 \pm 1,81$ лет
Средняя степень тяжести	3,03 баллов	3,12 баллов	3,09 баллов
РД форма	88 (61,11%)	107 (60,11%)	195 (60,56%)
АР форма	24 (16,67%)	24 (13,48%)	48 (14,91%)
АРД форма	32 (22,22%)	47 (26,41%)	79 (24,53%)

Распределение по формам заболевания выявило и мужчин, и у женщин преобладание ригидно-дрожательной формы над другими формами – 88 (61,11%) и 107 (60,11%), соответственно (рисунок 3.2.2).

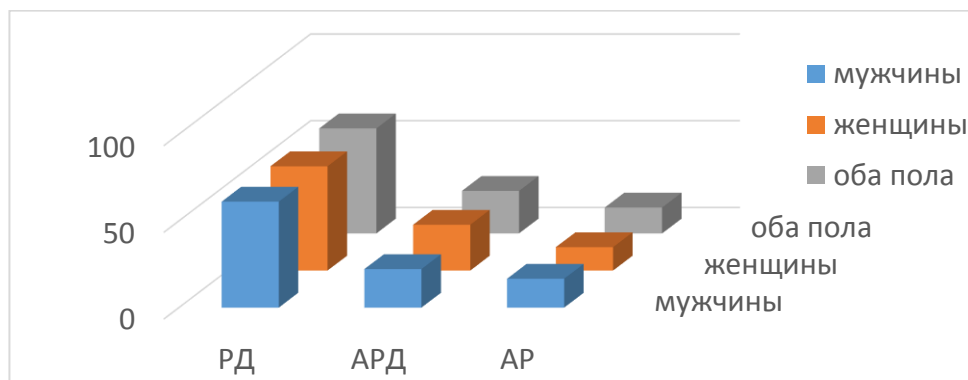


Рисунок 3.2.2. Распределение пациентов с БП, включенных в нейropsychологическое исследование, по полу и клиническим формам.

Шкала MMSE, используемая в нашем исследовании для оценки уровня когнитивных функций, позволяет выявить синдром клинически выраженной деменции, а также отграничить умеренное когнитивное расстройство (УКР) и легкие когнитивные нарушения (ЛКН) от возрастной нормы.

При оценке по шкале MMSE отклонения, включая умеренные и легкие когнитивные нарушения, выявлены у 308 (95,65%) пациентов, из которых 140 мужчин (97,22%) и 168 женщин (94,38%).

В выборке, обобщенной по полу и этносу, с равной частотой отмечаются деменция (38,82%) и умеренное когнитивное расстройство (39,13%) без статистически значимых различий ($p>0,05$). У значительно меньшего числа пациентов (17,7%) наблюдаются легкие когнитивные нарушения (рисунок 3.2.3, таблица 3.2.2).

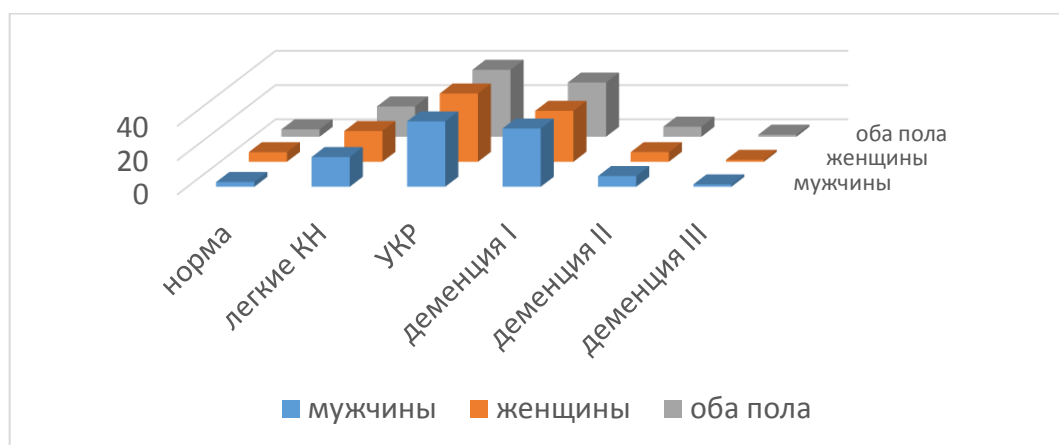


Рисунок 3.2.3. Характеристика когнитивных нарушений по шкале MMSE у пациентов с БП среди мужчин и женщин.

При разделении пациентов на группы по полу отмечено, что у мужчин чаще встречается деменция (41,67%), а у женщин – умеренное когнитивное расстройство (39,89%), однако сравнительный анализ частот встречаемости когнитивных нарушений разной степени выраженности как между группами мужчин и женщин, так и внутри самих групп статистически значимых различий не выявил ($p>0,05$) (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2. Характеристика когнитивных нарушений по шкале MMSE среди мужчин и женщин.

	Мужчины, N=144 (n, %)	Женщины, N=178 (n, %)	p	Оба пола, N=322 (n, %)
Возрастная норма	4 (2,78)	10 (5,61)		14 (4,35)
ЛКН	25 (17,36)	32 (17,98)	0,10	57 (17,7)
УКР	55 (38,19)	71 (39,89)	0,809	126 (39,13)
Деменция,	60 (41,67)	65 (36,52)		125 (38,82)
в т.ч. легкой степени	49 (34,03)	53 (29,78)	0,139	102 (31,68)
умеренной степени	9 (6,25)	10 (5,62)	0,351	19 (5,9)
выраженной степени	2 (1,39)	2 (1,12)	0,096	4 (1,24)

Примечание: N – общее количество пациентов; n – количество пациентов данной выборки; p – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты (p<0,05).

Таким образом, хотя у мужчин чуть чаще отмечается деменция по сравнению с женщинами, все же, по нашим данным, пол не оказывает существенного влияния на тяжесть когнитивных нарушений. В отечественной и зарубежной литературе по этому вопросу нет единого мнения: согласно одним авторам, взаимосвязи между этими признаками нет [5]; согласно другим, принадлежность к мужскому полу считается предиктором развития более выраженных когнитивных нарушений [21; 316; 384].

При разделении пациентов на группы в зависимости от этнической принадлежности выявлено, что в группе башкир чаще отмечается умеренное когнитивное расстройство (44,64%) по сравнению с деменцией (37,5%) (p=) и легкими когнитивными нарушениями (16,07%) (p>0,05). В группе пациентов русской этнической принадлежности частоты встречаемости деменции и УКР приблизительно равны между собой (37,37% и 36,36%, соответственно), однако они статистически значимо выше частоты встречаемости легких когнитивных расстройств (18,18%) (p>0,05). В группе пациентов татар чаще отмечается деменция преимущественно легкой степени (40,0%) по сравнению с умеренными когнитивными нарушениями (37,93%) (рисунок 3.2.4, таблица 3.2.3).

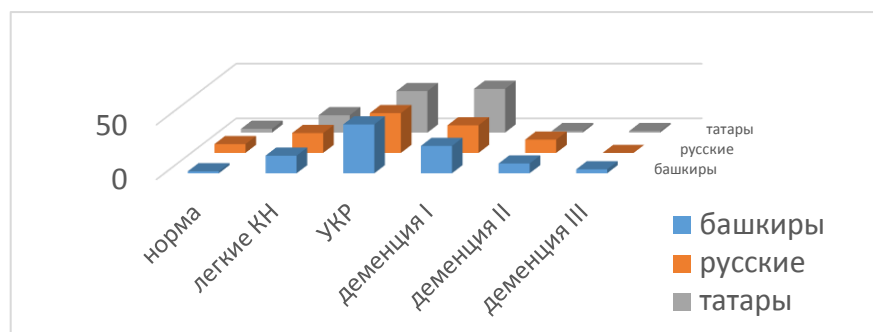


Рисунок 3.2.4. Характеристика когнитивных нарушений у пациентов с БП среди башкир, русских и татар.

Таблица 3.2.3. Характеристика когнитивных нарушений у пациентов с БП среди башкир, русских и татар.

	Башкиры, N=56 (n, %)	Русские, N=99 (n, %)	Татары, N=145 (n, %)
Возрастная норма	1 (1,79)	8 (8,08)	5 (3,45)
ЛКН	9 (16,07)	18 (18,18)	23 (15,86)
УКР	25 (44,64)	36 (36,36)	55 (37,93)
Деменция,	21 (37,5)	37 (37,37)	62 (42,76)
в т.ч. легкой степени	14 (25,0)	25 (25,25)	58 (40,0)
умеренной степени	5 (8,93)	12 (12,12)	2 (1,38)
выраженной степени	2 (3,57)	-	2 (1,38)

Примечание: N – общее количество пациентов; n – количество пациентов данной выборки; p – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ частот встречаемости когнитивных нарушений разной степени выраженности между тремя этническими группами пациентов выявил статистически значимо более высокое значение частоты встречаемости деменции преимущественно легкой степени (по шкале MMSE) у татар по сравнению с башкирами и русскими ($p > 0,05$) (таблица 3.2.3).

Детальный анализ по выполняемым пунктам шкалы MMSE показал, что, в целом, мужчины хуже справляются с заданиями (таблица 3.2.4). Средний балл по шкале MMSE у мужчин составляет $23,91 \pm 4,30$, у женщин $24,38 \pm 3,64$, однако различия не достигают статистической достоверности ($p = 0,142$). При этом выявлено, что мужчины хуже справляются с заданиями на ориентацию (в пространстве), повторение и внимание, память, называние, а также выполнение команды и чтение. Женщины, в свою очередь, дали худший результат при выполнении заданий на письмо и рисунок.

Обнаруженные различия не достигают статистически значимого уровня ($p > 0,05$) [548; 551].

Таблица 3.2.4. Распределение среднего балла шкалы MMSE по показателям у пациентов с БП среди мужчин и женщин.

Показатели шкалы MMSE	Мужчины, N=144	Женщины, N=178	p
Ориентация во времени	4,79±0,65	4,75±0,64	0,838
Ориентация в пространстве	4,70±0,50	4,78±0,52	0,326
Повторение	2,95±0,23	2,99±0,12	0,229
Внимание	3,80±1,38	3,85±1,23	0,697
Память	2,09±0,94	2,15±0,84	0,783
Называние	1,98±0,33	2,0±0,0	0,272
Повторение фразы	0,93±0,26	0,93±0,27	0,946
Выполнение команды	2,41±0,87	2,51±0,73	0,233
Чтение	0,98±0,13	1,0±0,0	0,272
Письмо	0,80±0,40	0,78±0,42	0,710
Рисунок	0,82±0,39	0,72±0,45	0,172

Примечание: N – общее количество пациентов; p – уровень статистической достоверности.

При разделении пациентов в зависимости от клинической формы в обобщенной по полу и по этносу выборке выявлено, что значения среднего балла по шкале MMSE в группах пациентов с ригидно-дрожательной, акинетико-ригидной и смешанной формами статистически значимо не различаются между собой ($p > 0,05$). При разделении выборки в зависимости от пола в группе пациентов и мужского, и женского пола статистически значимых различий в значениях среднего балла шкалы MMSE не обнаружено ($p > 0,05$) (таблица 3.2.5).

Таблица 3.2.5. Выраженность когнитивных нарушений у пациентов с БП в зависимости от клинической формы заболевания среди мужчин и женщин.

	РД (средний балл)	АР (средний балл)	АРД (средний балл)	p
	1	2	3	
оба пола	24,90±3,51	24,23±5,12	24,90±3,51	$p_{1-2} = 0,910$ $p_{1-3} = 0,858$ $p_{2-3} = 0,955$
мужчины	24,63±3,31	24,54±6,01	24,63±3,31	$p_{1-2} = 0,869$ $p_{1-3} = 0,783$ $p_{2-3} = 0,889$
женщины	25,13±3,67	23,92±4,15	22,89±2,76	$p_{1-2} = 0,843$ $p_{1-3} = 0,851$ $p_{2-3} = 0,941$

Примечание: АРД – акинетико-ригидно-дрожательная (смешанная) форма, АР – акинетико-ригидная форма, РД – ригидно-дрожательная форма, p – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты ($p < 0,05$).

И, хотя большинство зарубежных и отечественных авторов определяет наличие корреляции когнитивных нарушений с отдельными недрожательными двигательными симптомами, такими как мышечная ригидность, брадикинезия, поструральная неустойчивость и нарушения ходьбы [21; 129; 296; 317], в нашей работе мы не нашли этому подтверждения [536].

Большое влияние на степень когнитивного дефицита пациентов оказывает степень тяжести заболевания. При разделении пациентов на две группы в зависимости от стадии БП - с ранней (I-III степени тяжести по шкале Хен-Яра) и поздней стадией (IV и V степень тяжести) - отмечено, что в группе с поздними стадиями статистически значимо чаще выявляется более тяжелые когнитивные нарушения, по сравнению с группой пациентов с более ранними стадиями (рисунок 3.2.5, таблица 3.2.6).

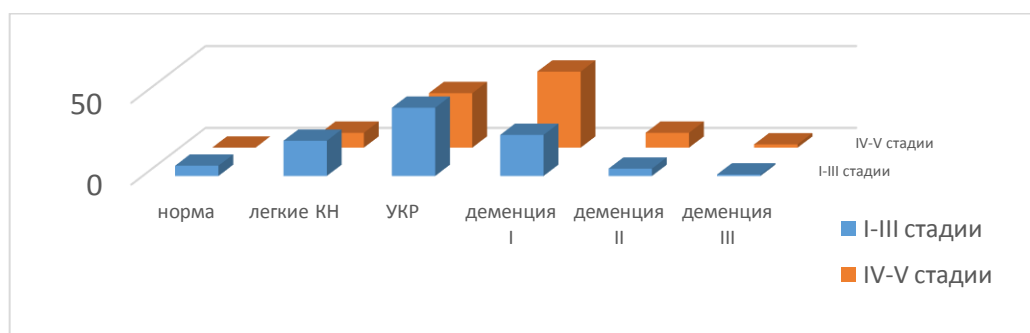


Рисунок 3.2.5. Характеристика когнитивных нарушений по шкале MMSE у пациентов с БП на ранних и поздних стадиях.

С использованием корреляционного анализа и вычислением коэффициента Спирмена в обобщенной по полу и этносу выборке нами подтверждена статистически значимая взаимосвязь между показателями шкалы MMSE и стадией по Хен-Яру (отрицательная связь высокой степени) ($p < 0,00001$), означающая, что более выраженный когнитивный дефицит чаще наблюдается на более развернутых стадиях [536]. При разделении пациентов на группы в зависимости от пола статистически значимый уровень полученных результатов сохраняется и в группе мужчин, и в группе женщин ($p < 0,0005$) (таблица 3.2.7).

Таблица 3.2.7. Выраженность когнитивных нарушений у пациентов с БП в зависимости от стадии по Хен-Яру и степени двигательных нарушений по шкале UPDRS.

	R	p
Шкала Хен-Яра		
оба пола	-0,317	0,000001*
мужчины	-0,295	0,0003*
женщины	-0,336	0,000004*
UPDRS		
оба пола	-0,136	0,190
мужчины	-0,041	0,781
женщины	-0,232	0,122

Примечание: R – коэффициент Спирмена, p – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты ($p < 0,05$).

В то же время, в нашей работе выявлено, что степень двигательных нарушений по шкале UPDRS не оказывает влияния на уровень когнитивных нарушений ($p > 0,05$). Корреляционный анализ показал наличие отрицательной связи как в общей по полу выборке, так и при разделении пациентов по полу (таблица 3.2.7).

В целом, снижение степени когнитивных функций в значительной мере связано с более худшими двигательными нарушениями, отображаемыми показателями степени тяжести по шкале Хен-Яра, что согласуется с данными литературы [316; 384]. Предполагается, что это отражает более быстро прогрессирующий фенотип клинических проявлений заболевания. Степень двигательных нарушений по Унифицированной рейтинговой шкале UPDRS, ухудшающаяся со временем и по мере прогрессирования заболевания, также должна оказывать влияние на ухудшение когнитивных нарушений [21; 316; 317]. В нашем исследовании мы не обнаружили статистически значимой взаимосвязи между данными показателями [536]; возможно, это связано с влиянием дополнительных, не учитываемых нами, факторов, таких как доза принимаемой дофаминергической терапии [537].

В литературе описано, что более серьезный когнитивный дефицит и более частое развитие деменции отмечаются при более позднем дебюте заболевания [5; 316]. Возможно, это объясняется часто присоединяющейся в более позднем возрасте сопутствующей патологии, например,

цереброваскулярных заболеваний в сочетании с деменцией сосудистого генеза. В нашем исследовании при разделении пациентов по степени выраженности когнитивных нарушений, а также в зависимости от возраста манифестации БП и сравнении полученных таким образом групп между собой, статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (рисунок 3.2.6, таблица 3.2.8) [536].



Рисунок 3.2.6. Характеристика когнитивных нарушений по шкале MMSE у пациентов с БП в зависимости от возраста манифестации заболевания.

Проведенный нами корреляционный анализ показал отсутствие достоверной взаимосвязи между когнитивными нарушениями и возрастом манифестации заболевания в обобщенной по полу и этнической принадлежности выборке ($p > 0,05$). При разделении по полу статистически значимых различий также не обнаружено (таблица 3.2.8).

Таблица 3.2.8. Зависимость когнитивных нарушений у пациентов с БП от возраста манифестации и длительности заболевания.

	R	p
Возраст манифестации		
оба пола	-0,052	0,348
мужчины	-0,008	0,926
женщины	-0,085	0,257
Длительность заболевания		
оба пола	0,018	0,821
мужчины	0,127	0,282
женщины	-0,078	0,465

Примечание: R – коэффициент Спирмена, p – уровень статистической достоверности, * – статистически достоверные результаты ($p < 0,05$).

При разделении пациентов на группы по степени когнитивных нарушений по шкале MMSE, а также в зависимости от продолжительности заболевания выявлено, что с увеличением длительности БП немного

уменьшается частота встречаемости легких когнитивных нарушений и незначительно увеличивается частота встречаемости деменции (преимущественно легкой степени) без статистически значимых различий ($p > 0,05$) (рисунок 3.2.7, таблица 3.2.8). Проведенный нами корреляционный анализ с вычислением коэффициента Спирмена достоверной взаимосвязи между длительностью заболевания и степенью когнитивных расстройств также не обнаружил ($p > 0,05$).

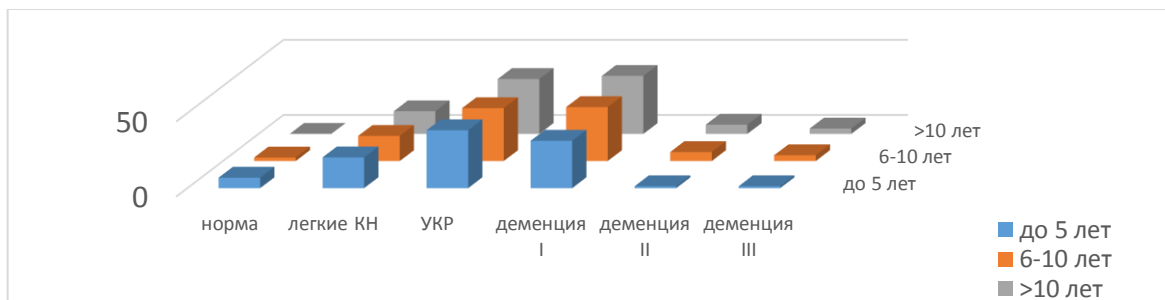


Рисунок 3.2.7. Характеристика когнитивных нарушений по шкале MMSE у пациентов с БП в зависимости от длительности заболевания.

В мировой и отечественной литературе большинство авторов отрицают связь продолжительности БП с тяжестью когнитивного дефицита [9; 285]. Однако в последнее время все больше авторов приходят к противоположному выводу и считают, что уровень познавательных процессов ухудшается с течением времени [21; 31; 317]. В нашем исследовании не найдено убедительных доказательств зависимости степени когнитивных нарушений от длительности заболевания [536]. Возможно, это связано с различными вариантами прогрессирования когнитивных нарушений с течением времени, которые мы в нашем исследовании не учитывали.

На когнитивный статус уровень как личностной, так и реактивной тревожности не оказывает влияния ($p > 0,05$). А вот с уровнем депрессивных проявлений нами обнаружена взаимосвязь сильной степени – чем тяжелее депрессия, тем меньше балл по шкалам MMSE (отрицательная связь по Спирмену сильной степени) ($p < 0,0001$) (таблица 3.2.9).

Таблица 3.2.9. Выраженность когнитивных нарушений у пациентов с БП в зависимости от тревожности и депрессии.

	R	p
Личностная тревожность		
оба пола	-0,019	0,741
мужчины	-0,020	0,817
женщины	-0,022	0,774
Реактивная тревожность		
оба пола	-0,006	0,909
мужчины	-0,108	0,198
женщины	0,075	0,318
Депрессия		
оба пола	-0,387	<0,00001*
мужчины	-0,402	<0,00001*
женщины	-0,387	<0,00001*

Примечание: R – коэффициент Спирмена, p – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты (p<0,05).

Таким образом, клиническими предикторами развития более тяжелых когнитивных нарушений у пациентов с БП являются более выраженная стадия заболевания по шкале Хен-Яра, клинически выраженная депрессия, а также нарушения ночного сна [536].

3.2.2. Расстройства ночного сна

При БП расстройства сна и бодрствования встречаются в несколько раз чаще, чем в аналогичной возрастной популяции или при других хронических заболеваниях [211]. Расстройства ночного сна, встречающиеся у пациентов с БП в 60-98% случаев, оказывают на повседневную деятельность и качество жизни пациента наиболее значимое влияние [135; 279; 509]. В большинстве случаев инсомния представляет собой нарушения структуры и фрагментарность сна (частыми пробуждениями и затруднениями повторного засыпания).

В результате обследования по шкале АОС (анкета субъективной оценки сна) все пациенты были разделены на три группы в зависимости от суммы полученных баллов: в 1-ю группу вошли пациенты без нарушений

ночного сна, 2-ю группу составили пациенты с пограничными нарушениями ночного сна, в 3-ю группу вошли пациенты, имеющие явные нарушения сна.

Средний балл анкеты АОС в объединенной по полу и по этносу выборке составляет $17,52 \pm 3,93$. При разделении по полу у мужчин средний балл составляет $17,65 \pm 3,98$, у женщин $17,42 \pm 3,90$. Различия между мужчинами и женщинами не достигают уровня статистической достоверности ($p=0,932$).

В общей выборке большинство пациентов с БП (40,99%) относятся к 1-й группе (без нарушений ночного сна), при этом 100% обследованных хотя бы в одном пункте шкалы АОС отмечают недостаточность или некачественность сна. Нарушения ночного сна различной степени выраженности, включая пограничные нарушения, зафиксированы у 190 (59,01%) пациентов [548]. Группу пациентов, имеющих явные нарушения сна, составляют 116 человек (36,03%) (рисунок 3.2.8, таблица 3.2.10).

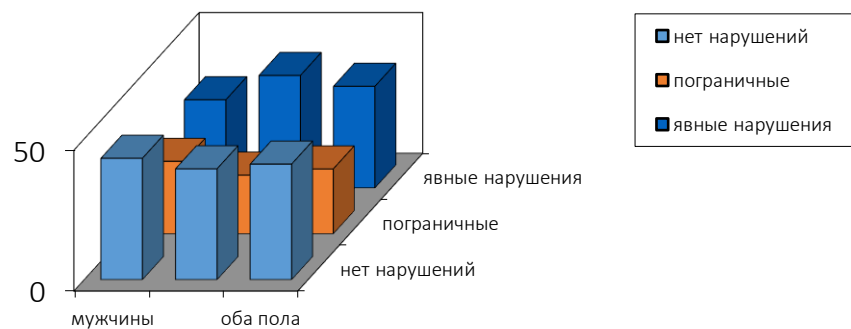


Рисунок 3.2.8. Характеристика нарушений ночного сна по шкале АОС у пациентов с БП среди мужчин и женщин.

Таблица 3.2.10. Характеристика нарушений ночного сна по шкале АОС у пациентов с БП среди мужчин и женщин.

Группы	Мужчины, N=144 (n, %)	Женщины, N=178 (n, %)	p	Оба пола, N=322 (n, %)
Нет нарушений	62 (43,06)	70 (39,32)	0,499	132 (40,99)
Пограничные нарушения	37 (25,69)	37 (20,79)	0,298	74 (22,98)
Нарушения сна	45 (31,25)	71 (39,89)	0,108	116 (36,03)

Примечание: p – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты ($p < 0,05$).

При разделении по полу выявлено, что нарушения ночного сна различной степени выраженности, включая пограничные нарушения,

зафиксированы у 82 (56,94%) мужчин и у 108 (60,67%) женщин. При этом среди мужчин преобладает группа «без нарушений сна» - 43,06% (62 человека); среди женщин большая часть (39,89% или 71 человек) относится к 3-ей группе («имеющие нарушения сна»). Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами не обнаружено ($p>0,05$) (таблица 3.2.10).

Разделение пациентов на три группы в зависимости от этнической принадлежности выявило отсутствие статистически значимых различий между частотами встречаемости нарушений ночного сна различной степени выраженности по анкете АОС ($p>0,05$) (рисунок 3.2.9, таблица 3.2.11).

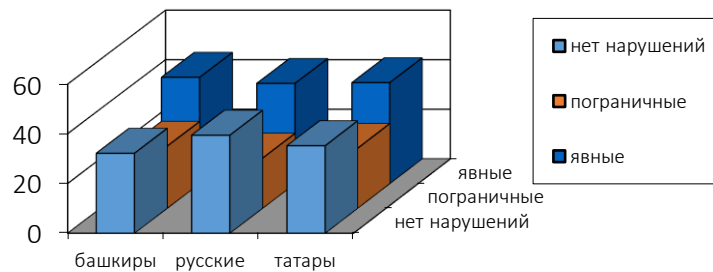


Рисунок 3.2.9. Характеристика нарушений ночного сна по шкале АОС у пациентов с БП среди башкир, русских и татар.

Таблица 3.2.11. Характеристика нарушений ночного сна по шкале АОС у пациентов с БП среди башкир, русских и татар.

Группы	Башкиры, N=56 (n, %)	Русские, N=99 (n, %)	Татары, N=145 (n, %)
Нет нарушений	18 (32,14)	39 (39,39)	51 (35,17)
Пограничные нарушения	14 (25,0)	20 (20,2)	35 (24,14)
Явные нарушения	24 (42,86)	40 (40,41)	59 (40,69)

Примечание: p – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты ($p<0,05$).

Время засыпания большинство пациентов из объединенной выборки (108 человек, 33,54%) оценило как «долгое». Продолжительность сна большая часть пациентов (179 человек, 55,59%) оценила как «среднее». Ночные пробуждения как «частые» отмечают 100 человек (31,06%). Ночные сновидения большая часть пациентов (148 человек, 45,96%) видят «временами», а вот «множественные и тревожные» сновидения отмечаются у 16,46% (53 человека). Качество сна и качество пробуждения большинство пациентов (36,96% и 56,52%, соответственно) оценило как «среднее» [548].

При разделении по полу выявлено, что мужчины чаще, чем женщины, жаловались на частые ночные пробуждения и сновидения. Основной причиной ночных пробуждений была отмечена никтурия. Женщины, в отличие от мужчин, чаще предъявляли жалобы на долгое время засыпания и меньшую продолжительность сна. В целом, согласно опроснику АОС, женщины хуже оценивали качество сна и пробуждения. Распределение среднего балла анкеты по отдельным показателям в зависимости от пола показало, что качество пробуждения у женщин достоверно ниже, чем у мужчин ($p=0,02$). По остальным признакам статистически значимых различий между полами выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 3.2.12).

Таблица 3.2.12. Распределение среднего балла по пунктам анкеты АОС у пациентов с БП среди мужчин и женщин.

Показатели АОС	Мужчины, N=144	Женщины, N=178	p
Время засыпания	3,04±1,07	2,84±1,12	0,837
Продолжительность сна	2,84±0,69	2,84±0,69	0,999
Ночные пробуждения	3,11±1,01	3,15±1,02	0,198
Сновидения	3,15±1,34	3,42±1,25	0,834
Качество сна	3,15±0,85	2,81±0,89	0,192
Качество пробуждения	3,36±0,65	2,97±0,63	0,020*

Примечание: p – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты ($p<0,05$).

Таким образом, было установлено отсутствие влияния на расстройства ночного сна гендерных различий и этнической принадлежности. В литературе недостаточно данных, чтобы сделать определенный вывод касательно зависимости качества и количества ночного сна от пола и этноса, однако согласно нашим данным, можно утверждать, что на ночной сон такие социальные факторы, как пол и этническая принадлежность не оказывают значительного влияния [536].

При разделении по клиническим формам средний балл по шкале АОС статистически значимо не различался между группами, как в общей по полу выборке, так и при сравнении мужчин и женщин между собой ($p>0,05$) (таблица 3.2.13).

Таблица 3.2.13. Выраженность расстройств ночного сна в зависимости от клинической формы у пациентов с БП в общей выборке, среди мужчин и женщин.

	РД (средний балл)	АР (средний балл)	АРД (средний балл)	р
	1	2	3	
оба пола	17,56±4,01	17,38±3,53	17,52±3,99	p ₁₋₂ = 0,771 p ₁₋₃ = 0,940 p ₂₋₃ = 0,838
мужчины	17,86±4,06	17,50±3,80	17,16±3,96	p ₁₋₂ = 0,861 p ₁₋₃ = 0,868 p ₂₋₃ = 0,972
женщины	17,31±3,97	17,25±3,31	17,77±4,04	p ₁₋₂ = 0,877 p ₁₋₃ = 0,966 p ₂₋₃ = 0,863

Примечание: АРД – акинетико-ригидно-дрожательная форма, АР – акинетико-ригидная форма, РД – ригидно-дрожательная форма, р – уровень статистической достоверности, * – статистически достоверные результаты (p<0,05).

В литературе мы не нашли работ, исследующих взаимосвязь клинических форм заболевания с расстройствами ночного сна. Однако Zhou H (2014) отмечает, что на нарушения ночного сна влияют такие клинические симптомы БП, как тремор и ригидность, но не брадикинезия [514].

Корреляционный анализ показал, что ночной сон ухудшается с увеличением степени тяжести заболевания, но только в общей по полу выборке и в группе пациентов мужского пола (p<0,03) (таблица 3.2.14).

Таблица 3.2.14. Зависимость расстройств ночного сна у пациентов с БП от стадии по Хен-Яру, длительности заболевания и степени двигательных нарушений по шкале UPDRS (III).

	R	р
Стадия по Хен-Яру		
оба пола	-0,124	0,026*
мужчины	-0,188	0,024*
женщины	-0,077	0,307
Длительность заболевания		
оба пола	-0,181	0,020*
мужчины	-0,268	0,021*
женщины	-0,096	0,364
III часть UPDRS		
оба пола	-0,300	0,0033*
мужчины	-0,337	0,019*
женщины	-0,318	0,031*

Примечание: R – коэффициент Спирмена, р – уровень статистической достоверности, * – статистически достоверные результаты (p<0,05).

Более выраженные нарушения ночного сна также отмечаются с увеличением длительности заболевания (отрицательная связь слабой степени) ($p < 0,03$). Эта взаимосвязь сохраняется также только в общей по полу выборке и среди мужчин ($p < 0,03$), но не у женщин ($p > 0,3$) (таблица 3.2.14).

Как мы выяснили, степень двигательных нарушений по III части шкалы UPDRS также оказывает влияние на расстройства ночного сна ($p < 0,02$). Корреляционный анализ показал наличие статистически значимой взаимосвязи как в общей по полу выборке, так и при разделении по полу (таблица 3.2.14).

Таким образом, на качество ночного сна значительное влияние оказывают длительность и степень тяжести заболевания, а также степень моторных нарушений [536]. Различия между полами, скорее всего, обусловлены более частыми ночными пробуждениями у мужчин вследствие никтурии по мере увеличения продолжительности заболевания. Наши данные согласуются с результатами авторов, подтверждающих, что встречаемость инсомнии возрастает по мере увеличения стадии и длительности БП, а также степени двигательных нарушений по рейтинговой шкале UPDRS [24; 514]. Существуют, однако, и противоположные мнения [261; 344].

Проведенный нами анализ показал отсутствие достоверной взаимосвязи между расстройствами сна и возрастом манифестации заболевания как в общей по полу выборке, так и при разделении по полу ($p > 0,05$). Исследований, уточняющих данный вопрос, мы не нашли [550].

В ходе проведенного нами анализа выявлено, что степень расстройств ночного сна по АОС находится в тесной взаимосвязи с когнитивными нарушениями – чем выраженнее когнитивный дефицит, тем сильнее отмечаются нарушения сна (положительная связь). Однако эта взаимосвязь отмечается лишь в общей по полу выборке ($p < 0,07$) и в группе пациентов женского пола ($p < 0,02$) (таблица 3.2.15).

Таблица 3.2.15. Зависимость расстройств сна от когнитивных нарушений у пациентов с БП в общей выборке, среди мужчин и женщин.

	R	p
оба пола	0,152	0,006*
мужчины	0,114	0,173
женщины	0,192	0,010*

Примечание: R – коэффициент Спирмена, p – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты ($p < 0,05$).

Значительное влияние на нарушения сна оказывают тревожно-депрессивные проявления. Так, уровень личностной и реактивной тревожности по шкале Спилбергера коррелирует с уровнем нарушений сна в общей выборке пациентов и в группе пациентов женского, но не мужского пола (отрицательная связь сильной степени). А вот с уровнем депрессивных проявлений нами обнаружена взаимосвязь сильной степени – чем тяжелее депрессия, тем меньше балл по шкалам АОС (отрицательная связь по Спирмену сильной степени) ($p < 0,0001$) (таблица 3.2.16).

Таблица 3.2.16. Выраженность расстройств ночного сна у пациентов с БП в зависимости от степени личностной и реактивной тревожности, и депрессии.

	R	p
Личностная тревожность		
оба пола	-0,216	0,00009*
мужчины	-0,048	0,571
женщины	-0,329	0,000007*
Реактивная тревожность		
оба пола	-0,208	0,00017*
мужчины	-0,066	0,431
женщины	-0,305	0,000035*
Депрессия		
оба пола	-0,467	<0,00001*
мужчины	-0,445	<0,00001*
женщины	-0,496	<0,00001*

Примечание: R – коэффициент Спирмена, p – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты ($p < 0,05$).

Таким образом, клиническими предикторами развития более тяжелых расстройств ночного сна у пациентов с БП являются стадия заболевания по шкале Хен-Яра и его длительность, выраженные двигательные нарушения и немоторные проявления (когнитивные расстройства, повышенная тревожность и клинически выраженная депрессия) [536].

3.2.3. Тревожно-депрессивные нарушения

Депрессия является наиболее распространенным нейропсихологическим расстройством, встречающимся при БП. По разным данным, распространенность депрессии у пациентов с БП составляет в среднем 40–50% [70; 281; 305]. Депрессия среди пациентов с БП встречается чаще, чем у лиц того же возраста и пола с другими инвалидизирующими заболеваниями или среди здоровых лиц [477].

Исследование депрессии мы проводили по шкале депрессии Бека. Большинство обследованных пациентов из общей по полу и этносу выборки - 261 человек (81,06%) - набрали по ней больше 16 баллов, что соответствует клинически выраженной депрессии. У 128 человек (39,75%) выявлена депрессия средней тяжести; на втором месте по распространенности – тяжелая депрессия (94 человека и 29,19%) (рисунок 3.2.10, таблица 3.2.17).

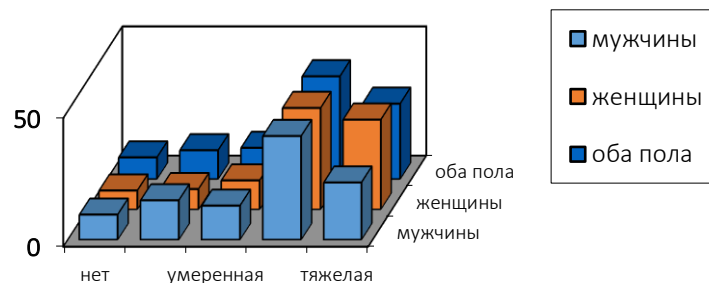


Рисунок 3.2.10. Характеристика депрессивных нарушений у пациентов с БП среди мужчин и женщин.

Таблица 3.2.17. Характеристика депрессивных нарушений у пациентов с БП среди мужчин и женщин.

	Мужчины, n=144 (N, %)	Женщины, n=178 (N, %)	Р	Общая выборка, n=322 (N, %)
Нет признаков	14 (9,72)	13 (7,30)	0,281	27 (8,39)
Субдепрессия	22 (15,28)	14 (7,87)	0,028*	36 (11,18)
Умеренная депрессия	19 (13,19)	20 (11,24)	0,357	39 (12,11)
Выраженная депрессия	58 (40,28)	70 (39,33)	0,476	128 (39,75)
Тяжелая депрессия	32 (22,22)	62 (34,83)	0,009*	94 (29,19)

Примечание: р – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты (p<0,05).

При разделении по полу обнаружено, что депрессия диагностирована у 109 (75,69%) мужчин и 152 (85,39%) женщин с БП. При этом у мужчин достоверно чаще встречается «субдепрессия» ($p=0,028$), а у женщин «тяжелая депрессия» ($p=0,009$) (рисунок 3.2.10, таблица 3.2.17). Средний показатель шкалы депрессии Бека у женщин достоверно выше, чем у мужчин - $25,29 \pm 0,66$ и $22,70 \pm 0,75$, соответственно ($p=0,005$) [535].

При разделении пациентов на группы в зависимости от этнической принадлежности выявлено, что в группе башкир чаще отмечается отсутствие клинически выраженной депрессии (33,93%) по сравнению с субдепрессией (16,07%) ($p=0,04$) и остальными нарушениями различной степени выраженности ($p>0,05$) (рисунок 3.2.11, таблица 3.2.18). В группе пациентов русской этнической принадлежности также чаще наблюдается отсутствие клинически выраженных признаков депрессии (31,31%), однако различия с другими группами не достигают статистически значимого уровня ($p>0,05$). В группе татар незначительно чаще других отмечается умеренная депрессия

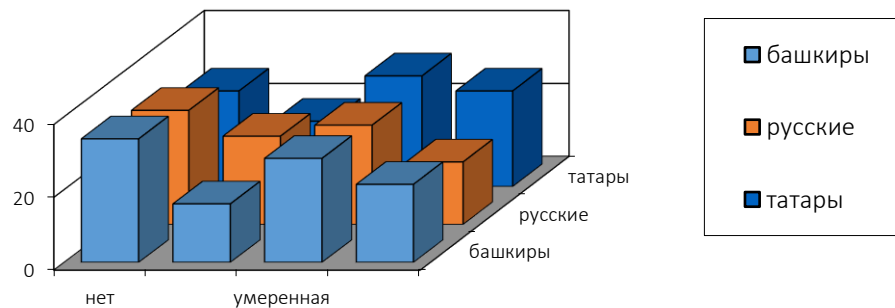


Рисунок 3.2.11. Характеристика депрессивных нарушений среди башкир, русских и татар.

Таблица 3.2.18. Характеристика депрессивных нарушений среди башкир, русских и татар.

	Башкиры, N=56 (n, %)	Русские, N=99 (n, %)	Татары, N=145 (n, %)
Нет признаков	19 (33,93)	31 (31,31)	38 (26,21)
Субдепрессия	9 (16,07)	24 (24,24)	26 (17,93)
Умеренная депрессия	16 (28,57)	27 (27,27)	44 (30,35)
Выраженная депрессия	12 (21,43)	17 (17,17)	38 (26,21)

Примечание: N – общее количество пациентов; n – количество пациентов данной выборки; p – уровень статистической достоверности, * – статистически достоверные результаты ($p<0,05$).

(30,35%), с равной частотой наблюдаются выраженная депрессия и ее отсутствие (по 26,21%); значительно реже по сравнению с остальными

депрессивными нарушениями у татар отмечается субклиническая депрессия (17,93%).

Сравнительный анализ частот встречаемости депрессивных нарушений разной степени выраженности между тремя этническими группами пациентов выявил статистически значимо более высокое значение частоты встречаемости субдепрессии (по шкале Бека), а также более низкую частоту встречаемости выраженной депрессии у русских по сравнению с башкирами и татарами ($p < 0,05$) (рисунок 3.2.11, таблица 3.2.18).

Более детальное исследование депрессивных нарушений по отдельным пунктам шкалы Бека показало, что отдельные признаки депрессии отмечают у себя более 90% пациентов с БП. Наиболее частыми были жалобы на утрату работоспособности (91,67%), общую утомляемость (88,89%) и утрату либидо (88,19%), представляющие собой пункты из когнитивно-аффективной субшкалы. Наименьшими по частоте были жалобы на суицидальные мысли (17,36%), чувство вины (23,78%) и ощущение предстоящего наказания (31,25%) из субшкалы соматических проявлений депрессии [535].

Что касается сравнения пациентов мужского и женского пола, выявлено, что женщины достоверно чаще, чем мужчины, отмечают чувство несостоятельности ($p = 0,0005$), чувство вины ($p = 0,0014$) и предстоящего наказания ($p = 0,0053$), отвращения к себе ($p = 0,012$), идеи самообвинения ($p = 0,048$), слезливость ($p = 0,0004$) и нерешительность ($p = 0,034$). По остальным пунктам шкалы достоверных различий не обнаружено ($p > 0,05$).

В целом, в нашем исследовании отмечена большая отягощенность депрессии соматическими симптомами, нежели когнитивно-аффективными [535].

Согласно общепринятому представлению, депрессия при БП чаще проявляется угнетенным настроением, ангедонией, низкой самооценкой, чувством вины перед родственниками; повышенной тревожностью и раздражительностью. Гораздо менее характерны галлюцинации, идеи самообвинения и самобичевания, а также суицидальное поведение [14; 20;

166; 281; 289; 397; 538]. В то же время существуют исследования, показывающие наименьшую долю соматических симптомов при депрессии [167], а также предполагающие, что суицидальное поведение может быть довольно распространенным явлением при БП [455].

Повышенная тревожность также является частым недвигательным симптомом при БП, наблюдающимся как в структуре депрессии, так и независимо от нее [174]. Различные проявления тревоги (такие как генерализованное тревожное расстройство, социальные фобии, обсессивно-компульсивные расстройства) отмечаются у 17–43% пациентов с БП [51; 69; 275; 388; 461].

Исследование тревожности мы проводили с использованием шкалы Спилбергера, позволяющей уточнить, являются ли выявленные тревожные нарушения постоянными и характерными для данной личности в принципе (личностная тревожность) или имеют временный характер и зависят от окружающей пациента ситуации (реактивная, или ситуативная тревожность).

Нами обнаружено, что тревожные расстройства в той или иной степени отмечены более чем у 80% всех больных (рисунки 3.2.12 и 3.2.13, таблица 3.2.19). При разделении пациентов в зависимости от пола отмечено, что реактивной тревожности (реакция пациента на наличие у него тяжелого инвалидизирующего заболевания) более подвержены женщины: высокая реактивная тревожность отмечена у 117 женщин (65,73%) и у 78 мужчин (54,17%). Различия между группами мужчин и женщин достигли статистически значимого уровня ($p=0,021$).

По показателям личностной (постоянной) тревожности также лидируют женщины: высокая тревожность характеризует большинство женщин - 85 (47,75%), в то время как у большинства мужчин (65 пациентов, 45,14%) выявлена умеренная личностная тревожность, однако статистически значимых различий между группами мужчин и женщин не обнаружено ($p>0,05$) (рисунки 3.2.12 и 3.2.13, таблица 3.2.19).

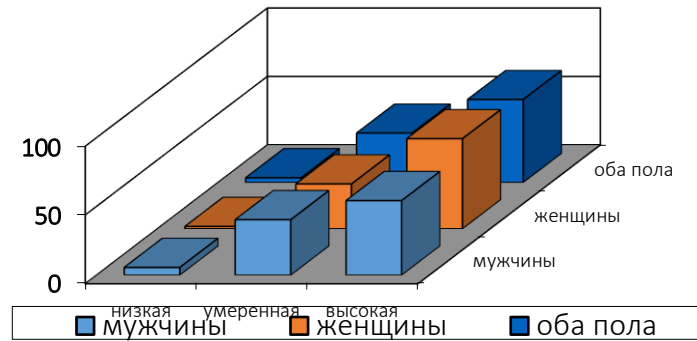


Рисунок 3.2.12. Характеристика реактивной тревожности у пациентов с БП среди мужчин и женщин.

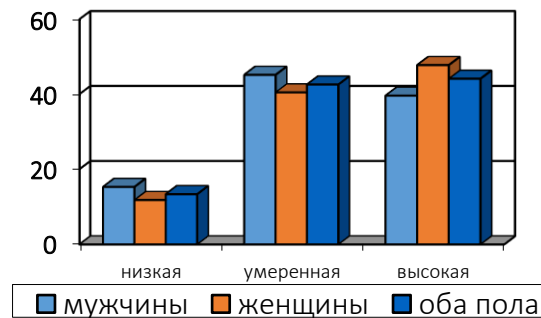


Рисунок 3.2.13. Характеристика личностной тревожности у пациентов с БП среди мужчин и женщин.

Таблица 3.2.19. Характеристика реактивной и личностной тревожности у пациентов с БП.

		Мужчины, n=144 (N, %)	Женщины, n=178 (N, %)	p	Оба пола, n=322 (N, %)
Реактивная тревожность	низкая	8 (5,56)	3 (1,69)	0,054	11 (3,42)
	умеренная	58 (40,28)	58 (32,58)	0,088	116 (36,02)
	высокая	78 (54,17)	117 (65,73)	0,021*	195 (60,56)
Личностная тревожность	низкая	22 (15,28)	21 (11,80)	0,229	43 (13,35)
	умеренная	65 (45,14)	72(40,45)	0,235	137 (42,55)
	высокая	57 (39,58)	85 (47,75)	0,072	142 (44,1)

Примечание: p – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты ($p < 0,05$).

При разделении пациентов на группы в зависимости от этнической принадлежности выявлено, что во всех трех выборках (у башкир, русских и татар) чаще отмечается высокая реактивная тревожность (62,5%, 59,6% и 61,38%, соответственно) (рис. 3.2.14, 3.2.15, табл. 3.2.20). При сравнении групп трех этносов между собой статистически значимых различий в частотах встречаемости реактивной тревожности различной степени выраженности не выявлено ($p > 0,05$).

Показатели личностной тревожности различаются в зависимости от этноса. В группе башкир наблюдается статистически значимое более высокое значение частоты встречаемости умеренной личностной тревожности (57,14%) по сравнению с высокой ($p=0,021$) и низкой ($p=0,043$). В группе пациентов русской этнической принадлежности частоты встречаемости умеренной и высокой личностной тревожности отмечаются с приблизительно равной частотой (43,43% и 37,37%, соответственно) без статистически значимых различий между собой ($p>0,05$). В группе татар наблюдается статистически значимо более высокая частота встречаемости личностной тревожности высокой степени (51,73%) по сравнению с остальными ($p=0,008$) (рисунки 3.2.14 и 3.2.15, таблица 3.2.20).

Сравнительный анализ частот встречаемости личностной тревожности разной степени выраженности между тремя этническими группами пациентов выявил статистически значимо более высокое значение частоты встречаемости умеренной личностной тревожности у башкир по сравнению с русскими ($p=0,044$) и татарами ($p=0,032$) и более высокую частоту высокой личностной тревожности у татар по сравнению с башкирами ($p=0,004$) и русскими ($p=0,0037$) (рисунки 3.2.14 и 3.2.15, таблица 3.2.20).

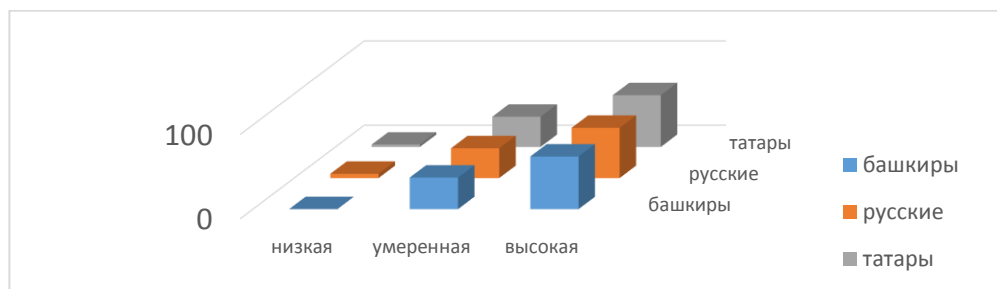


Рисунок 3.2.14. Характеристика реактивной тревожности у пациентов с БП среди башкир, русских и татар.

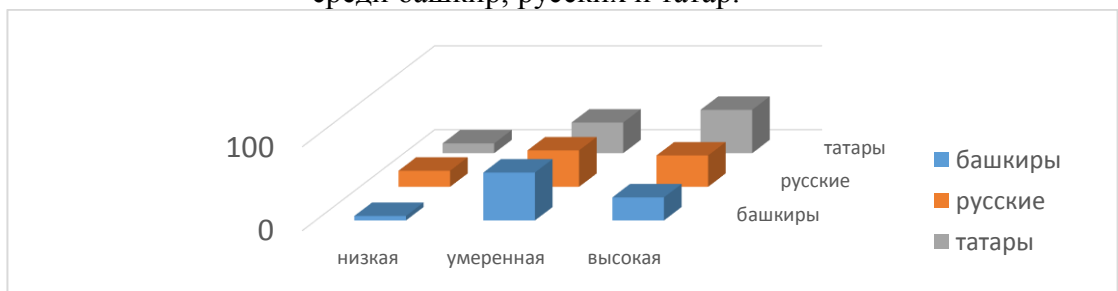


Рисунок 3.2.15. Характеристика реактивной тревожности у пациентов с БП среди башкир, русских и татар.

Таблица 3.2.20. Характеристика личностной и реактивной тревожности среди башкир, русских и татар.

		Башкиры, N=56 (n, %)	Русские, N=99 (n, %)	Татары, N=145 (n, %)
Реактивная тревожность	низкая	0	5 (5,05)	4 (2,76)
	умеренная	21 (37,5)	35 (35,35)	52 (35,86)
	высокая	35 (62,5)	59 (59,6)	89 (61,38)
Личностная тревожность	низкая	3 (5,36)	19 (19,19)	17 (11,72)
	умеренная	32 (57,14)	43 (43,43)	53 (36,55)
	высокая	21 (27,5)	37 (37,37)	75 (51,73)

Примечание: N – общее количество пациентов; n– количество пациентов данной выборки;

* - статистически достоверные результаты ($p < 0,05$).

Таким образом, восприятие пациентом тяжести заболевания и эмоциональная реакция на обнаруженное у него серьезное заболевание (реактивная или ситуативная тревожность) во многом зависит от пола, но не от этнической принадлежности. При этом на выраженность тревожности личностного характера принадлежность к женскому полу не оказывает значимого влияния. Однако выявлено, что татарская этническая принадлежность может быть фактором риска развития личности, характеризующейся повышенной тревожностью [535]. В литературе принято считать, что женский пол является фактором риска развития не только депрессии, но и повышенной тревожности [162; 417].

При разделении по клиническим формам средний балл реактивной тревожности у пациентов с акинетико-ригидной и ригидно-дрожательной формами статистически значимо выше, чем у пациентов с акинетико-ригидно-дрожательной формой ($p < 0,003$), как в общей выборке, так и в группе пациентов женского пола. Уровень личностной тревожности у пациентов с акинетико-ригидно-дрожательной формой также достоверно ниже по сравнению с остальными формами (таблица 3.2.21). Уровень депрессии при разделении по клиническим формам в общей выборке пациентов остается низким, однако средний балл статистически значимо отличается: у пациентов с акинетико-ригидно-дрожательной формой он выше, чем у пациентов с акинетико-ригидной и ригидно-дрожательной

Таблица 3.2.21. Выраженность реактивной и личностной тревожности у пациентов с БП в зависимости от клинической формы заболевания среди мужчин и у женщин.

	АРД	АР	РД	Достоверность различий
	(средний балл)	(средний балл)	(средний балл)	
	1	2	3	
Реактивная тревожность				
общая выборка	42,28	47,08	49,23	$p_{1-2} = 0,0027^*$ $p_{1-3} = 0,000022^*$ $p_{2-3} = 0,311$
мужчины	43,28	47,38	46,77	$p_{1-2} = 0,085$ $p_{1-3} = 0,173$ $p_{2-3} = 0,840$
женщины	41,60	46,79	51,24	$p_{1-2} = 0,0189^*$ $p_{1-3} = 0,000005^*$ $p_{2-3} = 0,134$
Личностная тревожность				
общая выборка	39,34	43,42	44,36	$p_{1-2} = 0,016^*$ $p_{1-3} = 0,0019^*$ $p_{2-3} = 0,647$
мужчины	39,03	44,50	42,17	$p_{1-2} = 0,038^*$ $p_{1-3} = 0,186$ $p_{2-3} = 0,398$
женщины	39,55	42,33	46,16	$p_{1-2} = 0,216$ $p_{1-3} = 0,0024^*$ $p_{2-3} = 0,203$
Депрессия				
общая выборка	28,13	23,60	22,55	$p_{1-2} = 0,00018^*$ $p_{1-3} = 0,000003^*$ $p_{2-3} = 0,493$
мужчины	28,22	23,42	20,32	$p_{1-2} = 0,005^*$ $p_{1-3} = 0,00002^*$ $p_{2-3} = 0,148$
женщины	28,06	23,79	24,38	$p_{1-2} = 0,014^*$ $p_{1-3} = 0,017^*$ $p_{2-3} = 0,784$

Примечание: АРД – акинетико-ригидно-дрожательная форма, АР – акинетико-ригидная форма, РД – ригидно-дрожательная форма, р – уровень статистической достоверности, * – статистически достоверные результаты ($p < 0,05$).

формами ($p < 0,001$). При разделении по полу эти различия сохраняются.

Повышенная личностная и реактивная тревожность, а также депрессия находятся в тесной взаимосвязи со степенью тяжести заболевания - с увеличением степени тяжести усиливается частота и тяжесть депрессии ($p < 0,0001$) и уменьшаются тревожные проявления ($p < 0,0001$). Различия, достигающие статистической достоверности, выявлены как в общей по полу выборке, так и при разделении по полу (таблица 3.2.22).

Уровень повседневной активности оказывает большое влияние на тревожно-депрессивные нарушения у пациентов с БП. В общей по полу выборке мы обнаружили статистически значимую отрицательную связь между уровнями реактивной ($p < 0,05$) и личностной тревожности ($p < 0,01$), депрессии ($p < 0,00001$) и показателями повседневной активности по шкале Шваба. При разделении по полу в группе женщин различия достоверны, а в группе мужчин уровня статистической значимости достигает только связь повседневной активности с депрессией ($p < 0,00001$) (таблица 3.2.22).

Таблица 3.2.22. Зависимость тревожности и депрессии от степени тяжести (по шкале Хен-Яра), уровня повседневной активности (по шкале Шваба), от степени двигательных нарушений (часть III UPDRS).

показатели	выборки	Шкала Хен-Яра		Шкала Шваба		III часть UPDRS	
		R	p	R	p	R	p
депрессия	общая выборка	0,306	<0,0001*	-0,414	0,000001*	0,329	0,0012*
	мужчины	0,404	<0,0001*	-0,436	0,000001*	0,361	0,012*
	женщины	0,224	0,0027*	-0,418	0,000001*	0,351	0,017*
личностная тревожность	общая выборка	-0,195	0,0004*	-0,147	0,0081*	0,265	0,0099*
	мужчины	-0,155	0,064	-0,086	0,307	0,199	0,174
	женщины	-0,230	0,002*	-0,200	0,008*	0,397	0,006*
реактивная тревожность	общая выборка	-0,266	<0,0001*	-0,119	0,0328*	0,173	0,096
	мужчины	-0,167	0,046*	-0,096	0,253	0,242	0,097
	женщины	-0,355	<0,0001*	-0,136	0,07	0,135	0,371

Примечание: R – коэффициент Спирмена, p – уровень статистической достоверности, * – статистически достоверные результаты ($p < 0,05$).

Большое влияние на эмоциональную сферу у пациентов с БП имеют также двигательные нарушения – чем тяжелее степень двигательных нарушений (по III части шкалы UPDRS), тем сильнее проявляются тревожность (реактивная и личностная) и депрессия (положительная прямая связь по Спирмену). В общей по полу выборке мы выявили статистически значимую зависимость депрессии и личностной тревожности от уровня двигательной активности ($p < 0,01$). При разделении по полу такая же связь сохранялась в группе женщин ($p < 0,02$); в группе мужчин прямая положительная связь была обнаружена только с депрессией ($p < 0,02$) (таблица 3.2.22). На рисунке 3.2.16 показано, насколько сильно различается удельная доля депрессивных нарушений различной степени выраженности в составе общей депрессии в зависимости от степени тяжести. В начале заболевания у

пациентов с БП преобладают депрессия умеренной степени выраженности и субдепрессия, в то время как частота выраженных нарушений минимальна. Ко 2-3 стадии заболевания частоты встречаемости «малых» форм депрессии и клинически выраженных выравнивается. По мере прогрессирования заболевания к 4 и 5 стадии увеличивается удельная частота выраженной и тяжелой депрессии и значительно уменьшается частота субдепрессии и депрессии умеренной степени тяжести. Таким образом, наблюдаются своеобразные «ножницы».

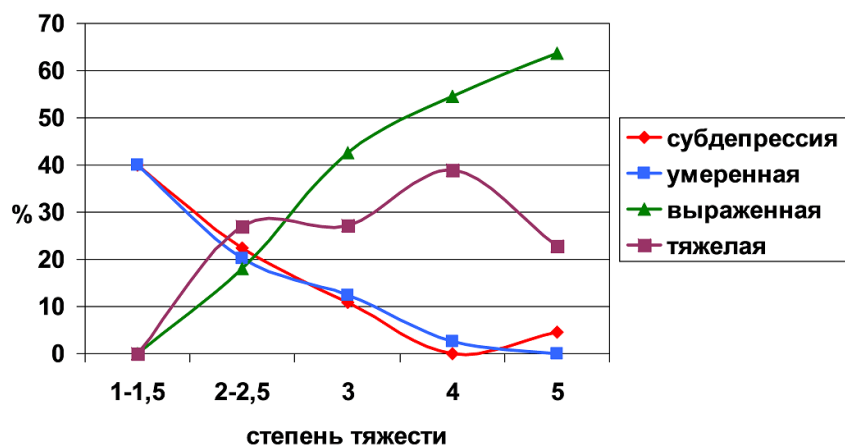


Рисунок 3.2.16. Зависимость частоты встречаемости депрессии различной степени выраженности от степени тяжести БП.

По нашим данным выявлено, что в общей по полу и этносу выборке с увеличением выраженности депрессивных проявлений отмечается статистически значимое большее значение частоты встречаемости личностной тревожности выраженной степени ($p < 0,05$). Это подтверждает и проведенный нами корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена: тревожность (реактивная и личностная) и депрессия взаимосвязаны друг с другом: с увеличением одного показателя усиливается выраженность другого ($p < 0,0001$). Статистически значимые различия сохраняются как в общей выборке, так и при разделении на группы по полу (рисунки 3.2.17 и 3.2.18, таблица 3.2.23).

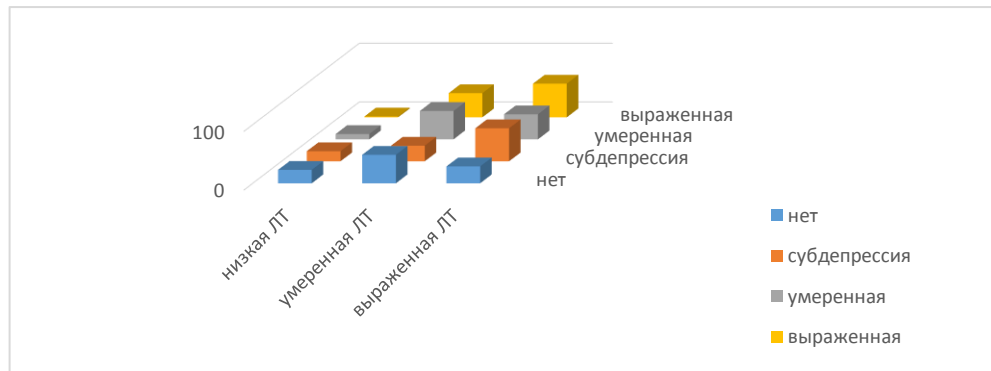


Рисунок 3.2.17. Зависимость выраженности личностной тревожности от депрессии у пациентов с БП.



Рисунок 3.2.18. Зависимость выраженности реактивной тревожности от депрессии у пациентов с БП.

Таблица 3.2.23. Зависимость реактивной и личностная тревожности от депрессии у пациентов с БП.

		R	p
личностная тревожность	оба пола	0,324	<0,0001*
	мужчины	0,316	0,0001*
	женщины	0,318	0,000015
реактивная тревожность	оба пола	0,297	<0,0001*
	мужчины	0,320	0,0001*
	женщины	0,268	0,0003

Примечание: R – коэффициент Спирмена, p – уровень статистической достоверности, * – статистически достоверные результаты ($p < 0,05$).

Проведенный нами анализ не показал наличие достоверной взаимосвязи между тревожностью и депрессией и возрастом манифестации заболевания в общей по полу выборке ($p > 0,05$). При разделении пациентов на группы в зависимости от пола выявлено, что у мужчин чем раньше дебютировало заболевание, тем тяжелее были проявления депрессии ($p < 0,005$) (отрицательная связь по Спирмену средней степени) (таблица 3.2.24).

Таблица 3.2.24. Зависимость депрессии, личностной и реактивной тревожности от возраста манифестации заболевания у пациентов с БП.

		R	p
депрессия	оба пола	-0,083	0,140
	мужчины	-0,219	0,0083*
	женщины	0,032	0,670
личностная тревожность	оба пола	-0,044	0,434
	мужчины	-0,081	0,037
	женщины	-0,007	0,924
реактивная тревожность	оба пола	0,034	0,544
	мужчины	-0,00005	0,9995
	женщины	0,067	0,378

Примечание: R – коэффициент Спирмена, p – уровень статистической достоверности, * - статистически достоверные результаты ($p < 0,05$).

Таким образом, клиническими предикторами развития более тяжелых тревожных нарушений у пациентов с БП являются женский пол, более выраженная стадия заболевания по шкале Хен-Яра, более тяжелая смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма, высокая степень двигательных нарушений (у женщин) [534].

Клиническими факторами риска развития тяжелой депрессии у пациентов с БП являются женский пол, более выраженная стадия заболевания по шкале Хен-Яра, более тяжелая смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма, ранняя манифестация (у мужчин), высокая степень двигательных нарушений и уровень повседневной активности [534].

Клинический пример №2

Пациентка В., 1942 года рождения. Анамнез заболевания: Болеет с 2001 г., когда отметила боль в левом плече и ограничение подвижности плечевого сустава. В течение года наблюдалась у терапевта с диагнозом «плечелопаточный периартрит». Потом заметила дрожание пальцев, после чего была направлена к неврологу с подозрением на болезнь Паркинсона. Был назначен АДР (проноран) в дозе 150 мг в сутки. Через три года скованность и дрожание стала отмечать в правых конечностях. Доза пронорана была

увеличена до 250 мг в сутки, добавлен наком 250 мг по ½ таблетки x 2 раза в день. Еще через два года появились проблемы с походкой и нарушение равновесия, могла упасть на улице. После того стала отмечать сниженный фон настроения, ощущение собственной неполноценности, апатию, плохой аппетит. Долгое время не обращала на это внимание. Через некоторое время постепенно родственники заметили, что пациентка стала путаться в окружающих вещах, забывать имена внуков, сократила социальные связи, уменьшились бытовые навыки (перестала выходить из дома, оплачивать коммунальные счета, забывала приготовить поесть и др.). Обратились за консультацией к специализированному неврологу по месту жительства.

В настоящий момент принимает: наком 250 мг x 2 р/сут, проноран 5 таб. в день. Антидепрессанты и антидементные препараты не принимала.

Неврологический статус (через два часа после приема накома): Объем движений глазных яблок полный. Легкая гипомимия, лицо симметричное. Микрофония. Язык не девирует. Общая легкая гипо- и брадикинезия, больше слева. Легкий гипертонус по экстрапирамидному типу (больше слева). Сухожильные рефлексы симметричные, средние, патологических знаков нет. Сила мышц 5 б в руках и ногах. Тремор покоя пальцев рук (больше слева). Пробы с повторными движениями выполняет слева медленнее. Постурально неустойчива (проба Тевенара положительна). Затруднение инициации ходьбы. Походка шаркающая, с уменьшением длины шага. Легкий ахейрокинез обеих рук (больше слева). Координаторные пробы выполняет точно.

Нейропсихологическое обследование: тест MMSE – 19 баллов (легкая деменция), опросник Бека – 28 баллов (выраженная депрессия), шкала Спилбергера – 40 и 35 баллов (личностная и реактивная тревожность умеренной степени), анкета ночного сна Вейна – 23 балла (нет нарушений сна).

Диагноз: Болезнь Паркинсона, ригидно-дрожательная форма, преимущественно в левых конечностях, стадия 3 по Хен-Яру, с постуральной

неустойчивостью, выраженные когнитивные (до степени легкой деменции) и тревожно-депрессивные нарушения, социально-бытовая дезадаптация.

Алгоритм лечения. Проноран заменен на прамипексол (мирапекс) в дозе 3 мг в сутки в связи его доказанной эффективностью при депрессии при БП. Леводопа оставлена в прежней дозе (250 мг x 2 раза в сутки). Добавлен антихолинэстеразный препарат – ривастигмин в начальной дозе 5 мг в сутки (с перспективой увеличения до 15-20 мг). На фоне этого лечения через два месяца родственники пациентки отметили значительное улучшение – пациентка стала социально более активнее, гуляет, играет с внуками. Сама пациентка замечает, что настроение стало лучше, а слезливость – меньше. Помимо медикаментозной терапии пациентке рекомендованы регулярные курсы массажа и ЛФК, постоянный прием витамина Е.

В настоящее время наблюдается у невролога по месту жительства и в Республиканском консультативно-диагностическом центре экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии.

3.3. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминергической системы *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *MAO-B*, *TH* и *COMT* с идиопатической болезнью Паркинсона

3.3.1. Анализ полиморфного варианта *rs4532* (-48G>A) гена рецептора дофамина *DRD1*

Рецептор дофамина D1 является родоначальником группы D1-подобных рецепторов. Ген рецептора дофамина *DRD1* расположен на хромосоме 5q35.1 [42]. Полиморфный вариант *rs4532* гена *DRD1* представляет собой однонуклеотидную замену С/Т в области 5'-UTR (-48G>A) [175]. Предполагается, что данный полиморфный вариант может влиять на экспрессию гена *DRD1* путем воздействия на стабильность мРНК, изменяя посттранскрипционную регуляцию [441].

Нами проведен анализ полиморфизма локуса *rs4532* гена *DRD1* у 647 пациентов с БП и 504 контрольных индивидуумов. Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблице 3.3.1, а сравнительный анализ по полученным данным – в таблицах 3.3.2 и 3.3.3. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов полиморфного варианта *rs4532* соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Из таблицы 3.3.1 видно, что во всех трех этнических группах, как среди здоровых, так и среди больных индивидов, в данном локусе гена *DRD1* преобладающим по частоте является аллель *T (68,86% и 68,45%, соответственно).

По литературным данным, в различных популяциях мира аллель *rs4532**T также является более распространенным, но его частота в различных популяциях варьирует: у африканцев она составляет 87,5-96,2%, у японцев – 86,%, вьетнамцев – 93,8%, камбоджийцев – 87,5%, ханов – 88,2%,

снижаясь у малазийцев (50%) и европейцев (mixed – 64,7%, французы – 59,4%) (по данным <http://alfred.med.yale.edu.alfred/index.asp>).

При сравнении распределения частот генотипов и аллелей данного полиморфного варианта в обследованных этнических группах были выявлены статистически значимые различия: как в контрольных группах, так и в выборках пациентов с БП у русских частота аллеля *rs4532*T* оказалась значительно ниже ($\approx 60\%$), чем у башкир и татар ($\approx 76\%$ и 72% , соответственно) ($p < 0,0001$). После введения поправки Бонферрони статистическая достоверность исчезает между башкирами и тарами в группе контроля (таблица 3.3.1).

При сравнении по частотам аллелей и генотипов данного локуса групп БП и контроля статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). При разделении пациентов по форме заболевания и сравнении полученных таким образом групп с группой контроля (с учетом этнической принадлежности) статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей данного полиморфного локуса также не выявлено ($p > 0,05$).

При разделении пациентов на группы в зависимости от возраста манифестации БП обнаружена статистически значимая меньшая частота генотипа *rs4532*C/T* у русских с возрастом манифестации от 45 до 60 лет по сравнению с контрольной группой ($p = 0,038$; $\chi^2 = 3,32$; $OR = 0,52$; $95\%CI = 0,28-0,97$). Достоверность исчезает при введении поправки на множественность.

Таким образом, по распределению частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs4532* гена *DRD1* статистически значимые различия выявлены между русскими с татарами и башкирами, как в контрольных выборках, так и в выборках больных. Однако достоверных ассоциаций данного полиморфного локуса с БП и ее различными клиническими характеристиками (форма, возраст манифестации) не обнаружено ни в одной из исследуемых этнических групп.

Исследований, изучающих возможную ассоциацию данного полиморфного варианта с БП, не проводилось. В литературе найдена

единственная работа, показавшая, аллель *rs4532*T* гена *DRD1* связан с повышенным риском развития синдрома нарушения импульсного контроля при БП в выборке малазийских пациентов [186]. С учетом результатов предыдущих исследований, показавших, что полиморфизм *rs4532* гена *DRD1* значительно связан с аддиктивным поведением [32; 441; 452], необходимы дальнейшие исследования по поиску ассоциаций полиморфных вариантов гена *DRD1* на развитие нарушений импульсного контроля при БП.

Таблица 3.3.1.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs4532* гена *DRD1* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольной группе

<i>DRD1</i>	Аллели				Генотипы						N	χ^2	
	*C		*T		*C/C		*C/T		*T/T				
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)			
Контроль													
башкиры	40	23,81	128	76,19	8	9,52	24	28,57	52	61,9	84	3,79	
русские	161	39,85	243	60,15	33	16,34	95	47,03	74	36,63	202	0,07	
татары	192	28,15	490	71,85	26	7,62	140	41,06	175	51,32	341	0,08	
*в целом	403	31,14	891	68,86	70	10,82	263	40,65	314	48,53	647	1,76	
Больные БП													
башкиры	47	24,12	129	75,88	6	7,06	29	34,12	50	58,82	85	0,39	
русские	155	39,54	237	60,46	39	19,9	77	39,29	80	40,82	196	6,23	
татары	120	27,27	320	72,73	19	8,64	82	37,27	119	54,09	220	0,8	
*в целом	318	31,55	690	68,45	64	12,7	190	37,7	250	49,6	504	8,15	
Формы БП													
башкиры	рд	15	25	45	75	2	6,67	11	36,67	17	56,67	30	0,01
	ар	5	22,73	17	77,27	1	9,09	3	27,27	7	63,64	11	0,55
	ард	9	20,45	35	79,55	0	0	9	40,91	13	50,09	22	1,45
русские	рд	63	42	87	58	15	20	33	44	27	36	75	0,7
	ар	11	36,67	19	63,33	3	20	5	33,33	7	46,67	15	1,2
	ард	21	29,17	51	70,83	4	11,11	13	36,11	19	52,78	36	0,57
татары	рд	47	27,98	121	72,02	10	11,9	27	32,14	47	55,95	84	3,44
	ар	19	31,67	41	68,33	4	13,33	11	36,67	15	50	30	0,7
	ард	26	26	74	74	2	4	22	44	26	52	50	1,03
Возраст начала БП													
башкиры	до 45 лет	2	20	8	80	0	0	2	40	3	60	5	0,31
	45-60 лет	13	23,21	43	76,79	0	0	13	46,43	15	53,57	28	2,56
	> 60 лет	17	26,56	47	73,44	3	9,38	11	34,38	18	56,25	32	0,45
русские	до 45 лет	10	31,25	22	68,75	3	18,75	4	25	9	56,25	16	2,8
	45-60 лет	40	35,09	74	64,91	11	19,3	18	31,58	28	49,12	57	5,36
	> 60 лет	54	41,54	76	58,46	12	18,46	30	46,15	23	35,38	65	0,16
татары	до 45 лет	10	26,32	28	73,68	2	10,53	6	31,58	11	57,89	19	0,66
	45-60 лет	34	27,42	90	72,58	6	9,68	22	35,48	34	54,84	62	0,73
	> 60 лет	53	26,77	145	73,23	8	8,08	37	37,37	54	54,55	99	0,22

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; χ^2 – значение показателя Харди-Вайнберга; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетико-ригидная форма; ард – акинетико-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.3.2.
Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs4532* гена *DRD1* между этническими группами в выборках больных и контроля

Генотип <i>DRD1</i>	Сравниваемые группы	χ^2	р	Аллели	χ^2	р
Группы контроля						
<i>*C/*C</i>	башкиры / татары	0,33	0,56	<i>*C *T</i>	1,28	0,26
<i>*C/*T</i>		4,43	0,04* 0,12**			
<i>*T/*T</i>		3,03	0,08			
<i>*C/*C</i>	русские / башкиры	2,24	0,13	<i>*C *T</i>	13,39	0,0003*
<i>*C/*T</i>		8,32	0,004* 0,012**			
<i>*T/*T</i>		15,37	0,00009* 0,00027**			
<i>*C/*C</i>	русские / татары	9,94	0,002* 0,006**	<i>*C *T</i>	15,83	0,00009*
<i>*C/*T</i>		1,84	0,17			
<i>*T/*T</i>		11,03	0,001* 0,003**			
Группы пациентов с БП						
<i>*C/*C</i>	башкиры / татары	0,20	0,65	<i>*C *T</i>	0,02	0,89
<i>*C/*T</i>		0,26	0,61			
<i>*T/*T</i>		0,56	0,46			
<i>*C/*C</i>	русские / башкиры	7,27	0,01* 0,03**	<i>*C *T</i>	8,73	0,0031*
<i>*C/*T</i>		0,67	0,41			
<i>*T/*T</i>		7,73	0,01* 0,03**			
<i>*C/*C</i>	русские / татары	10,96	0,001* 0,03**	<i>*C *T</i>	14,10	0,00017*
<i>*C/*T</i>		0,18	0,67			
<i>*T/*T</i>		7,34	0,01* 0,03**			

Примечание: χ^2 – критерий независимости; р – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости р с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.3.3.
Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *rs4532* гена *DRD1* с развитием болезни Паркинсона, ее клинических форм и возраста манифестации

Генотип <i>DRD1</i>	Сравниваемые группы	р	χ^2	OR	95% CI
<i>*C/*C</i>	башкиры БП / башкиры контроль	0,56	0,34	0,72	0,24-2,18
<i>*C/*T</i>		0,44	0,60	1,29	0,67-2,48
<i>*T/*T</i>		0,68	0,17	0,88	0,47-1,63
<i>*C *T</i>		0,95	0,004	1,02	0,62-1,68
<i>*C/*C</i>	русские БП / русские контроль	0,36	0,85	1,27	0,76-2,12
<i>*C/*T</i>		0,12	2,43	0,73	0,49-1,08
<i>*T/*T</i>		0,39	0,73	1,19	0,79-1,79
<i>*C *T</i>		0,93	0,008	0,99	0,74-1,31
<i>*C/*C</i>	татары БП /	0,67	0,19	1,15	0,62-2,12

*C/*T	татары контроль	0,37	0,80	0,85	0,60-1,21
*T/*T		0,52	0,41	1,12	0,79-1,57
*C *T		0,75	0,10	0,96	0,73-1,25
*C/*C	русские РД / русские контроль	0,47	0,51	1,28	0,65-2,52
*C/*T		0,65	0,20	0,86	0,52-1,51
*T/*T		0,92	0,009	0,97	0,56-1,69
*C *T		0,65	0,21	1,09	0,75-1,56
*C/*C	русские АР / русские контроль	0,71	0,14	1,28	0,34-4,79
*C/*T		0,30	1,05	0,56	0,19-1,71
*T/*T		0,44	0,60	1,51	0,53-4,34
*C *T		0,73	0,12	0,87	0,41-1,89
*C/*C	русские АРД / русские контроль	0,43	0,64	0,64	0,21-1,93
*C/*T		0,23	1,47	0,64	0,31-1,33
*T/*T		0,08	3,35	1,93	0,95-3,95
*C *T		0,09	2,95	0,62	0,36-1,07
*C/*C	татары РД / татары контроль	0,21	1,59	1,64	0,76-3,54
*C/*T		0,13	2,24	0,68	0,41-1,128
*T/*T		0,45	0,58	1,20	0,75-1,95
*C *T		0,96	0,002	0,99	0,68-1,44
*C/*C	татары АР / татары контроль	0,272	1,21	1,86	0,60-5,75
*C/*T		0,64	0,22	0,83	0,38-1,80
*T/*T		0,89	0,02	0,95	0,45-2,00
*C *T		0,56	0,33	1,18	0,67-2,09
*C/*C	татары АРД / татары контроль	0,35	0,86	0,50	0,12-2,19
*C/*T		0,69	0,16	1,13	0,62-2,05
*T/*T		0,93	0,01	1,03	0,57-1,86
*C *T		0,65	0,20	0,89	0,56-1,45
*C/*C	русские до 45 лет / русские контроль	0,80	0,06	1,18	0,32-4,34
*C/*T		0,09	2,90	0,38	0,12-1,20
*T/*T		0,18	2,42	2,22	0,79-6,22
*C *T		0,34	0,92	0,69	0,32-1,49
*C/*C	русские 45-60 лет / русские контроль	0,59	0,28	1,22	0,57-2,61
*C/*T		0,04* 0,12**	3,36	0,52	0,28-0,97
*T/*T		0,09	2,90	1,67	0,92-3,02
*C *T		0,36	0,85	0,82	0,53-1,26
*C/*C	русские > 60 лет / русские контроль	0,69	0,16	1,16	0,56-2,40
*C/*T		0,90	0,02	0,97	0,55-1,69
*T/*T		0,86	0,03	0,95	0,53-1,69
*C *T		0,73	0,12	1,07	0,72-1,60
*C/*C	татары до 45 лет / татары контроль	0,65	0,21	1,43	0,31-6,51
*C/*T		0,41	0,67	0,67	0,25-1,79
*T/*T		0,58	0,31	1,30	0,512-3,32
*C *T		0,81	0,06	0,91	0,43-1,91
*C/*C	татары 45-60 лет / татары контроль	0,58	0,30	1,29	0,31-3,29
*C/*T		0,41	0,68	0,79	0,45-1,39
*T/*T		0,61	0,26	1,15	0,68-1,98
*C *T		0,87	0,03	0,96	0,63-1,48
*C/*C	татары > 60 лет / татары контроль	0,88	0,02	1,07	0,47-2,43
*C/*T		0,51	0,43	0,86	0,54-1,36
*T/*T		0,57	0,32	1,14	0,73-1,78

*C *T	0,70	0,15	0,93	0,65-1,33
-------	------	------	------	-----------

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

3.3.2. Анализ полиморфного варианта *rs1800497 (Taq1, или 32806C>T)* гена рецептора дофамина *DRD2*

Рецептор D2 относится к D2-подобным рецепторам, являясь родоначальником этой группы [127]. Ген рецептора *DRD2* расположен на хромосоме 11q23 [414] и состоит из 8 экзонов, разделенных 7 интронами [489]. Один из трех полиморфных сайтов, выявляемых с помощью рестриктазы *Taq1*, представляет собой однонуклеотидную замену 32806C>T (*rs1800497*). Он находится в 3'-UTR области [489] и часто обозначается как *Taq1A (rs1800497)*. Аллель *rs1800497*T* соответствует обозначению *Taq1A*A1*, аллель *rs1800497*C* - обозначению *Taq1A*A2*. Показано, что у носителей аллеля *rs1800497*T* гена *DRD2* отмечается дефицит дофамина, что, предположительно, способствует развитию расстройств, характеризующихся стремлением к награде, зависимостью от ПАВ и курения [373; 415; 517].

Нами проведен анализ полиморфного варианта *rs1800497 (Taq1)* гена *DRD2* у 611 пациентов с БП и 683 контрольных индивидуумов. Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблице 3.3.4, а сравнительный анализ по полученным данным – в таблицах 3.3.5 и 3.3.6. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов полиморфного варианта *rs1800497* соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Из таблицы 3.3.5 видно, что во всех трех этнических группах, как среди здоровых, так и среди больных индивидов, в гене *DRD2* преобладающим по частоте является аллель *A2 (77,16% и 74,84%, соответственно).

Согласно литературным данным, аллель *rs1800497*С* (*Taq1A*A2*) преобладает в европейских популяциях и встречается примерно в 75% случаев, а частота аллеля *rs1800497*Т1* (*Taq1A*A1*) составляет около 25%. В популяциях Японии и Тайваня средняя частота минорного аллеля значительно выше – 37% и 38%, соответственно [83; 124]. В РФ аллель **A1* обнаружен с частотой 17,2%, в то время как частота **A2* аллеля составляет 82,8% (по данным <http://alfred.med.yale.edu.alfred/index.asp>).

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей данного полиморфного варианта между исследованными этническими группами в контрольной выборке и в выборке больных статистически значимых различий не выявил ($p > 0,05$). При аналогичном сравнении между этнически подразделенными группами БП и контроля достоверной разницы также не обнаружено ($p > 0,05$).

При разделении пациентов по форме заболевания, а также в зависимости от возраста манифестации и сравнении полученных групп с контролем статистически значимых различий по частотам аллелей и генотипов данного локуса также не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, согласно нашим данным, в трех этнических группах РБ ассоциации БП с полиморфным вариантом этого локуса не выявлено.

Полученные нами отрицательные результаты влияния полиморфного локуса *rs1800497* гена *DRD2* на развитие и характер клинического течения БП в трех этнических группах населения РБ согласуются с аналогичными данными ряда других авторов: не обнаружено ассоциаций этого полиморфного локуса с БП у китайцев [459], индийцев [370], корейцев [95], японцев [225], а также белых американцев, афроамериканцев и выходцев из Латинской Америки [94].

В то же время, положительная ассоциация данного полиморфного локуса гена *DRD2* с БП была установлена Costa-Mallen (2000) в европейской выборке, однако статистическая значимость выявленной в этом исследовании ассоциации терялась после применения поправки Бонферрони

($\chi^2=3,63$, $p=0,058$) [224]. В мета-анализе 16 исследований случай-контроль было обнаружено, что у европейцев полиморфизм *rs1800497* потенциально увеличивает риск возникновения БП на 13% [308]. Кроме этого, по результатам исследования Wang (2001), было предположено, что полиморфный вариант *Taq1* может быть ассоциирован с повышенным риском развития моторных леводопа-индуцированных флуктуаций при БП [524]. Также была обнаружена ассоциация аллеля *C с развитием лекарственных галлюцинаций у больных с БП [99].

Таким образом, исследования полиморфного варианта *rs1800497* (*Taq1*) гена *DRD2* у пациентов с БП проведены в ряде выборок случай-контроль различного европейского и азиатского происхождения. Существует достаточное количество исследований, как подтверждающих, так и отрицающих наличие ассоциации данного полиморфного варианта с развитием БП. Это свидетельствует о межпопуляционных различиях в наличии или отсутствии взаимосвязи БП с *rs1800497* и необходимости установления его роли в развитии заболевания в каждой этнической группе.

Таблица 3.3.4.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs1800497* (*Taq1*) гена *DRD2* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольных группах

<i>Taq1</i>	Аллели				Генотипы						N	χ^2	
	*A1		*A2		*A1/A1		*A1/A2		*A2/A2				
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)			
Контроль													
башкиры	45	22,73	153	77,27	3	3,03	39	39,39	57	57,58	99	1,46	
русские	88	24,86	266	75,14	6	3,39	76	42,94	95	53,67	177	3,95	
татары	176	22,56	604	77,44	17	4,36	142	36,41	231	59,23	390	0,69	
*в целом	312	22,84	1054	77,16	27	3,95	258	37,78	398	58,27	683	3,51	
Больные БП													
башкиры	45	27,44	119	72,56	4	4,88	37	45,12	41	50	82	1,45	
русские	89	23,18	295	76,82	8	4,17	73	38,02	111	57,81	192	0,88	
татары	107	24,21	335	75,79	14	6,33	79	35,75	128	57,92	221	0,15	
*в целом	309	25,16	919	74,84	33	5,4	243	39,77	338	55,33	611	1,59	
Формы БП													
башкиры	рд	11	22,92	37	77,08	1	4,17	9	37,5	14	58,33	24	0,09
	ар	7	35	13	65	1	10	5	50	4	40	10	0,1
	ард	18	33,33	36	66,67	1	3,7	16	59,26	10	37,04	27	3
русские	рд	32	24,62	98	76,38	2	3,08	28	43,08	35	53,85	65	1,68
	ар	5	16,67	25	83,33	0	0	5	33,33	10	66,67	15	0,6
	ард	25	28,41	63	71,59	3	6,82	19	43,18	22	50	44	0,17
татары	рд	28	19,44	116	80,56	5	6,94	18	25	49	68,06	72	2,94

	ар	16	25	48	75	1	3,12	14	43,75	17	53,12	32	0,89
	ард	32	25,4	94	74,6	4	6,35	24	38,1	35	55,56	63	0
Возраст начала БП													
башкиры	до 45 лет	7	43,75	9	56,25	1	12,5	5	62,5	2	25	8	0,58
	45-60 лет	14	28	36	72	1	4	12	48	12	48	25	0,91
	> 60 лет	18	28,12	46	71,98	2	6,25	14	43,75	16	50	32	0,22
русские	до 45 лет	14	33,33	28	66,67	1	4,76	12	57,14	8	38,1	21	1,71
	45-60 лет	24	21,43	88	78,57	3	5,36	18	32,14	35	62,5	56	0,12
	> 60 лет	32	25,4	94	74,6	2	3,17	28	44,44	33	52,38	63	1,88
татары	до 45 лет	8	19,05	34	80,95	2	9,52	4	19,05	15	71,43	21	3,07
	45-60 лет	30	24,19	94	75,81	3	4,84	24	38,71	35	56,45	62	0,19
	> 60 лет	48	23,76	154	76,24	6	5,94	36	35,64	59	58,42	101	0,03

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; χ^2 – значение показателя Харди-Вайнберга; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетико-ригидная форма; ард – акинетико-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.3.5.

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs1800497 (Taq1)* гена *DRD2* между этническими группами в выборках больных и контроля

Генотип <i>Taq1</i>	Сравниваемые группы	χ^2	p	p (fisher)	Аллели	p	χ^2
Группы контроля							
*A1/*A1	башкиры / татары	0,36	0,55	0,78	*A1 *A2	0,96	0,002
*A1/*A2		0,30	0,58	0,64			
*A2/*A2		0,09	0,77	0,82			
*A1/*A1	русские / башкиры	0,03	0,87	0,99	*A1 *A2	0,57	0,32
*A1/*A2		0,33	0,57	0,61			
*A2/*A2		0,39	0,53	0,61			
*A1/*A1	русские / татары	0,29	0,59	0,65	*A1 *A2	0,39	0,72
*A1/*A2		2,19	0,14	0,16			
*A2/*A2		1,54	0,21	0,23			
Группы пациентов с БП							
*A1/*A1	башкиры / татары	0,23	0,63	0,79	*A1 *A2	0,42	0,66
*A1/*A2		2,23	0,14	0,15			
*A2/*A2		1,52	0,22	0,24			
*A1/*A1	русские / башкиры	0,07	0,79	0,76	*A1 *A2	0,29	1,13
*A1/*A2		1,21	0,27	0,28			
*A2/*A2		1,42	0,23	0,24			
*A1/*A1	русские / татары	0,96	0,33	0,79	*A1 *A2	0,73	0,12
*A1/*A2		0,23	0,63	0,15			
*A2/*A2		0,0005	0,98	0,24			

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.3.6.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *rs1800497 (Taq1)* гена *DRD2c* развитием болезни Паркинсона, ее клинических форм и возраста манифестации

Генотип <i>Taq1</i>	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI
*A1/*A1	башкиры БП / башкиры контроль	0,52	0,41	1,64	0,36-7,56
*A1/*A2		0,44	0,60	1,27	0,69-2,29
*A2/*A2		0,31	1,04	0,74	0,41-1,33

*A1 *A2		0,30	1,07	1,29	0,79-2,07
*A1/*A1	русские БП / русские контроль	0,69	0,15	1,24	0,42-3,64
*A1/*A2		0,34	0,92	0,82	0,54-1,24
*A2/*A2		0,28	1,14	1,48	0,72-3,07
*A1 *A2		0,59	0,29	0,91	0,65-1,28
*A1/*A1	татары БП / татары контроль	0,42	0,64	1,18	0,78-1,78
*A1/*A2		0,87	0,03	0,97	0,69-1,39
*A2/*A2		0,75	0,10	0,95	0,68-1,32
*A1 *A2		0,51	0,43	1,10	0,83-1,44
*A1/*A1	русские РД / русские контроль	0,90	0,01	0,90	0,18-4,59
*A1/*A2		0,90	0,01	0,85	0,05-15,83
*A2/*A2		0,98	0,01	1,01	0,57-1,78
*A1 *A2		0,96	0,01	0,99	0,62-1,57
*A1/*A1	русские АР / русские контроль	0,94	0,01	0,92	0,11-7,90
*A1/*A2		0,47	0,52	0,66	0,22-2,02
*A2/*A2		0,33	0,94	1,73	0,57-5,26
*A1 *A2		0,31	1,01	0,60	0,22-1,60
*A1/*A1	русские АРД / русские контроль	0,30	1,06	2,09	0,50-8,69
*A1/*A2		0,98	0,01	1,01	0,52-1,97
*A2/*A2		0,66	0,19	0,86	0,45-1,67
*A1 *A2		0,49	0,47	1,20	0,71-2,02
*A1/*A1	татары РД / татары контроль	0,34	0,89	1,64	0,58-4,59
*A1/*A2		0,06	3,49	0,58	0,33-1,03
*A2/*A2		0,16	1,98	1,47	0,86-2,50
*A1 *A2		0,41	0,68	0,83	0,53-1,29
*A1/*A1	татары АР / татары контроль	0,74	0,11	0,71	0,09-5,49
*A1/*A2		0,41	0,68	1,36	0,66-2,81
*A2/*A2		0,49	0,45	0,78	0,38-1,61
*A1 *A2		0,66	0,19	1,14	0,63-2,06
*A1/*A1	татары АРД / татары контроль	0,49	0,49	1,49	0,48-4,57
*A1/*A2		0,79	0,07	1,07	0,62-1,86
*A2/*A2		0,58	0,30	0,86	0,50-1,47
*A1 *A2		0,48	0,49	1,17	0,76-1,81
*A1/*A1	русские до 45 лет / русские контроль	0,75	0,10	1,43	0,16-12,45
*A1/*A2		0,26	1,53	1,77	0,71-4,42
*A2/*A2		0,18	1,83	0,53	0,21-1,35
*A1 *A2		0,24	1,41	1,51	0,76-2,99
*A1/*A1	русские 45-60 лет / русские контроль	0,51	0,44	1,61	0,39-6,67
*A1/*A2		0,15	2,06	0,63	0,33-1,19
*A2/*A2		0,25	1,34	1,44	0,78-2,66
*A1 *A2		0,46	0,55	0,82	0,49-1,38
*A1/*A1	русские > 60 лет / русские контроль	0,93	0,01	0,93	0,18-4,75
*A1/*A2		0,84	0,04	1,06	0,59-1,89
*A2/*A2		0,86	0,03	0,95	0,53-1,69
*A1 *A2		0,90	0,01	1,03	0,64-1,64
*A1/*A1	татары до 45 лет / татары контроль	0,27	1,21	2,31	0,49-10,73
*A1/*A2		0,11	2,62	0,41	0,14-1,25
*A2/*A2		0,27	1,23	1,72	0,65-4,53
*A1 *A2		0,59	0,28	0,81	0,37-1,78
*A1/*A1	татары 45-60 лет /	0,86	0,03	1,12	0,32-3,92

*A1/*A2	татары контроль	0,73	0,12	1,10	0,64-1,91
*A2/*A2		0,68	0,17	0,89	0,52-1,53
*A1 *A2		0,68	0,16	1,09	0,70-1,71
*A1/*A1	татары > 60 лет / татары контроль	0,50	0,45	1,39	0,53-3,61
*A1/*A2		0,88	0,02	0,97	0,61-1,53
*A2/*A2		0,88	0,02	0,97	0,62-1,51
*A1 *A2		0,72	0,13	1,07	0,74-1,54

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

3.3.3. Анализ полиморфного варианта *rs6275 (NcoI)* гена рецептора дофамина *DRD2*

Еще один известный полиморфный вариант гена *DRD2* - *rs6275*, в литературе встречающийся как маркер *NcoI*, или *His313His*, - представляет собой однонуклеотидную замену *939C>T* в 6 экзоне гена *DRD2*. Известно, что аллель *rs6275*C* повышает уровень экспрессии гена *DRD2* [228]. Полиморфизм связан с развитием эмоциональных расстройств [257], алкогольной и опиоидной зависимости [11], мигрени [365; 498], а также поздних осложнений антипсихотической терапии, в т.ч. нейролептического паркинсонизма [103].

Нами проведен анализ полиморфного варианта *rs6275* гена *DRD2* у 684 пациентов с БП и 755 контрольных индивидуумов. Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблице 3.3.7, а сравнительный анализ по полученным данным – в таблицах 3.3.8 и 3.3.9. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов полиморфного варианта *rs6275* соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Из таблицы 3.3.7 видно, что во всех трех этнических группах, как среди здоровых, так и среди больных индивидуумов, в гене *DRD2* преобладающим по частоте является аллель *G (61,92% и 73,38%, соответственно).

По распределению частот генотипов и аллелей данного полиморфного варианта в контрольной выборке была обнаружена статистически значимая более высокая частота аллеля *G у русских по сравнению с лицами башкирской и татарской этнической принадлежности ($p < 0,05$). Аналогичные различия по частоте аллелей данного локуса между русскими и татарами установлены и среди пациентов с БП (таблица 3.3.8).

Согласно опубликованным данным, по распределению частот аллелей данного локуса наблюдаются выраженные межэтнические различия. В РФ аллель *rs6275**G встречается в среднем с частотой 70%, чему соответствуют и полученные нами данные. С наиболее высокими частотами данный аллель был обнаружен у итальянцев и жителей Сардинии – 81% и 86,4%, соответственно. Во многих популяциях аллель *G является минорным: у японцев и корейцев он встречается с частотой, примерно, 46%, в африканских популяциях его частота составляет от 31% у эфиопов до 16% у пигмеев биака Центральной Африки (по данным <http://alfred.med.yale.edu.alfred/index.asp>).

При сравнении частот аллелей и генотипов локуса *rs6275* между этнически подразделенными группами БП и контроля статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). При разделении пациентов по форме заболевания, а также в зависимости от возраста манифестации БП и сравнении полученных таким образом групп с группой контроля (с учетом этнической принадлежности), статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей данного полиморфного локуса также не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, выявлены статистически значимые отличия по распределению частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs6275* (*NcoI*) гена *DRD2* между русскими и татарами, русскими и башкирами, как в контрольных выборках, так и в выборках больных. Ассоциаций с основными клиническими характеристиками (за исключением нейропсихологических

нарушений – см. далее п. 3.3.12) БП в исследованных этнических группах населения РБ не найдено.

Работы, вовлекающие полиморфный локус *rs6275*, в основном проведены в отношении психических и эмоциональных расстройств. И хотя нами не найдено исследований, посвященных поиску ассоциаций данного полиморфизма с развитием БП, результаты мета-анализа [257], показывающие связь с расстройствами настроения, позволяют предположить, что данный локус может повлиять на эмоциональные нарушения при БП, что согласовывается с нашими выводами (см. далее подглаву 3.3.12). Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований в данном направлении.

Таблица 3.3.7.
Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs6275* (*NcoI*) гена *DRD2* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольных группах

<i>NcoI</i>	Аллели				Генотипы						N	χ^2	
	*A		*G		*A/A		*A/G		*G/G				
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)			
Контроль													
башкиры	93	41,52	131	58,48	17	15,18	59	52,68	36	32,14	112	0,81	
русские	134	33,33	268	66,67	22	10,95	90	44,78	89	44,28	201	0,01	
татары	331	39,4	509	60,6	70	16,67	191	45,48	159	37,86	420	0,96	
*в целом	575	38,08	935	61,92	111	14,7	353	46,76	291	38,54	755	0,06	
Больные БП													
башкиры	68	38,2	110	61,8	13	14,61	42	47,19	34	38,2	89	0	
русские	134	30,45	306	69,55	22	10	90	40,91	108	49,09	220	0,26	
татары	214	41,47	302	58,53	46	17,83	122	47,29	90	34,88	258	0,17	
*в целом	501	36,62	867	73,38	100	14,62	301	44,01	283	41,37	684	1,85	
Формы БП													
башкирь	рд	23	38,33	37	61,67	3	10	17	56,67	10	33,33	30	1,18
	ар	8	40	12	60	3	30	2	20	5	50	10	3,4
	ард	21	40,38	31	59,62	5	19,23	11	42,31	10	38,46	26	0,38
русские	рд	41	25,95	117	74,05	6	7,59	29	36,71	44	55,7	79	0,16
	ар	12	35,29	22	64,71	2	11,76	8	47,06	7	41,18	17	0,02
	ард	30	32,61	62	67,39	8	17,39	14	30,43	24	52,17	46	4,35
татары	рд	76	41,3	108	58,7	19	20,65	38	41,3	35	38,04	92	2,02
	ар	32	47,06	36	52,94	7	20,59	18	52,94	9	26,47	34	0,13
	ард	52	39,39	80	60,61	10	15,15	32	48,48	24	36,36	66	0,02
Возраст начала БП													
башкирь	до 45 лет	5	31,25	11	68,75	1	12,5	3	37,5	4	50	8	0,13
	45-60 лет	19	35,19	35	64,81	4	14,81	11	40,74	12	44,44	27	0,31
	> 60 лет	28	40	42	60	6	17,14	16	45,71	13	37,14	35	0,08
русские	до 45 лет	8	19,05	34	80,95	0	0	8	38,1	13	61,9	21	1,16
	45-60 лет	36	29,51	86	70,49	4	6,56	28	45,9	29	47,54	61	0,65
	> 60 лет	51	34	99	66	13	17,33	25	33,33	37	49,33	75	2,96
татары	до 45 лет	15	32,61	31	67,39	3	13,04	9	39,13	11	47,83	23	0,28

	45-60 лет	61	42,96	81	57,04	15	21,13	31	43,66	25	35,21	71	0,84
	> 60 лет	99	42,67	133	57,33	20	17,24	59	50,86	37	31,9	116	0,18

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; χ^2 – значение показателя Харди-Вайнберга; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетико-ригидная форма; ард – акинетико-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей, проживающие в РБ.

Таблица 3.3.8.

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs6275 (NcoI)* гена *DRD2* между этническими группами в выборках больных и контроля

Генотип <i>NcoI</i>	Сравниваемые группы	χ^2	p	Аллели	p	χ^2
Группы контроля						
*A/*A	башкиры / татары	0,14	0,71	*A *G	0,57	0,33
*A/*G		1,84	0,17			
*G/*G		1,24	0,26			
*A/*A	русские / башкиры	1,18	0,28	*A *G	0,04*	4,17
*A/*G		0,03	0,87			
*G/*G		4,41	0,04* 0,12**			
*A/*A	русские / татары	3,53	0,06	*A *G	0,04*	4,28
*A/*G		0,03	0,87			
*G/*G		2,34	0,13			
Группы пациентов с БП						
*A/*A	башкиры / татары	0,49	0,49	*A *G	0,44	0,59
*A/*G		0,0002	0,99			
*G/*G		0,32	0,57			
*A/*A	русские / башкиры	1,34	0,23	*A *G	0,06	3,458
*A/*G		1,02	0,31			
*G/*G		0,32	0,57			
*A/*A	русские / татары	5,97	0,01* 0,03**	*A *G	0,0004*	12,45
*A/*G		1,96	0,16			
*G/*G		9,88	0,002* 0,006*			

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.3.9.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *rs6275 (NcoI)* гена *DRD2* с развитием болезни Паркинсона, ее клинических форм и возраста манифестации

Генотип <i>NcoI</i>	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI
*A/*A	башкиры БП / башкиры контроль	0,91	0,01	0,96	0,44-2,09
*A/*G		0,44	0,59	0,80	0,46-1,40
*G/*G		0,37	0,80	1,31	0,73-2,34
*A *G		0,50	0,45	0,88	0,58-1,30
*A/*A	русские БП / русские контроль	0,75	0,10	0,90	0,48-1,69
*A/*G		0,42	0,64	0,85	0,58-1,26
*G/*G		0,32	0,98	1,21	0,83-1,78
*A *G		0,37	0,80	0,88	0,66-1,17
*A/*A	татары БП / татары контроль	0,69	0,15	1,08	0,72-1,63
*A/*G		0,65	0,21	1,08	0,79-1,47
*G/*G		0,44	0,61	0,88	0,64-1,21

*A *G		0,45	0,57	1,09	0,87-1,36
*A/*A	русские РД / русские контроль	0,55	0,71	0,67	0,26-1,72
*A/*G		0,22	1,51	0,72	0,42-1,22
*G/*G		0,09	2,96	1,58	0,94-2,67
*A *G		0,09	2,88	0,70	0,46-1,06
*A/*A	русские АР / русские контроль	0,92	0,01	1,08	0,23-5,06
*A/*G		0,86	0,03	1,09	0,41-2,96
*G/*G		0,80	0,06	0,88	0,32-2,41
*A *G		0,81	0,05	1,09	0,52-2,27
*A/*A	русские АРД / русские контроль	0,22	1,46	1,71	0,71-4,14
*A/*G		0,08	3,16	0,54	0,27-1,07
*G/*G		0,33	0,94	1,37	0,72-2,61
*A *G		0,89	0,02	0,97	0,59-1,57
*A/*A	татары РД / татары контроль	0,36	0,83	1,30	0,74-2,29
*A/*G		0,47	0,53	0,84	0,53-1,33
*G/*G		0,97	0,001	1,01	0,63-1,60
*A *G		0,63	0,23	1,08	0,78-1,49
*A/*A	татары АР / татары контроль	0,56	0,34	1,29	0,54-3,09
*A/*G		0,40	0,71	1,35	0,67-2,72
*G/*G		0,19	1,75	0,59	0,27-1,29
*A *G		0,22	1,54	1,37	0,83-2,24
*A/*A	татары АРД / татары контроль	0,76	0,09	0,89	0,43-1,83
*A/*G		0,65	0,21	1,13	0,67-1,89
*G/*G		0,82	0,05	0,94	0,55-1,60
*A *G		0,99	0,01	0,99	0,69-1,46
*A/*A	русские до 45 лет / русские контроль	0,17	1,86	0,19	0,01-3,17
*A/*G		0,56	0,34	0,76	0,30-1,91
*G/*G		0,12	2,38	2,04	0,81-5,15
*A *G		0,06	3,57	0,47	0,21-1,05
*A/*A	русские 45-60 лет / русские контроль	0,32	1,01	0,57	0,19-1,73
*A/*G		0,88	0,02	1,05	0,59-1,86
*G/*G		0,65	0,20	1,14	0,64-2,03
*A *G		0,43	0,62	0,84	0,54-1,30
*A/*A	русские > 60 лет / русские контроль	0,16	2,01	1,70	0,81-3,59
*A/*G		0,09	2,94	0,62	0,35-1,07
*G/*G		0,45	0,56	1,23	0,72-2,08
*A *G		0,88	0,02	1,03	0,69-1,53
*A/*A	татары до 45 лет / татары контроль	0,65	0,21	0,75	0,22-2,59
*A/*G		0,55	0,35	0,77	0,33-1,81
*G/*G		0,34	0,92	1,50	0,65-3,49
*A *G		0,36	0,85	0,74	0,39-1,04
*A/*A	татары 45-60 лет / татары контроль	0,36	0,84	1,34	0,72-2,50
*A/*G		0,78	0,08	0,93	0,56-1,54
*G/*G		0,67	0,18	0,89	0,53-1,51
*A *G		0,42	0,64	1,16	0,81-1,66
*A/*A	татары > 60 лет / татары контроль	0,88	0,02	1,04	0,60-1,79
*A/*G		0,30	1,06	1,24	0,82-1,87
*G/*G		0,24	1,39	0,77	0,49-1,19
*A *G		0,37	0,81	1,16	0,85-1,54

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

3.3.4. Анализ полиморфного варианта *rs6280 (Ser9Gly)* гена рецептора дофамина *DRD3*

Дофаминовые D3-рецепторы относятся к группе D2-подобных рецепторов. Ген рецептора *DRD3* локализован на длинном плече 3 хромосомы (3q13.31) и имеет 12 экзонов и 5 интронов. Один из наиболее известных полиморфных вариантов этого гена - локус *rs6280 (Ser9Gly)* - представляет собой однонуклеотидную замену, приводящую к замене серина на остаток глицина в N-концевом внеклеточном домене рецептора [46]. Показано, что у носителей генотипа *DRD3*Gly/Gly* отмечается самая высокая активность рецептора [348].

Нами проведен анализ полиморфного локуса *rs6280* гена *DRD3* у 553 пациентов с БП и 683 контрольных индивидуумов. Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблице 3.3.10, а сравнительный анализ по полученным данным – в таблицах 3.3.11 и 3.3.12. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов полиморфного варианта *rs6280* соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Из таблицы 3.3.10 видно, что во всех трех этнических группах, как среди здоровых, так и среди больных индивидуумов, в гене *DRD3* преобладающим по частоте является аллель **T* (75,84% и 75,77%, соответственно).

По данным базы данных HarMap, аллель *rs6280*T* преобладает у американцев северо-европейского и западно-европейского происхождения (CEU) где встречается в 64,6% случаев; в популяциях Китая (CHB) и Японии (JPT) его частота составляет 64% и 70,3%, соответственно. В африканских популяциях аллель *rs6280*T* является минорным – он встречается с частотой 14,6% у нигерийцев (YRI) и 24,5% у афро-американцев (ASW) (по данным http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=6280).

По распределению частот аллелей данного полиморфного варианта в контрольной выборке была обнаружена статистически значимая более высокая частота аллеля *rs6280*C* ($p=0,02$; $\chi^2=5,10$) и генотипа *rs6280*C/C* ($p=0,04$; $\chi^2=4,08$) у русских по сравнению с башкирами ($p<0,05$). При введении поправки на множественность достоверность последнего результата исчезает (таблица 3.3.11).

При сравнении групп БП и контроля установлена статистически значимая более высокая частота аллеля *rs6280*C* у пациентов башкирской этнической принадлежности по сравнению с соответствующей группой здоровых лиц ($p=0,04$; OR=1,69; CI=1,02-2,83) (таблица 3.3.12).

При разделении пациентов по форме заболевания, а также в зависимости от возраста манифестации БП и сравнении полученных таким образом групп с группой контроля (с учетом этнической принадлежности), статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей данного полиморфного локуса не обнаружено ($p>0,05$).

Таким образом, выявлены статистически значимые отличия по распределению частот аллелей полиморфного варианта *rs6280* гена *DRD3* между русскими и башкирами в контрольных выборках. Установлено, что аллель *rs6280*C* является возможным маркером генетического риска развития заболевания у башкир. Ассоциаций с основными клиническими характеристиками БП в исследованных этнических группах населения РБ не найдено.

В литературе в большинстве работ показано отсутствие ассоциации данного полиморфного варианта с развитием БП: в выборках европейцев [179], японцев [346; 378], китайцев [524], корейцев [95], американцев [249]. Исследование межнационального консорциума (Калифорния) показало различные результаты на разных выборках: в популяции азиатов, европейцев и афроамериканцев статистически значимых результатов не обнаружили, а в выборке выходцев из Латинской Америки была выявлена значимая связь данного полиморфизма с риском развития БП ($p=0,02$) [94]. В результате

проведенного недавно мета-анализа 10 исследований (2542 пациентов с БП и 3192 контрольных лиц) значимых ассоциаций полиморфного варианта *rs6280* с БП обнаружено не было ($p=0,33$) [308].

Известно, что дрожательные формы БП схожи с эссенциальным тремором (ЭТ) как клинически, так и патогенетически. Исходя из этого, проводились исследования по поиску ассоциаций данного локуса с тремором при БП и ЭТ, однако достоверных различий при этом также не выявили [312; 515]. Нам представляется интересным проведение дальнейших исследований по поиску ассоциаций данного полиморфизма и болезни Паркинсона на расширенных выборках с выделением дрожательных форм заболевания, а также аффективных осложнений БП (обсессивно-компульсивного расстройства, дофаминового дисрегуляционного синдрома и др.).

Таблица 3.3.10.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs6280* гена *DRD3* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольных группах

<i>DRD3</i>		Аллели				Генотипы						N	χ^2
		*C		*T		*C/C		*C/T		*T/T			
		n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)		
Контроль													
	башкиры	31	17,22	149	82,78	2	2,22	27	30	61	67,78	90	0,25
	русские	108	25,71	312	74,29	18	8,57	72	34,29	120	57,14	210	2,21
	татары	179	25,07	535	74,93	27	7,56	125	35,01	205	57,42	357	1,65
	*в целом	330	24,16	1036	75,84	49	7,17	232	33,97	402	58,86	683	3,64
Больные БП													
	башкиры	47	26,11	133	73,89	7	7,78	33	36,67	50	55,56	90	0,22
	русские	100	23,26	330	76,74	13	6,05	74	34,42	128	59,53	215	0,27
	татары	120	24,39	372	75,61	16	6,51	88	35,77	142	57,72	246	0,22
	*в целом	268	24,23	838	75,77	36	6,51	196	35,44	321	58,05	553	0,67
Формы БП													
башкиры	рд	15	25	45	75	1	3,33	13	43,33	16	53,33	30	0,73
	ар	6	27,27	16	72,73	1	9,09	4	36,36	6	54,55	11	0,08
	ард	14	26,92	38	73,08	1	3,85	12	46,15	13	50	26	0,78
русские	рд	35	21,88	125	78,12	4	5	27	33,75	49	61,25	80	0,01
	ар	6	18,75	26	81,25	0	0	6	37,5	10	62,5	16	0,85
	ард	21	24,42	65	75,58	2	4,65	17	39,53	24	55,81	43	0,22
татары	рд	44	23,66	142	76,34	6	6,45	32	34,41	55	59,14	93	0,21
	ар	15	24,19	47	75,81	2	6,45	11	35,48	18	58,06	31	0,03
	ард	31	26,27	87	73,73	4	6,78	23	38,98	32	54,24	59	0
Возраст начала БП													
башкиры	до 45 лет	6	50	6	50	1	16,67	4	66,67	1	16,67	6	0,67
	45-60 лет	13	22,41	45	77,59	1	3,45	11	37,93	17	58,62	29	0,24
	> 60 лет	16	22,86	54	77,14	1	2,86	14	40	20	57,14	35	0,63
русские	до 45 лет	5	13,89	31	86,11	1	5,56	3	16,67	14	77,78	18	1,66

	45-60 лет	32	25,81	92	74,19	5	8,06	22	35,48	35	56,45	62	0,33
	> 60 лет	34	22,97	114	77,03	2	2,7	30	40,54	42	56,76	74	1,57
татары	до 45 лет	9	22,5	31	77,5	2	10	5	25	13	65	20	1,6
	45-60 лет	33	23,57	107	76,43	2	2,86	29	41,43	39	55,71	70	1,57
	> 60 лет	54	24,11	170	75,89	8	7,14	38	33,93	66	58,93	112	0,59

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; χ^2 – значение показателя Харди-Вайнберга; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетико-ригидная форма; ард – акинетико-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.3.11.

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs6280* гена *DRD3* между этническими группами в выборках больных и контроля

Генотип <i>DRD3</i>	Сравниваемые группы	χ^2	p	Аллели	χ^2	p
Группы контроля						
*C/*C	башкиры / татары	3,38	0,07	*C *T	4,93	0,03
*C/*T		0,81	0,37			
*T/*T		3,19	0,07			
*C/*C	русские / башкиры	4,08	0,04*	*C *T	5,10	0,02*
*C/*T		0,52	0,47			
*T/*T		2,98	0,08			
*C/*C	русские / татары	0,18	0,67	*C *T	0,06	0,81
*C/*T		0,03	0,86			
*T/*T		0,004	0,95			
Группы пациентов с БП						
*C/*C	башкиры / татары	0,17	0,68	*C *T	0,21	0,65
*C/*T		0,003	0,88			
*T/*T		0,13	0,72			
*C/*C	русские / башкиры	0,31	0,58	*C *T	0,57	0,45
*C/*T		0,14	0,71			
*T/*T		0,41	0,52			
*C/*C	русские / татары	0,04	0,84	*C *T	0,16	0,69
*C/*T		0,09	0,76			
*T/*T		0,16	0,69			

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.3.12.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *rs6280* гена *DRD3* с развитием болезни Паркинсона, ее клинических форм и возраста манифестации

Генотип <i>DRD3</i>	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI
*C/*C	башкиры БП / башкиры контроль	0,09	2,92	3,71	0,75-18,38
*C/*T		0,34	0,9	1,35	0,73-2,52
*T/*T		0,09	2,84	0,59	0,32-1,09
C		0,04	4,19	1,69	1,02-2,83
T		0,04	4,19	0,59	0,35-0,98
*C/*C	русские БП / русские контроль	0,26	1,28	0,65	0,31-1,37
*C/*T		0,98	0,01	1,01	0,67-1,50
*T/*T		0,62	0,25	1,10	0,75-1,62
*C *T		0,40	0,69	0,88	0,64-1,20

*C/*C	татары БП / татары контроль	0,62	0,25	0,85	0,45-1,61
*C/*T		0,83	0,04	1,03	0,74-1,45
*T/*T		0,41	0,01	1,01	0,73-1,41
*C *T		0,78	0,07	0,96	0,74-1,26
*C/*C	русские РД / русские контроль	0,30	1,05	0,56	0,18-1,71
*C/*T		0,93	0,01	0,98	0,57-1,68
*T/*T		0,53	0,40	1,19	0,70-2,01
*C *T		0,34	0,92	0,81	0,52-1,25
*C/*C	русские АР / русские контроль	0,38	0,78	0,32	0,02-5,47
*C/*T		0,79	0,07	1,15	0,40-3,29
*T/*T		0,68	0,17	1,25	0,44-3,57
*C *T		0,38	0,76	0,67	0,27-1,66
*C/*C	русские АРД / русские контроль	0,39	0,75	0,52	0,12-2,33
*C/*T		0,51	0,43	1,25	0,64-2,46
*T/*T		0,87	0,03	0,95	0,49-1,83
*C *T		0,80	0,06	0,93	0,54-1,59
*C/*C	татары РД / татары контроль	0,71	0,13	0,84	0,34-2,11
*C/*T		0,91	0,01	0,97	0,60-1,57
*T/*T		0,77	0,09	1,07	0,68-1,71
*C *T		0,69	0,16	0,93	0,63-1,35
*C/*C	татары АР / татары контроль	0,82	0,05	0,84	0,19-3,72
*C/*T		0,96	0,01	1,02	0,47-2,19
*T/*T		0,94	0,01	1,03	0,49-2,16
*C *T		0,88	0,02	0,95	0,52-1,75
*C/*C	татары АРД / татары контроль	0,83	0,05	0,89	0,29-2,64
*C/*T		0,56	0,35	1,19	0,67-2,09
*T/*T		0,65	0,21	0,88	0,51-1,53
*C *T		0,78	0,08	1,07	0,68-1,66
*C/*C	русские до 45 лет / русские контроль	0,66	0,19	0,63	0,08-4,99
*C/*T		0,13	2,33	0,38	0,11-1,37
*T/*T		0,09	2,91	2,63	0,84-8,24
*C *T		0,11	2,49	0,47	0,18-1,23
*C/*C	русские 45-60 лет / русские контроль	0,89	0,02	0,94	0,33-2,63
*C/*T		0,86	0,030	1,05	0,58-1,91
*T/*T		0,92	0,009	0,97	0,55-1,72
*C *T		0,98	0,01	1,01	0,64-1,59
*C/*C	русские > 60 лет / русские контроль	0,09	2,88	0,29	0,08-1,31
*C/*T		0,33	0,93	1,31	0,76-2,25
*T/*T		0,95	0,003	0,98	0,58-1,68
*C *T		0,51	0,44	0,86	0,55-1,34
*C/*C	татары до 45 лет / татары контроль	0,69	0,16	1,36	0,29-6,16
*C/*T		0,36	0,84	0,62	0,22-1,74
*T/*T		0,50	0,45	1,38	0,54-3,53
*C *T		0,72	0,13	0,87	0,41-1,86
*C/*C	татары 45-60 лет / татары контроль	0,15	2,05	0,36	0,08-1,55
*C/*T		0,31	1,04	1,31	0,78-2,21
*T/*T		0,79	0,07	0,93	0,56-1,56
*C *T		0,71	0,14	0,92	0,60-1,41
*C/*C	татары > 60 лет / татары контроль	0,88	0,02	0,94	0,41-2,13
*C/*T		0,83	0,04	0,95	0,61-1,49

*T/*T	0,78	0,08	1,06	0,69-1,64
*C *T	0,77	0,08	0,95	0,67-1,35

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

3.3.5. Анализ полиморфного варианта *VNTR 48bp* гена рецептора дофамина *DRD4*

Рецептор дофамина D4, трансмембранный G-белок, относится к семейству D2-подобных рецепторов. Ген рецептора дофамина D4 расположен на коротком плече хромосомы 11 (11p15.5) и содержит 4 экзона [132; 484]. Наиболее известный его полиморфный вариант- участок с повторяющейся последовательностью в 48 нуклеотидов с числом повторов от 2 до 11 копий, расположен в 3 экзоне (*VNTR 48bp*). Этот полиморфный вариант модифицирует экспрессию гена рецептора дофамина *DRD4* и влияет на длину белка в третьей цитоплазматической петле рецептора, изменяя его чувствительность [132]. Считается, что у носителей «длинных» (7 и больше повторов) аллелей чувствительность рецептора к дофамину ниже, чем у носителей «коротких» (6 и менее) аллелей.

Нами проведен анализ полиморфного варианта *VNTR 48bp* гена *DRD4* у 625 пациентов с БП и 655 контрольных индивидуумов. Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблице 3.3.13. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов полиморфного варианта *VNTR 48bp* соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). В целом, в обследованных выборках было идентифицировано 8 аллелей данного локуса, представленных в 22-х генотипах. Во всех этнических группах больных и контроля преобладающим по частоте является аллель *DRD4*4R* (от 70,73% у башкир до 80,97% у русских в группе пациентов, и от 69,41% у башкир до 79,82% у татар в группе контроля). Вторым по частоте ($\approx 10\%$) является

аллель *2R; еще реже встречаются аллели *3R, *5R и *7R, частота которых, однако, в обследованных выборках значительно варьирует, а наиболее редкими являются аллели *6R и *11R, обнаруженные нами в отдельных выборках с частотой менее 0,3%. (таблица 3.3.13).

По литературным данным, распространенность разных аллелей гена *DRD4* в разных этнических группах широко варьирует, но наиболее частым является аллель *DRD4*4R* – его имеют от 16% до 96% людей [276]. Аллель *DRD4*7R* очень часто встречается в Америке (48%) и гораздо реже в Южной и Восточной Азии (менее 2%), где более распространенным является аллель *DRD4*2R* (18%), который в Америке и в Африке встречается редко (2,9% и 1,7%). Частота остальных аллелей данного локуса значительно меньше [276].

По распределению частот аллелей данного полиморфного варианта и в контрольной выборке, и в выборке пациентов у башкир по сравнению с лицами татарской этнической принадлежности было обнаружено статистически значимо более высокое значение частоты аллеля *DRD4*3R* ($p=0,01$ и $p=0,007$, соответственно) и более низкое – частоты аллеля *DRD4*4R* ($p=0,003$ и $p=0,01$, соответственно). Также, и в контрольной выборке, и в выборке пациентов была обнаружена статистически значимая более низкая частота аллеля *DRD4*5R* ($p=0,02$ и $p=0,0005$, соответственно) у башкир по сравнению с лицами русской этнической принадлежности. Найдены и другие межпопуляционные различия, как в контрольной выборке, так и в группе пациентов, достигающие статистически значимой вероятности, а также исчезающие при введении поправки на множественность (таблица 3.3.14).

При сравнении групп БП и контроля статистически значимые результаты были получены только в этнической группе русских, где среди пациентов выявлены более высокая частота аллеля *DRD4*4R* ($p=0,0004$; $OR=1,83$; $CI=1,31-2,57$), а также более низкая частота аллелей *DRD4*7R* и *DRD4*3R* ($p=0,005$ и $p=0,03$, соответственно) по сравнению с контролем (таблица 3.3.15).

Таким образом, выявлены статистически значимые межпопуляционные отличия по распределению частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *VNTR 48bp* гена *DRD4* между всеми этническими группами как в контрольных выборках, так и в выборках пациентов. Установлено, что в группе русских аллель *DRD4*4R* может являться генетическим фактором риска развития БП, а аллель *DRD4*3R* и *DRD4*7R* – протективными факторами в отношении развития заболевания. Ассоциаций с клиническими характеристиками БП в группах всех исследованных этнических групп населения РБ не найдено [531; 540; 546].

Результаты исследований по поиску ассоциаций локуса *VNTR 48bp* гена *DRD4* с болезнью Паркинсона, проведенных в различных популяциях мира, противоречивы. Ricketts и соавт. (1998) установили более высокую частоту аллеля с 6 и более копиями повторов в группе БП по сравнению с контролем [96]. В аналогичных исследованиях, проведенных в Китае [276] и Индии [226], какой-либо ассоциации полиморфных вариантов данного локуса с БП не обнаружено.

Таблица 3.3.13.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *VNTR 48bp* гена *DRD4* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольных группах

Генотип	Контроль								Больные							
	башкиры		русские		Татары		в целом		башкиры		русские		татары		в целом	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
*2R/2R	5	5,88	6	3,41	17	4,49	29	4,43	1	1,22	9	4,57	7	3,06	23	3,68
*2R/3R	0	0	2	1,14	3	0,79	5	0,76	0	0	1	0,51	3	1,31	5	8,00
*2R/4R	6	7,06	13	7,39	41	10,82	60	9,16	8	9,76	17	8,63	15	6,55	53	8,48
*2R/5R	0	0	2	1,14	0	0	2	0,31	0	0	0	0	1	0,44	1	0,16
*2R/7R	1	1,18	2	1,14	0	0	3	0,46	0	0	1	0,51	0	0	1	0,16
*2R/8R	0	0	1	0,57	0	0	1	0,15	0	0	0	0	0	0	0	0
*3R/3R	2	2,35	7	3,98	4	1,06	14	2,14	2	2,44	2	1,02	2	0,87	11	1,76
*3R/4R	9	10,59	6	3,41	16	4,22	31	4,73	9	10,98	7	3,55	10	4,37	28	4,48
*3R/5R	0	0	1	0,57	1	0,26	2	0,31	1	1,22	0	0	0	0	1	0,16
*3R/7R	1	1,18	1	0,57	1	0,26	3	0,46	1	1,22	1	0,51	0	0	2	0,32
*4R/4R	44	51,77	101	57,39	261	68,87	415	63,36	45	54,88	142	72,08	159	69,43	422	67,52
*4R/5R	10	11,77	4	2,27	9	2,38	26	3,97	6	7,32	4	2,03	8	3,49	20	3,20
*4R/6R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,44	1	0,16
*4R/7R	4	4,71	20	11,36	16	4,22	41	6,26	3	3,66	7	3,55	13	5,68	31	4,96
*4R/8R	1	1,18	1	0,57	1	0,26	3	0,46	0	0	0	0	1	0,44	2	0,32
*5R/5R	1	1,18	2	1,14	5	1,32	8	1,22	2	2,44	0	0	3	5,68	6	0,95
*5R/7R	0	0	0	0	1	0,26	1	0,15	0	0	1	0,51	1	0,44	3	0,48

*5R/8R	1	1,18	1	0,57	0	0	1	0,15	0	0	1	0,51	0	0	0	0
*6R/7R	0	0	6	3,41	0	0	1	0,15	0	0	4	2,03	0	0	1	0,16
*7R/7R	0	0	6	3,41	3	0,79	9	1,37	4	4,88	9	4,57	2	0,88	11	1,76
*8R/8R	0	0	0	0	8	2,11	0	0	0	0	0	0	1	0,44	1	0,16
*4R/11R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,44	2	0,32
N	85		176		379		655		82		197		229		625	
Аллели																
*2R	17	10,0	32	9,09	78	10,29	129	9,85	10	6,10	37	9,39	33	7,21	106	8,48
*3R	14	8,24	24	6,82	29	1,19	69	5,27	15	9,15	13	3,30	17	3,71	58	4,64
*4R	118	69,41	246	69,89	605	79,82	991	75,65	116	70,73	319	80,97	367	80,13	981	78,48
*5R	13	7,65	11	3,12	21	2,77	48	5,95	11	5,71	5	1,27	17	3,71	37	2,96
*6R	0	0	1	0,28	0	0	1	0,07	0	0	1	0,25	1	0,22	2	0,16
*7R	6	3,52	36	10,23	24	3,17	67	5,11	12	7,32	19	4,82	19	4,15	60	4,80
*8R	2	1,18	2	0,57	1	0,13	5	0,39	0	0	0	0	3	0,66	4	0,32
*11R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,22	2	0,16

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетики-ригидная форма; ард – акинетики-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.3.14.

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *VNTR 48bp* гена *DRD4* между этническими группами в выборках больных и контроля

Аллели <i>DRD4 48bp</i>	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI
Группы контроля					
*2R	башкиры / татары	0,91	0,01	0,97	0,56-1,68
3R		0,01	6,11	2,26	1,17-4,37
4R		0,003	8,73	0,57	0,39-0,83
5R		0,002	9,36	2,91	1,42-5,93
*7R		0,71	0,14	1,19	0,48-2,96
*2R	русские / башкиры	0,74	0,11	0,9	0,48-1,67
*3R		0,56	0,34	0,82	0,41-1,62
*4R		0,91	0,01	1,02	0,69-1,52
5R		0,02	5,34	0,39	0,17-0,89
7R		0,01	6,95	3,11	1,29-7,54
*2R	русские / татары	0,53	0,39	0,87	0,57-1,34
3R		0,03	4,73	1,84	1,05-3,2
4R		0,0003	13,25	0,59	0,44-0,78
*5R		0,74	0,11	1,13	0,54-2,37
7R		0,000001	23,44	3,48	2,04-5,94
Группы пациентов с БП					
*2R	башкиры / татары	0,63	0,23	0,84	0,40-1,74
3R		0,01	7,31	2,61	1,27-5,36
4R		0,01	6,15	0,59	0,39-0,90
*5R		0,11	2,52	1,87	0,85-4,07
*7R		0,11	2,56	1,82	0,87-3,85
*2R	русские / башкиры	0,20	1,63	1,59	0,77-3,29
3R		0,004	8,31	0,34	0,16-0,73

4R		0,01	7,06	1,76	1,156-2,68
5R		0,0005	12,29	0,18	0,06-0,52
*7R		0,24	1,37	0,64	0,30-1,35
*2R	русские / татары	0,25	1,34	1,33	0,82-2,18
*3R		0,74	0,10	0,89	0,42-1,85
*4R		0,76	0,09	1,05	0,75-1,48
5R		0,03	5,02	0,33	0,12-0,91
*7R		0,63	0,23	1,17	0,61-2,24

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.3.15.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *VNTR 48bp* гена *DRD4* с развитием болезни Паркинсона

Аллели <i>DRD4 48bp</i>	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI
*2R	башкиры БП / башкиры контроль	0,19	1,71	0,58	0,26-1,32
*3R		0,77	0,09	1,12	0,52-2,40
*4R		0,79	0,07	1,07	0,67-1,70
*5R		0,74	0,11	0,87	0,38-1,99
*7R		0,13	2,35	2,16	0,79-5,89
*2R	русские БП / русские контроль	0,89	0,02	1,04	0,63-1,70
3R		0,03	4,88	0,47	0,23-0,93
4R		0,0004	12,42	1,83	1,31-2,53
*5R		0,08	3,05	0,39	0,14-1,16
7R		0,005	7,96	0,44	0,25-0,79
*2R	татары БП / татары контроль	0,07	3,276	0,68	0,44-1,04
*3R		0,92	0,01	0,97	0,53-1,78
*4R		0,89	0,02	1,02	0,76-1,36
*5R		0,36	0,84	1,35	0,71-2,59
*7R		0,37	0,80	1,32	0,72-2,44
*2R	в целом БП / в целом контроль	0,23	1,43	0,85	0,65-1,11
*3R		0,47	0,53	0,88	0,61-1,25
*4R		0,09	2,89	1,17	0,98-1,41
*5R		0,32	0,99	0,80	0,52-1,24
*7R		0,71	0,13	0,94	0,65-1,34

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

3.3.6. Анализ полиморфного варианта *VNTR 120bp* гена рецептора дофамина *DRD4*

Второй широко распространенный полиморфный локус гена *DRD4* представляет собой дубликацию участка 120 п.н. в промоторном регионе (*DRD4 120bp*) и содержит сайты связывания нескольких транскрипционных факторов [466], что обуславливает его влияние на экспрессию гена [85; 202; 213]. Этот локус может содержать одну или две [466], очень редко три [510] и четыре копии 120-и нуклеотидного фрагмента [85], число которых влияет на уровень экспрессии гена. В экспериментах на клеточных линиях было отмечено уменьшение экспрессии гена в ряду: 1повтор-2повтора-4 повтора в этом локусе [85; 213].

Нами проведен анализ полиморфного варианта *VNTR 120bp* гена *DRD4* у 614 пациентов с БП и 658 контрольных индивидуумов. Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблице 3.3.16, из которой видно, что в обследованных нами выборках в данном локусе было выявлено два типа аллелей - *DRD4*L* - «длинный», с двумя копиями повтора, и *DRD4*S*- «короткий», с одной копией повтора. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов полиморфного варианта *VNTR 120bp* соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Наиболее распространенным является аллель **L*, частота которого у жителей Республики Башкортостан составляет более 80%.

По распределению частот генотипов и аллелей данного полиморфного варианта в контрольной выборке была обнаружена статистически значимая более высокая частота генотипа **S/S* у башкир по сравнению с лицами татарской этнической принадлежности ($P_{\text{Бонферрони}} = 0,0024$; $\chi^2 = 11,19$). В группе

больных статистически значимых различий между этносами не обнаружено ($p > 0,05$).

При сравнении частот аллелей и генотипов локуса *VNTR 120bp* гена *DRD4* между группами БП и контроля статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

При разделении пациентов по форме заболевания и сравнении полученных таким образом групп с группой контроля (с учетом этнической принадлежности) статистически значимых различий по частотам аллелей и генотипов данного полиморфного локуса также не выявлено ($p > 0,05$).

Мы проанализировали характер распределения частот аллелей и генотипов данного локуса в зависимости от возраста начала БП. В результате сравнительного анализа была установлена статистически значимая более высокая частота длинного аллеля *DRD4*L* ($p = 0,048$, $\chi^2 = 3,99$, $OR = 1,99$, $95\%CI = 1,00-3,94$) в группе русских пациентов с дебютом заболевания старше 60 лет по сравнению с контролем.

Таким образом, по распределению частот генотипов полиморфного варианта *VNTR 120bp* гена *DRD4* статистически значимые различия между башкирами и татарами в контрольной выборке. Установлено, что аллель *DRD4*L* является возможным маркером генетического риска развития заболевания после 60 лет ($p = 0,048$, $OR = 1,99$) у русских. Других ассоциаций с клиническими характеристиками БП в исследованных этнических группах населения РБ не найдено [531; 540; 542; 546].

Согласно опубликованным данным, ассоциация короткого аллеля **S* (120bpWT) гена *DRD4* с болезнью Паркинсона ранее была обнаружена в двух популяциях Индии [226; 399].

Таблица 3.3.16.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *VNTR 120bp* (в 5-UTR) гена *DRD4* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольных группах

<i>DRD4 120bp</i>	Аллели				Генотипы						N	χ^2
	<i>*S</i>		<i>*L</i>		<i>*S/*S</i>		<i>*S/*L</i>		<i>*L/*L</i>			
Контроль	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p		
башкиры	33	18,97	141	81,03	8	9,20	17	19,54	62	71,26	87	1,54
русские	54	16,46	274	83,54	6	3,66	42	25,61	116	70,73	164	0,78

татары	124	15,90	656	84,10	8	2,05	108	27,69	274	70,26	390	0,49	
*в целом	216	16,41	1100	83,59	22	3,34	172	26,14	464	70,52	658	1,47	
Больные БП													
башкиры	32	19,05	136	80,95	3	3,57	26	30,95	55	65,48	84	0	
русские	53	13,73	333	86,27	7	3,63	39	20,21	147	76,17	193	3,17	
татары	68	15,39	374	84,61	9	4,07	50	22,62	162	73,30	221	3,79	
*в целом	191	15,55	1037	84,45	22	3,58	147	23,94	445	72,48	614	2,82	
Формы БП													
башкиры	рд	12	25,00	36	75,00	2	8,33	8	33,33	14	58,34	24	0,3
	ар	5	22,73	17	77,27	0	0,00	5	45,45	6	54,55	11	0,95
	ард	9	16,07	47	83,93	1	3,57	7	25,00	20	71,43	28	0,15
русские	рд	12	9,38	116	90,62	1	1,56	10	15,63	53	82,81	64	0,41
	ар	8	26,67	22	73,33	2	13,33	4	26,67	9	60,00	15	1,52
	ард	10	11,11	80	88,89	1	2,22	8	17,78	36	80,00	45	0,45
татары	рд	20	14,09	122	85,91	3	4,23	14	19,72	54	76,06	71	2,44
	ар	7	10,94	57	89,06	0	0,00	7	21,88	25	78,12	32	0,48
	ард	22	17,19	106	82,81	4	6,25	14	21,88	46	71,88	64	3,43
Возраст манифестации БП													
башкиры	до 45 лет	1	5,56	17	94,44	0	0,00	1	11,11	8	88,89	9	0,03
	45-60 лет	13	25,00	39	75,00	1	3,85	11	42,31	14	53,85	26	0,43
	> 60 лет	13	20,31	59	79,69	2	6,25	9	28,13	21	65,62	32	0,55
русские	до 45 лет	8	19,05	34	80,95	1	4,76	6	28,57	14	66,67	21	0,11
	45-60 лет	18	15,52	98	84,48	3	5,17	12	20,69	43	74,14	58	2,58
	> 60 лет	11	9,02	111	90,98	0	0,00	11	18,03	50	81,97	61	0,6
татары	до 45 лет	8	19,05	34	80,95	2	9,52	4	19,05	15	71,43	21	3,07
	45-60 лет	16	12,90	108	87,10	1	1,61	14	22,58	47	75,81	62	0
	> 60 лет	30	14,85	172	85,15	5	4,95	20	19,80	76	75,25	101	2,76

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; χ^2 – значение показателя Харди-Вайнберга; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетико-ригидная форма; ард – акинетико-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.3.17.

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *VNTR 120bp* (в 5'-UTR) гена *DRD4* между этническими группами в выборках больных и контроля

Генотип <i>DRD4 120bp</i>	Сравниваемые	χ^2	p	p (fisher)	Аллели	χ^2	p
Группы контроля							
S/S	башкиры / татары	11,19	0,0008	0,003	*S *L	0,97	0,32
*S/L		2,44	0,12	0,14			
*L/L		0,03	0,85	0,90			
*S/S	русские / башкиры	3,31	0,07	0,09	*S *L	0,49	0,48
*S/L		1,16	0,28	0,35			
*L/L		0,008	0,93	0,99			
*S/S	русские / татары	1,21	0,27	0,37	*S *L	0,05	0,81
*S/L		0,25	0,61	0,68			
*L/L		0,01	0,91	0,99			
Группы пациентов с БП							
*S/S	башкиры / татары	0,04	0,84	0,99	*S *L	1,19	0,27
*S/L		2,26	0,13	0,14			
*L/L		1,82	0,18	0,20			
*S/S	русские / башкиры	0,0005	0,98	0,99	*S *L	2,55	0,11

*S/L	русские / татары	2,26	0,13	0,06	*S *L	0,45	0,50
*L/L		3,39	0,07	0,08			
*S/S		0,06	0,81	0,99			
*S/L		0,36	0,55	0,64			
*L/L		0,45	0,50	0,57			

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.3.18.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *VNTR 120bp* (в 5-UTR) гена *DRD4* с развитием болезни Паркинсона, ее клинических форм и возраста манифестации

Генотип <i>DRD4</i> 5-UTR	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI
*S/S	башкиры БП / башкиры контроль	0,13	2,25	0,37	0,09-1,43
*S/L		0,09	2,96	1,85	0,91-3,73
*L/L		0,42	0,66	0,76	0,40-1,46
*S *L		0,98	0,01	1,005	0,59-1,73
*S/S	русские БП / русские контроль	0,99	0,01	0,99	0,33-3,01
*S/L		0,22	1,48	0,74	0,45-1,21
*L/L		0,25	1,35	1,32	0,82-2,12
*S *L		0,31	1,04	0,81	0,54-1,22
*S/S	татары БП / татары контроль	0,14	2,13	2,03	0,77-5,33
*S/L		0,17	1,89	0,76	0,52-1,12
*L/L		0,42	0,64	1,16	0,80-1,68
*S *L		0,81	0,06	0,96	0,69-1,33
*S/S	русские РД / русские контроль	0,41	0,68	0,42	0,05-3,54
*S/L		0,11	2,61	0,54	0,25-1,15
*L/L		0,06	3,50	1,99	0,96-4,14
*S *L		0,05	3,74	0,52	0,27-1,02
*S/S	русские АД / русские контроль	0,08	3,01	4,05	0,74-22,11
*S/L		0,93	0,01	1,06	0,32-3,49
*L/L		0,39	0,75	0,62	0,21-1,84
*S *L		0,16	1,99	1,85	0,78-4,36
*S/S	русские АД / русские контроль	0,64	0,23	0,59	0,07-5,10
*S/L		0,28	1,19	0,63	0,27-1,46
*L/L		0,22	1,53	1,66	0,74-3,69
*S *L		0,21	1,56	0,63	0,34-1,30
*S/S	татары РД / татары контроль	0,27	1,22	2,11	0,55-8,14
*S/L		0,16	1,96	0,64	0,34-1,198
*L/L		0,32	0,98	1,34	0,75-2,42
*S *L		0,58	0,29	0,87	0,52-1,44
*S/S	татары АД / татары контроль	0,79	0,37	0,69	0,04-12,26
*S/L		0,48	0,50	0,73	0,31-1,74
*L/L		0,35	0,89	1,51	0,64-3,59
*S *L		0,29	1,11	0,65	0,29-1,46
*S/S	татары АД / татары контроль	0,05	3,77	3,18	0,93-10,89
*S/L		0,33	0,95	0,73	0,39-1,38
*L/L		0,79	0,07	1,08	0,60-1,95
*S *L		0,71	0,14	1,09	0,67-1,81
*S/S	русские до 45 лет / русские контроль	0,80	0,06	1,32	0,15-11,50
*S/L		0,97	0,08	1,16	0,42-3,189
*L/L		0,70	0,15	0,83	0,31-2,18

*S *L		0,67	0,18	1,19	0,52-2,72
*S/S	русские 45-60 лет / русские контроль	0,62	0,25	1,44	0,35-5,94
*S/L		0,45	0,56	0,76	0,37-1,57
*L/L		0,62	0,24	1,19	0,60-2,33
*S *L		0,81	0,06	0,93	0,52-1,67
*S/S		русские > 60 лет / русские контроль	0,18	1,76	0,19
*S/L	0,23		1,42	0,64	0,30-1,34
*L/L	0,09		2,90	1,88	0,90-3,92
S	0,048		3,99	0,50	0,25-0,99
L	0,048		3,99	1,99	1,00-3,94
*S/S	татары до 45 лет / татары контроль	0,03	4,69	5,03	0,99-25,31
*S/L		0,39	0,75	0,61	0,20-1,87
*L/L		0,91	0,01	1,06	0,40-2,79
*S *L		0,59	0,29	1,24	0,57-2,75
*S/S	татары 45-60 лет / татары контроль	0,82	0,05	0,78	0,09-6,37
*S/L		0,39	0,71	0,76	0,40-1,44
*L/L		0,37	0,80	1,33	0,71-2,47
*S *L		0,39	0,73	0,78	0,45-1,37
*S/S	татары > 60 лет / татары контроль	0,11	2,62	2,49	0,79-7,77
*S/L		0,11	2,59	0,64	0,38-1,10
*L/L		0,32	0,98	1,29	0,78-2,12
*S *L		0,72	0,13	0,93	0,59-1,42

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

3.3.7. Анализ полиморфного варианта *rs747302* (616C>T) гена рецептора дофамина *DRD4*

Еще один полиморфный вариант промоторной области гена *DRD4* – однонуклеотидная замена 616C>T (*rs747302*). Предполагалось, что этот полиморфный вариант оказывает влияние на экспрессию гена: аллель *DRD4*С* может приводить к потере AP-2-сайта связывания и репрессировать транскрипцию гена [105]. Позже исследования показали, что для этого полиморфного варианта не найдено статистически значимой взаимосвязи с уровнями экспрессии мРНК [485]. Установлено, что гаплотипы, включающие некоторые полиморфные варианты промоторного региона гена *DRD4*, включая *rs747302*, являются генетическими факторами риска развития шизофрении и СДВГ [72; 105].

Нами проведен анализ полиморфного варианта *rs747302 (616C>T)* гена *DRD4* у 548 пациентов с БП и 602 контрольных индивидуумов. Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблице 3.3.19, а сравнительный анализ по полученным данным – в таблицах 3.3.20 и 3.3.21. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов полиморфного варианта *rs747302* соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Из таблицы 3.3.19 видно, что во всех трех этнических группах, как среди здоровых, так и среди больных индивидов, в гене *DRD4* преобладающим по частоте является аллель **G* (62,37% и 61,5%, соответственно).

По литературным данным, в европейской (венгерской) популяции аллели встречаются с примерно одинаковой частотой с незначительным преобладанием аллеля *rs747302*G* (51,5%) (по данным <http://alfred.med.yale.edu.alfred/index.asp>). По данным проекта НарМар, наблюдается преобладание аллеля **G* также у американцев европеоидного происхождения (CEU) (55,8%) и афроамериканцев (YRI) (57,6%) (по данным http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=747302).

При сравнении между собой исследуемых этнических групп по распределению частот генотипов и аллелей данного полиморфного варианта в контрольной выборке достоверной разницы не было обнаружено; а в группе больных было выявлено статистически значимо более высокое значение частоты генотипа **C/G* ($p=0,01$; $\chi^2=5,56$) и более низкое значение частоты генотипа **G/G* ($p=0,047$; $\chi^2=3,95$) у русских по сравнению с лицами татарской этнической принадлежности. Также выявлено более высокое значение частоты генотипа **C/G* ($p=0,02$; $\chi^2=5,59$) у русских по сравнению с башкирами, хотя по распределению частот аллелей в выборках пациентов между тремя этносами статистически значимых различий не обнаружено. Все полученные различия потеряли свою достоверность после введения поправки на множественность (таблица 3.3.20).

При сравнении частот аллелей и генотипов локуса *rs747302* гена *DRD4* между группами БП и контроля статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

При разделении пациентов по форме заболевания, а также в зависимости от возраста манифестации БП и сравнении полученных таким образом групп с группой контроля (с учетом этнической принадлежности) статистически значимых различий по частотам аллелей и генотипов данного полиморфного локуса также не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, выявлены статистически значимые отличия по распределению частот генотипов полиморфного варианта *rs747302* гена *DRD4* между русскими и башкирами, а также между русскими и татарами в выборках пациентов. Ассоциаций с клиническими характеристиками БП в исследованных этнических группах не найдено [531; 540; 546].

Исследований, посвященных поиску ассоциаций данного полиморфного варианта с развитием БП, нами не найдено.

Таблица 3.3.19.
Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs747302 (616C>T)* гена *DRD4* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольных группах

616C>T		Аллели				Генотипы						N	χ^2
		*C		*G		*C/C		*C/G		*G/G			
		n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)		
Контроль													
башкиры		74	42,53	100	57,47	16	18,39	42	48,28	29	33,33	87	0,01
русские		83	34,87	155	65,13	12	10,08	59	49,58	48	40,34	119	1
татары		285	37,4	477	62,6	48	12,6	189	49,61	144	37,8	381	1,34
*в целом		453	37,63	751	62,37	77	12,79	299	49,67	226	37,54	602	2,04
Больные БП													
башкиры		53	38,97	83	61,03	11	16,18	31	45,59	26	38,24	68	0,12
русские		135	40,66	197	59,24	18	10,84	99	59,64	49	29,52	166	2,24
татары		168	37	286	63	30	13,22	108	47,58	89	39,21	227	0,1
*в целом		422	38,5	674	61,5	72	13,14	278	50,73	198	36,13	548	2,78
Формы БП													
башкиры	рд	19	39,58	29	60,42	4	16,67	11	45,83	9	37,5	24	0,04
	ар	7	43,75	9	56,25	2	25	3	37,5	3	37,5	8	0,45
	ард	7	40,48	15	59,32	3	27,27	1	9,09	7	63,64	11	1,87
русские	рд	50	41,67	70	58,33	8	13,33	34	56,67	18	30	60	1,65
	ар	13	40,62	19	59,38	3	18,75	7	43,75	6	37,5	16	0,14
	ард	24	35,29	44	64,71	1	2,94	22	64,71	11	32,35	34	1,9
татары	рд	59	37,82	97	62,18	12	15,38	35	44,87	31	39,74	78	0,16
	ар	23	38,33	37	61,67	5	16,67	13	43,33	12	40	30	0,21
	ард	44	36,07	78	63,93	6	9,84	32	52,46	23	37,7	61	1,15

Возраст начала БП													
башкиры	до 45 лет	5	35,71	9	64,29	0	0	5	71,43	2	28,57	7	2,16
	45-60 лет	15	35,71	27	64,29	3	14,29	9	42,86	9	42,86	21	0,09
	> 60 лет	24	41,38	34	58,62	6	20,69	12	41,38	11	37,93	29	0,63
русские	до 45 лет	17	47,22	19	52,78	2	11,11	13	72,22	3	16,67	18	3,63
	45-60 лет	41	40,2	61	59,8	8	15,69	25	49,02	18	35,29	51	0,02
	> 60 лет	40	37,04	68	62,96	4	7,41	32	59,26	18	33,33	54	2,95
татары	до 45 лет	12	31,58	26	68,42	1	5,26	10	52,63	8	42,11	19	0,9
	45-60 лет	53	40,15	79	59,85	11	16,67	31	46,97	24	36,36	66	0,03
	> 60 лет	66	33,33	132	66,67	11	11,11	44	44,44	44	44,44	99	0

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; χ^2 – значение показателя Харди-Вайнберга; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетико-ригидная форма; ард – акинетико-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.3.20.

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs747302 (616C>T)* гена *DRD4* между этническими группами в выборках больных и контроля

Генотип <i>616C>T</i>	Сравниваемые группы	χ^2	p	Аллели	χ^2	p
Группы контроля						
*C/C	башкиры / татары	2,01	0,16	*C *G	1,57	0,21
*C/G		0,05	0,82			
*G/G		0,61	0,44			
*C/C	русские / башкиры	2,95	0,09	*C *G	2,49	0,11
*C/G		0,03	0,85			
*G/G		1,05	0,30			
*C/C	русские / татары	0,54	0,46	*C *G	0,49	0,48
*C/G		0,01	0,99			
*G/G		0,25	0,62			
Группы пациентов с БП						
*C/C	башкиры / татары	0,38	0,54	*C *G	0,17	0,68
*C/G		0,08	0,77			
*G/G		0,02	0,89			
*C/C	русские / башкиры	1,26	0,26	*C *G	0,11	0,74
C/G		3,86	0,05 0,15**			
*G/G		1,68	0,19			
*C/C	русские / татары	0,50	0,48	*C *G	1,08	0,29
C/G		5,56	0,02 0,06**			
G/G		3,95	0,05			

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.3.21.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *rs747302 (616C>T)* гена *DRD4* с развитием болезни Паркинсона, ее клинических форм и возраста манифестации

Генотип <i>DRD4</i>	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI
*C/C	башкиры БП / башкиры контроль	0,72	0,13	0,86	0,37-1,99
*C/G		0,74	0,11	0,89	0,48-1,69
*G/G		0,53	0,40	1,24	0,64-2,39
*C *G		0,53	0,39	0,86	0,55-1,36

*C/C	русские БП / русские контроль	0,84	0,04	1,08	0,50-2,35
*C/G		0,09	2,84	1,50	0,93-2,42
*G/G		0,06	3,61	0,62	0,38-1,02
*C *G		0,16	1,97	1,28	0,91-1,81
*C/C	татары БП / татары контроль	0,83	0,05	1,06	0,65-1,72
*C/G		0,63	0,23	0,92	0,66-1,28
*G/G		0,73	0,12	1,06	0,76-1,49
*C *G		0,89	0,02	0,98	0,77-1,25
*C/C	русские РД / русские контроль	0,52	0,42	1,37	0,53-3,56
*C/G		0,37	0,80	1,33	0,71-2,48
*G/G		0,18	1,83	0,63	0,33-1,23
*C *G		0,21	1,58	1,33	0,85-1,09
*C/C	русские АР / русские контроль	0,30	1,07	2,06	0,51-8,26
*C/G		0,66	0,19	0,79	0,28-2,26
*G/G		0,83	0,05	0,89	0,30-2,60
*C *G		0,52	0,41	1,28	0,60-2,72
*C/C	русские АРД / русские контроль	0,19	1,74	0,27	0,03-2,16
*C/G		0,12	2,43	1,86	0,85-4,11
*G/G		0,39	0,71	0,71	0,32-1,58
*C *G		0,95	0,01	1,02	0,58-1,79
*C/C	татары РД / татары контроль	0,51	0,44	1,26	0,64-2,50
*C/G		0,45	0,58	0,83	0,51-1,35
*G/G		0,75	0,10	1,10	0,66-1,79
*C *G		0,92	0,01	1,02	0,71-1,45
*C/C	татары АР / татары контроль	0,52	0,41	1,39	0,51-3,79
*C/G		0,51	0,43	0,78	0,37-1,64
*G/G		0,81	0,06	1,09	0,51-1,64
*C *G		0,89	0,02	1,04	0,61-1,79
*C/C	татары АРД / татары контроль	0,54	0,37	0,76	0,31-1,85
*C/G		0,68	0,17	1,12	0,65-1,93
*G/G		0,99	0,01	0,99	0,57-1,74
*C *G		0,78	0,08	0,94	0,63-1,41
*C/C	русские до 45 лет / русские контроль	0,89	0,02	1,11	0,23-5,45
*C/G		0,07	3,21	2,64	0,89-7,88
*G/G		0,39	0,71	0,71	0,32-1,58
*C *G		0,15	2,06	1,67	0,82-3,39
*C/C	русские 45-60 лет / русские контроль	0,29	1,08	1,66	0,63-4,34
*C/G		0,95	0,01	0,98	0,51-1,88
*G/G		0,54	0,38	0,81	0,41-1,59
*C *G		0,35	0,87	1,26	0,78-2,02
*C/C	русские > 60 лет / русские контроль	0,57	0,32	0,71	0,22-2,32
*C/G		0,24	1,39	1,48	0,77-2,84
*G/G		0,38	0,77	0,74	0,38-1,45
*C *G		0,69	0,15	1,09	0,68-1,76
*C/C	татары до 45 лет / татары контроль	0,34	0,91	0,39	0,05-2,95
*C/G		0,79	0,07	1,13	0,45-2,84
*G/G		0,71	0,14	1,19	0,47-3,05
*C *G		0,47	0,53	0,77	0,38-1,56
*C/C	татары 45-60 лет / татары контроль	0,37	0,81	1,39	0,68-2,84
*C/G		0,69	0,16	0,89	0,53-1,52

*G/G		0,82	0,05	0,94	0,55-1,62
*C *G		0,55	0,36	1,12	0,77-1,64
*C/C	татары > 60 лет / татары контроль	0,69	0,16	0,87	0,43-1,74
*C/G		0,36	0,84	0,81	0,52-1,27
*G/G		0,23	1,46	1,32	0,84-2,06
*C *G		0,29	1,12	0,84	0,60-1,16

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

3.3.8. Анализ полиморфного варианта *rs1799836* гена моноаминоксидазы типа В МАО-В

Фермент моноаминоксидаза типа В (МАО-В) в организме человека регулирует распад дофамина на триптамин и тирамин [216]. Ген *МАО-В* расположен на коротком плече X-хромосомы (Xp11.23), содержит 15 экзонов и 14 интронов [392]. Полиморфный вариант *rs1799836* представляет собой однонуклеотидную замену А/Г в 36 bp вверх от 5'-UTR гена *МАО-В* [528]. При этом, хотя аминокислотная последовательность кодируемого геном белка и не меняется, аллель *rs1799836*G* связан с более низкой активностью фермента [264].

Нами проведен анализ полиморфного варианта *rs1799836* гена *МАО-В* у 571 пациентов с БП (243 мужчины) и 656 контрольных индивидуумов (204 мужчины). Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблицах 3.3.22 и 3.3.23, а сравнительный анализ по полученным данным – в таблицах 3.3.24-3.3.28. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов полиморфного варианта *rs1799836* соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p>0,05$).

Из таблиц 3.3.22 и 3.3.23 видно, что у жителей РБ в целом по локусу *rs1799836* гена *МАО-В* преобладающим по частоте является аллель *Т (приблизительно 60%). При сравнении между собой соответствующих выборок мужчин и женщин обнаружено, что в контрольной выборке у

мужчин татарской национальности аллель **T* встречается со статистически значимой большей частотой (70,87%), чем у женщин (63,31%) ($p=0,041$, $\chi^2=4,19$) (таблица 3.3.24).

Между отдельными этносами также выявляются статистически значимые различия как по частоте генотипов, так и по частоте аллелей (таблицы 3.3.25 и 3.3.26). В частности, аллель **T* с наиболее низкой частотой встречается среди русских: в контрольных выборках его частота составляет 40% у мужчин и 50,6% у женщин, в то время как среди башкир эти показатели составляют, соответственно 56,25% и 65,45%, а среди татар – соответственно, 70% и 63,31%. В результате, наибольшие статистически значимые различия установлены между контрольными группами русских и татар ($p=0,000001$ и $p=0,0004$ для мужчин и женщин, соответственно). Также в выборках контроля статистически значимыми являются различия между башкирами и татарами у мужчин ($p=0,025$) и между русскими и башкирами у женщин ($p=0,0071$). В выборках пациентов с БП аналогичные межэтнические различия сохраняются, но с более низкими уровнями статистической значимости: среди мужчин у русских больных БП частота аллеля **T* статистически значимо ниже, чем у больных башкир ($p=0,001$ у мужчин;) и татар ($p=0,007$ у мужчин) (таблица 3.3.25). У женщин также сохраняются аналогичные статистически значимые различия: $p=0,039$ (у русских по сравнению с башкирками) и $p=0,018$ (у русских по сравнению с татарками) (таблица 3.3.26).

Согласно опубликованным данным, в различных популяциях мира частота аллелей данного локуса значительно варьирует. Аллель *rs1799836*T* преобладает у американцев северо-европейского и западно-европейского происхождения (CEU, НарМар), встречаясь среди них с частотой 60,3%; в азиатских популяциях частота этого аллеля составляет 76,8% в Китае (CHB, НарМар) и 85,3% в Японии (JPT, НарМар). В африканских популяциях аллель *rs1799836*T* является минорным, он встречается с частотой 24,3% у

нигерийцев (YRI, HarMap) и 30,6% у афро-американцев (ASW, HarMap). (по данным http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1799836).

При сравнении групп БП и контроля статистически значимые различия обнаружены только среди мужчин башкирской национальности: выявлена более высокая частота аллеля **T* у больных ($p=0,028$; $OR=2,25$; $CI=1,08-4,66$). Среди женщин различий между пациентами и контролем по распределению частот аллелей данного полиморфного локуса не выявлено ($p>0,05$).

При разделении пациентов по форме заболевания у мужчин русской этнической принадлежности с акинетико-ригидно-дрожательной формой БП выявлены статистически значимые более высокие частоты аллеля **T* по сравнению с контролем ($p=0,0008$). У мужчин татарского этноса с этой же развернутой формой БП отмечена достоверно более высокая частота аллеля **C* ($p=0,0007$) по сравнению с контролем. При разделении пациентов по возрасту манифестации БП обнаружено, что у русских мужчин с возрастом манифестации БП после 60 лет обнаружена более высокая частота аллеля **T* ($p=0,021$; $\chi^2=5,34$; $OR=2,19$; $CI=1,21-4,28$) по сравнению с контролем.

У русских женщин с возрастом манифестации БП после 60 лет обнаружена более высокая частота генотипа **T/T* ($p=0,028$; $\chi^2=4,84$; $OR=2,01$; $CI=1,07-3,74$) по сравнению с контролем. Эта ассоциация теряет свою значимость при введении поправки на множественность ($P_{\text{Бонферрони}}=0,083$) (таблица 3.3.28).

Таким образом, нами обнаружены межпопуляционные различия в распределении частот аллелей и генотипов данного полиморфного варианта гена *MAO-B*. Также выявлено, что маркером генетического риска развития БП может являться аллель *rs1799836*T*, но только у мужчин башкир. У русских мужчин этот же аллель *rs1799836*T* может являться генетическим маркером риска развития развернутой формы заболевания после 60 лет. У мужчин татар маркером генетического риска развития развернутой

акинетики-ригидно-дрожательной формы может являться аллель *rs1799836*С*.

В литературе найдено немалое количество работ, посвященных поиску ассоциаций данного полиморфного варианта с БП. Установлена значимая ассоциация аллеля *rs1799836*Т* с риском развития заболевания у китайцев [288; 371; 410; 447; 503; 486], японцев [225], индийцев [370], жителей Сингапура [323], американцев [217; 224], европейцев [62; 376]. В мета-анализе, включившем 14 исследований, показано, что полиморфный вариант *rs1799836* увеличивает риск возникновения БП (для аллеля *rs1799836*С*: OR=0,84, 95% CI=0,72-0,97, p=0,021) [214]. Еще одно недавнее исследование в китайской популяции показало, что гаплотип *rs4680*С/С* и *rs1799836*А/А* связан с повышенным риском развития БП [377].

Таблица 3.3.22.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs1799836* гена *MAO-B* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольных группах мужского пола

<i>MAO-B</i>		Аллели				Генотипы						
		<i>*С</i>		<i>*Т</i>		<i>*С/С</i>		<i>*С/Т</i>		<i>*Т/Т</i>		N
		n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	
Контроль												
	башкиры	28	43,75	36	56,25	14	43,75	0	0	18	56,25	32
	русские	48	60	32	40	24	60	0	0	16	40	40
	татары	74	29,13	180	70,87	37	29,13	0	0	90	70,87	127
	<i>*в целом</i>	158	38,73	250	61,27	79	38,73	0	0	125	61,27	204
Больные БП												
	башкиры	18	25,71	52	74,29	9	25,71	0	0	26	74,29	35
	русские	92	48,42	98	51,58	46	48,42	0	0	49	51,58	95
	татары	76	35,19	140	64,81	38	35,19	0	0	70	64,81	108
	<i>*в целом</i>	190	39,01	296	60,99	95	39,01	0	0	148	60,99	243
Формы БП												
башкиры	рд	4	18,18	18	81,82	2	18,18	0	0	9	81,82	11
	ар	0	0	12	100	0	0	0	0	6	100	6
	ард	10	45,46	12	54,54	5	45,46	0	0	6	54,54	11
Русские	рд	38	51,35	36	48,65	19	51,35	0	0	18	48,65	37
	ар	10	71,43	4	28,57	5	71,43	0	0	2	28,57	7
	ард	8	25	24	75	4	25	0	0	12	75	16
Татары	рд	24	27,91	62	72,09	12	27,91	0	0	31	72,09	43
	ар	10	35,71	18	64,29	5	35,71	0	0	9	64,29	14
	ард	26	54,17	22	45,83	13	54,17	0	0	11	45,83	24
Возраст начала БП												
башкиры	до 45 лет	2	25	6	75	1	25	0	0	3	75	4
	45-60 лет	6	27,27	16	72,73	3	27,27	0	0	8	72,73	11
	> 60 лет	8	26,67	22	73,33	4	26,67	0	0	11	73,33	15
Русские	до 45 лет	8	57,14	6	42,86	4	57,14	0	0	3	42,86	7

	45-60 лет	24	44,44	30	55,56	12	44,44	0	0	15	55,56	27
	> 60 лет	26	40,63	38	59,37	13	40,63	0	0	19	59,37	32
Татары	до 45 лет	6	33,33	12	66,67	3	33,33	0	0	6	66,67	9
	45-60 лет	16	40	24	60	8	40	0	0	12	60	20
	> 60 лет	38	34,55	72	65,45	19	34,55	0	0	36	65,45	55

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетико-ригидная форма; ард – акинетико-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.3.23.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs1799836* гена *MAO-B* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольных группах женского пола

<i>MAO-B</i>	Аллели				Генотипы						N	χ^2	
	*C		*T		*C/C		*C/T		*T/T				
Контроль	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)			
башкиры	38	34,55	72	65,45	10	18,18	18	32,73	27	49,09	55	1,2	
русские	157	49,37	161	50,63	46	28,93	65	40,88	48	30,19	159	0,28	
татары	171	36,69	295	63,31	33	14,16	105	45,06	95	40,77	233	0,21	
*в целом	372	41,15	532	58,85	90	19,91	192	42,48	170	37,61	452	1,83	
Больные БП													
башкиры	36	33,96	70	66,04	5	9,43	26	49,06	22	41,51	53	0,46	
русские	111	45,87	131	54,13	29	23,97	53	43,8	39	32,23	121	1,68	
татары	96	35,56	174	64,44	21	15,56	54	40	60	44,44	135	2,18	
*в целом	255	38,87	401	61,13	57	17,38	141	42,99	130	39,63	328	2,99	
Форма БП													
башкиры	рд	13	32,5	27	67,5	1	5	11	55	8	40	20	1,29
	ар	0	0	8	100	0	0	0	0	4	100	4	-
	ард	9	30	21	70	2	13,33	5	33,33	8	53,33	15	0,64
русские	рд	38	43,18	50	56,82	10	22,73	18	40,91	16	36,36	44	1,22
	ар	10	55,56	8	44,44	3	33,33	4	44,44	2	22,22	9	0,09
	ард	23	42,59	31	57,41	5	18,52	13	48,15	9	33,33	27	0,01
татары	рд	28	27,45	74	72,55	5	9,8	18	35,29	28	54,91	51	0,66
	ар	16	50	16	50	4	25	8	50	4	25	16	0
	ард	21	30,88	47	69,12	5	14,71	11	32,35	18	52,94	34	1,99
Возраст начала БП													
башкиры	до 45 лет	0	0	4	100	0	0	0	0	2	100	2	-
	45-60 лет	9	26,47	25	73,53	0	0	9	52,94	8	47,06	17	2,2
	> 60 лет	13	30,95	29	69,05	2	9,52	9	42,86	10	47,62	21	0
русские	до 45 лет	11	45,83	13	54,17	2	16,67	7	58,33	3	25	12	0,37
	45-60 лет	34	48,57	36	51,43	10	28,57	14	40	11	31,43	35	1,39
	> 60 лет	35	41,67	49	58,33	9	21,43	17	40,48	16	38,09	42	1,18
татары	до 45 лет	7	31,82	15	68,18	1	9,1	5	45,45	5	45,45	11	0,02
	45-60 лет	31	32,98	67	67,02	5	10,2	21	42,86	23	46,94	49	0
	> 60 лет	41	36,61	71	63,39	11	19,64	19	33,93	26	46,43	56	3,05

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; χ^2 – значение показателя Харди-Вайнберга; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетико-ригидная форма; ард – акинетико-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.3.24.
Сравнительный анализ частот аллелей полиморфного локуса *rs1799836* гена *MAO-B* между группами мужчин и женщин

Сравниваемые группы		Аллели	p	χ^2	$P_{\text{Бонферрони}}$
Группы контроля	башкиры	*T *C	0,23	1,46	0,69
	русские		0,09	2,89	0,27
	татары		0,041*	4,19	0,12
	в целом		0,41	0,69	0,99
Группы БП	башкиры	*T *C	0,25	1,35	0,75
	русские		0,60	0,28	0,99
	татары		0,93	0,01	0,99
	в целом		0,94	0,01	0,99

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.3.25.
Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs1799836* гена *MAO-B* между этническими группами в выборках больных и контроля мужского пола

Генотип <i>MAO-B</i> муж	Сравниваемые группы	χ^2	p	Аллели	χ^2	p
Группы контроля						
*C/*C	башкиры / татары	2,51	0,11	*C *T	5,01	0,025*
*T/*T		2,51	0,11			
*C/*C	русские / башкиры	1,88	0,17	*C *T	3,77	0,052
*T/*T		1,88	0,17			
*C/*C	русские / татары	12,50	0,0004*	*C *T	24,99	0,000001*
*T/*T		12,50	0,0004*			
Группы пациентов с БП						
*C/*C	башкиры / татары	1,08	0,30	*C *T	2,15	0,14
*T/*T		1,08	0,30			
*C/*C	русские / башкиры	5,40	0,02*	*C *T	10,81	0,001*
*T/*T		5,40	0,02*			
*C/*C	русские / татары	3,65	0,06	*C *T	2,30	0,007*
*T/*T		3,65	0,06			

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.3.26.
Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs1799836* гена *MAO-B* между этническими группами в выборках больных и контроля женского пола

Генотип <i>MAO-B</i> жен	Сравниваемые группы	χ^2	p	Аллели	χ^2	p
Группы контроля						
*C/*C	башкиры / татары	0,57	0,45	*C *T	0,18	0,67
*C/*T		2,77	0,10			
*T/*T		1,26	0,26			
*C/*C	русские / башкиры	2,44	0,12	*C *T	2,24	0,0071*

*C/*T		1,14	0,29			
*T/*T		6,41	0,0113* 0,034**			
*C/*C	русские / татары	12,81	0,00035* 0,0011**	*C *T	12,48	0,0004*
*C/*T		0,67	0,41			
*T/*T		4,57	0,0326* 0,098**			
Группы пациентов с БП						
*C/*C	башкиры / татары	1,20	0,27	*C *T	0,09	0,77
*C/*T		1,28	0,26			
*T/*T		0,13	0,72			
*C/*C	русские / башкиры	4,95	0,03* 0,09**	*C *T	4,28	0,039*
*C/*T		0,41	0,52			
*T/*T		1,39	0,24			
*C/*C	русские / татары	2,87	0,09	*C *T	5,64	0,018*
*C/*T		0,38	0,54			
*T/*T		4,01	0,045* 0,136**			

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.3.27.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *rs1799836* гена *MAO-B* с развитием болезни Паркинсона, ее клинических форм и возраста манифестации у лиц мужского пола

Генотип <i>MAO-B</i> (муж)	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI
*C/*C	башкиры БП / башкиры контроль	0,12	2,41	0,44	0,16-1,25
*T/*T		0,12	2,41	0,44	0,16-1,25
C		0,028	4,82	0,44	0,22-0,92
T		0,028	4,82	2,25	1,08-4,66
*C/*C	русские БП / русские контроль	0,22	1,51	0,63	0,30-1,33
*T/*T		0,22	1,51	0,63	0,30-1,33
*C *T		0,08	3,02	0,63	0,37-1,06
*C/*C	татары БП / татары контроль	0,32	0,98	1,32	0,76-2,29
*T/*T		0,32	0,98	1,32	0,76-2,29
*C *T		0,16	1,97	1,32	0,90-1,95
*C/*C	русские РД / русские контроль	0,45	0,58	0,70	0,29-1,74
*T/*T		0,45	0,58	0,70	0,29-1,743
*C *T		0,28	1,17	0,70	0,37-1,33
*C/*C	русские АР / русские контроль	0,57	0,33	1,67	0,29-9,66
*T/*T		0,57	0,33	1,67	0,29-9,66
*C *T		0,42	0,66	1,67	0,48-5,78
*C/*C	русские АРД / русские контроль	0,49	0,48	1,39	0,55-3,54
*T/*T		0,49	0,48	1,39	0,55-3,54
C		0,0008	11,2	0,22	0,09-0,56
T		0,0008	11,2	4,5	1,80-11,26
*C/*C	татары РД / татары контроль	0,42	0,02	0,94	0,44-2,03
*T/*T		0,42	0,02	0,94	0,44-2,03
*C *T		0,83	0,05	0,94	0,55-1,62
*C/*C	татары АР /	0,60	0,26	1,35	0,42-4,30

*T/*T	татары контроль	0,60	0,26	1,35	0,42-4,30
*C *T		0,47	0,52	1,35	0,60-3,07
*C/*C	татары АД / татары контроль	0,0169* 0,051**	5,71	2,58	1,18-6,70
*T/*T		0,0169* 0,051**	5,71	2,58	1,18-6,70
C		0,0007	11,42	2,88	1,53-5,39
T		0,0007	11,42	0,35	0,19-0,65
*C/*C	русские до 45 лет / русские контроль	0,89	0,02	0,89	0,18-4,51
*T/*T		0,89	0,02	0,89	0,18-4,51
*C *T		0,84	0,04	0,89	0,28-2,80
*C/*C	русские 45-60 лет / русские контроль	0,21	1,57	0,53	0,16-1,43
*T/*T		0,21	1,57	0,53	0,16-1,43
*C *T		0,08	3,14	0,53	0,27-1,07
*C/*C	русские > 60 лет / русские контроль	0,10	2,67	0,46	0,18-1,18
*T/*T		0,10	2,67	0,46	0,18-1,18
C		0,021	5,34	0,46	0,23-0,89
T		0,021	5,34	2,19	1,21-4,28
*C/*C	татары до 45 лет / татары контроль	0,79	0,07	1,22	0,29-5,12
*T/*T		0,79	0,07	1,22	0,29-5,12
*C *T		0,71	0,14	1,22	0,44-3,36
*C/*C	татары 45-60 лет / татары контроль	0,33	0,96	1,63	0,61-4,29
*T/*T		0,33	0,96	1,63	0,61-4,29
*C *T		0,17	1,92	1,63	0,81-3,23
*C/*C	татары > 60 лет / татары контроль	0,47	0,53	1,28	0,65-2,52
*T/*T		0,47	0,53	1,28	0,65-2,52
*C *T		0,30	1,06	1,25	0,75-2,07

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.3.28.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *rs1799836* гена *MAO-B* с развитием болезни Паркинсона, ее клинических форм и возраста манифестации у лиц женского пола

Генотип <i>MAO-B</i> (жен)	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI
*C/*C	башкиры БП / башкиры контроль	0,19	1,73	0,47	0,15-1,48
*C/*T		0,08	2,99	1,98	0,91-4,32
*T/*T		0,43	0,63	0,74	0,34-1,57
*C *T		0,93	0,01	0,97	0,56-1,71
*C/*C	русские БП / русские контроль	0,35	0,86	0,77	0,45-1,33
*C/*T		0,62	0,24	1,13	0,70-1,82
*T/*T		0,72	0,13	1,10	0,66-1,83
*C *T		0,41	0,68	0,87	0,62-1,22
*C/*C	татары БП / татары контроль	0,72	0,13	1,12	0,62-2,02
*C/*T		0,35	0,89	0,81	0,53-1,25
*T/*T		0,49	0,47	1,16	0,76-1,78
*C *T		0,76	0,10	0,95	0,70-1,30
*C/*C	русские РД / русские контроль	0,42	0,66	0,72	0,33-1,58
*C/*T		0,99	0,01	1,01	0,51-1,97
*T/*T		0,44	0,61	1,32	0,66-2,67
*C *T		0,31	1,06	0,78	0,48-1,25

*C/*C	русские AP / русские контроль	0,78	0,08	1,33	0,30-5,12
*C/*T		0,83	0,05	1,16	0,30-4,47
*T/*T		0,61	0,26	0,66	0,13-3,30
*C *T		0,61	0,26	1,28	0,49-3,33
*C/*C	русские APД / русские контроль	0,26	1,06	0,56	0,20-1,56
*C/*T		0,48	0,50	1,34	0,59-3,04
*T/*T		0,74	0,11	1,16	0,49-2,76
*C *T		0,36	0,85	0,76	0,43-1,36
*C/*C	татары РД / татары контроль	0,41	0,69	0,66	0,24-1,78
*C/*T		0,20	1,63	0,67	0,35-1,25
*T/*T		0,07	3,40	1,77	0,96-3,26
*C *T		0,08	3,14	0,66	0,41-1,05
*C/*C	татары AP / татары контроль	0,24	1,39	2,02	0,62-6,64
*C/*T		0,70	0,15	1,22	0,44-3,36
*T/*T		0,21	1,56	0,48	0,15-1,55
*C *T		0,13	2,26	1,73	0,84-3,54
*C/*C	татары APД / татары контроль	0,93	0,01	1,05	0,38-2,89
*C/*T		0,16	1,95	0,58	0,27-1,25
*T/*T		0,18	1,80	1,63	0,79-3,37
*C *T		0,35	0,87	0,77	0,45-1,33
*C/*C	русские до 45 лет / русские контроль	0,36	0,83	0,49	0,10-2,33
*C/*T		0,24	1,39	2,03	0,62-6,66
*T/*T		0,71	0,14	0,77	0,20-2,97
*C *T		0,74	0,11	0,87	0,38-1,99
*C/*C	русские 45-60 лет / русские контроль	0,97	0,01	0,98	0,44-2,21
*C/*T		0,92	0,01	0,96	0,46-2,03
*T/*T		0,89	0,02	1,06	0,48-2,34
*C *T		0,90	0,02	0,97	0,58-1,63
*C/*C	русские > 60 лет / русские контроль	0,33	0,94	0,67	0,30-1,51
*C/*T		0,96	0,01	0,98	0,49-1,97
*T/*T		0,028*	4,84	2,00	1,07-3,74
*C *T		0,08**			
*C *T		0,21	1,58	0,73	0,45-2,04
*C/*C	татары до 45 лет / татары контроль	0,64	0,23	0,60	0,08-4,89
*C/*T		0,98	0,01	1,02	0,30-3,42
*T/*T		0,76	0,10	1,21	0,36-4,08
*C *T		0,64	0,22	0,81	0,32-2,01
*C/*C	татары 45-60 лет / татары контроль	0,46	0,54	0,69	0,26-1,86
*C/*T		0,78	0,08	0,91	0,49-1,70
*T/*T		0,43	0,63	1,29	0,69-2,39
*C *T		0,34	0,90	0,80	0,50-1,27
*C/*C	татары > 60 лет / татары контроль	0,31	1,05	1,48	0,70-3,15
*C/*T		0,13	2,29	0,63	0,34-1,15
*T/*T		0,44	0,59	1,26	0,70-2,26
*C *T		0,99	0,001	0,99	0,65-1,54

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

3.3.9. Анализ полиморфного варианта (TCAT)*n*-повторов гена тирозингидроксилазы *TH*

Тирозингидроксилаза (ТН) является ферментом, катализирующим гидроксилирование тирозина в L-ДОФА, ограничивающим скорость биосинтеза дофамина из катехоламинов [322]. Его важная роль в катаболизме дофамина, известное снижение количества фермента в мозге больных БП обосновывают предположение о непосредственном участии тирозингидроксилазы в патогенезе БП [511]. Полиморфный локус тетра-нуклеотидных повторов (TCAT)*n* в интроне 1 (HUMTH01) выполняет роль регуляторного элемента в экспрессии гена, обладая количественным эффектом [50; 396].

Нами проведен анализ полиморфного варианта *VNTR* в 1 интроне гена *TH* у 574 пациентов с БП и 540 контрольных индивидуумов. Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблице 3.3.29, а сравнительный анализ по полученным данным – в таблицах 3.3.30 и 3.3.31. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов данного полиморфного варианта соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Из таблицы 3.3.29 видно, что и в объединенной группе контроля, и в группе больных в гене *TH* преобладающим по частоте является более длинный аллель *TH**9,3 (29,72% и 28,83%, соответственно), почти также часто встречается аллель *TH**6 (25,09% и 25,00%, соответственно) (таблица 3.3.29).

По распределению частот аллелей данного полиморфного варианта в контрольной выборке была обнаружена статистически значимая более высокая частота аллеля *TH**7 у башкир по сравнению с лицами татарской этнической принадлежности ($p = 0,026$). Также обнаружена статистически

значимо более низкая частота аллелей *TH*7* и *TH*8* у русских по сравнению с башкирами ($p=0,044$ и $p=0,021$). В группе больных также отмечается статистически значимо более низкая частота аллеля *TH*7* у русских по сравнению с лицами татарской национальности ($p=0,026$). Все полученные различия теряют свою достоверность при введении поправки на множественность (таблица 3.3.30).

При сравнении групп БП и контроля каких-либо значимых результатов, свидетельствующих о влиянии этого полиморфизма на развитие БП или ее отдельных клинических вариантов, установлено не было (таблица 3.3.31).

Таким образом, нами обнаружены межпопуляционные различия в распределении частот аллелей данного полиморфного варианта гена *TH*. Ассоциаций данного полиморфного локуса с основными клиническими характеристиками БП не найдено [542].

Как уже было сказано, с увеличением количества копий (ТСАТ)*n*-повторов экспрессия гена *TH* снижается [396]. Поэтому, предположительно, факторами генетического риска развития заболевания могут являться более «длинные» аллели (*TH*9*, *TH*9,3*), обуславливающие пониженную экспрессию гена. Однако, согласно результатам нашей лаборатории, данное предположение не подтверждается: ассоциации с заболеванием нами не найдено. Одновременно с этим более «короткие» аллели и генотипы (*TH*6*, *TH*7*, *TH*8*), способствующие уменьшению содержания тирозингидроксилазы и, как следствие, увеличению выработки дофамина, выступают факторами риска развития таких атипичных для БП симптомов, как суицидальные идеи и поступки (см. главу 3.3.12).

Исследований, изучающих взаимосвязь гена *TH* с риском развития БП, немного. Известно, что у пациентов с БП установлено снижение экспрессии гена *TH* в дофаминергических нейронах черной субстанции мозга [218]. Известны случаи заболевания с аутосомно-рецессивной формой БП, обусловленные мутациями в гене *TH* [209; 403]. Ранее при анализе числа

тетрануклеотидных повторов (TCAT)_n в гене *TH*, проведенном в нашей лаборатории на значительно меньших по количеству выборках больных и контроля, была показана ассоциация генотипа *6/*8 данного гена с акинетико-ригидной формой БП (p=0,007, OR=4,75, 95%CI=1,43-15,33) [15].

Таблица 3.3.29.
Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса (TCAT)_n-повторов гена *TH* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольных группах

Генотипы	Контроль								Больные							
	башкиры		русские		татары		*в целом		башкиры		русские		татары		*в целом	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
*5/10	0	0	1	0,65	0	0	1	0,19	0	0	0	0	0	0	0	0
*6/6	6	6,82	12	7,79	18	6,04	35	6,48	6	7,5	8	4,6	14	6,67	35	6,1
*6/7	11	12,5	15	9,74	33	11,07	59	10,93	9	11,25	12	6,9	27	12,86	54	9,41
*6/8	4	4,55	4	2,6	19	6,38	27	5	3	3,75	11	6,32	16	7,62	39	6,79
*6/9	1	1,14	12	7,79	24	8,05	37	6,85	6	7,5	14	8,05	13	6,19	44	7,67
*6/9,3	8	9,09	22	14,29	46	15,44	76	14,07	12	15	24	13,79	24	11,43	79	13,76
*6/10	1	1,14	0	0	1	0,34	2	0,38	0	0	0	0	1	0,48	1	0,17
*7/7	4	4,55	3	1,95	2	0,68	10	1,85	4	5	3	1,72	6	2,86	15	2,61
*7/8	3	3,41	6	3,9	11	3,69	20	3,7	1	1,25	5	2,87	4	1,91	13	2,26
*7/9	4	4,55	5	3,25	17	5,71	26	4,82	7	8,75	14	8,05	15	7,14	42	7,32
*7/9,3	16	18,18	16	10,39	33	11,07	65	12,04	9	11,3	12	6,9	28	13,33	60	10,45
*7/10	0	0	2	1,3	1	0,34	3	0,56	0	0	1	0,58	0	0	1	0,17
*8/8	3	3,41	2	1,3	1	0,34	6	1,11	1	1,25	0	0	1	0,48	2	0,34
*8/9	5	5,68	2	1,3	13	4,36	20	3,7	3	3,75	9	5,17	15	7,14	31	5,4
*8/9,3	6	6,82	6	6,9	20	6,71	32	5,93	3	3,75	9	5,17	11	5,24	27	4,7
*8/11	0	0	0	0	1	0,34	1	0,19	0	0	0	0	0	0	0	0
*9/9	2	2,27	8	5,2	10	3,41	20	3,7	2	2,5	8	4,6	4	1,91	16	2,79
*9/9,3	5	5,68	17	11,04	26	8,73	48	8,89	8	10	22	12,64	20	9,52	62	10,8
*9/10	0	0	0	0	1	0,34	1	0,19	0	0	1	0,58	0	0	1	0,17
*9,3/9,3	9	10,23	21	13,64	20	6,71	50	9,26	6	7,5	20	11,49	11	5,24	51	8,89
*9,3/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
*9,3/11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,58	0	0	1	0,17
*10/10	0	0	0	0	1	0,34	1	0,19	0	0	0	0	0	0	0	0
N	88		154		298		540		80		174		210		574	
Аллели																
*5	0	0	1	0,33	0	0	1	0,09	0	0	0	0	0	0	0	0
*6	37	21,02	77	25	159	26,68	271	25,09	42	26,25	77	22,13	109	25,95	287	25
*7	42	23,86	50	16,23	99	16,61	193	17,87	34	21,25	50	14,37	86	20,48	200	17,42
*8	24	13,64	22	7,14	66	11,07	112	10,37	12	7,5	34	9,77	48	11,43	114	9,93
*9	19	10,8	52	16,88	101	16,95	172	15,93	28	17,5	76	21,84	71	16,91	212	18,47
*9,3	53	30,11	103	33,44	165	27,69	321	29,72	44	27,5	108	31,03	105	25	331	28,83
*10	5	2,84	8	2,6	22	3,69	9	0,83	7	4,38	16	4,6	16	3,81	3	0,26
*11	0	0	0	0	2	0,34	0	0	0	0	1	0,29	0	0	1	0,08

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.3.30.

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса (*TCAT*)*n*-повторов гена *TH* между этническими группами в выборках больных и контроля

Аллели <i>TH</i>	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI
Группы контроля					
*6	башкиры / татары	0,14	2,14	0,74	0,49-1,11
7		0,026	4,95	1,58	1,05-2,38
*8		0,34	0,93	1,28	0,78-2,11
*9		0,05	3,77	0,60	0,36-1,01
*9,3		0,50	0,46	1,14	0,79-1,64
*10		0,60	0,28	0,77	0,29-2,06
*6	русские / башкиры	0,31	1,05	1,26	0,81-1,97
7		0,0435	4,08	0,63	0,40-0,99
8		0,0205	5,37	0,49	0,27-0,91
*9		0,07	3,40	1,69	0,97-2,96
*9,3		0,43	0,63	1,18	0,79-1,75
*10		0,88	0,02	0,92	0,30-2,85
*6	русские / татары	0,67	0,18	0,93	0,68-1,29
*7		0,95	0,01	0,99	0,68-1,43
*8		0,07	3,34	0,63	0,38-1,04
*9		0,95	0,01	1,01	0,70-1,46
*9,3		0,06	3,67	1,34	0,99-1,79
*10		0,40	0,70	0,71	0,31-1,60
Группы больных					
*6	башкиры / татары	0,98	0,01	1,01	0,67-1,52
*7		0,87	0,03	1,04	0,67-1,62
*8		0,16	1,99	0,62	0,32-1,21
*9		0,90	0,02	1,03	0,64-1,67
*9,3		0,57	0,32	1,12	0,75-1,69
*10		0,77	0,09	1,15	0,46-2,84
*6	русские / башкиры	0,32	0,99	0,80	0,52-1,24
*7		0,06	3,67	0,63	0,39-1,01
*8		0,40	0,70	1,34	0,68-2,66
*9		0,26	1,29	1,32	0,82-2,13
*9,3		0,41	0,68	1,189	0,79-1,79
*10		0,91	0,01	1,06	0,43-1,62
*6	русские / татары	0,21	1,58	0,82	0,58-1,13
7		0,026	4,96	0,65	0,45-0,95
*8		0,45	0,58	0,84	0,53-1,33
*9		0,09	2,87	1,36	0,95-1,95
*9,3		0,07	3,27	1,34	0,98-1,83
*10		0,60	0,28	1,21	0,60-2,46

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.3.31.
Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса(*TCAT*)*n*-повторов гена *TH* с развитием болезни Паркинсона

	Генотипы / аллели	Контроль		Больные		P
		n	p (95%CI)	n	p (95%CI)	
башкиры	*6/6	6	6.82 (2.54 - 14.25)	6	7.5 (2.8 - 15.61)	0,99
	*6/7	11	12.5 (6.41 - 21.27)	9	11.25 (5.28 - 20.28)	0.82
	*6/8	4	4.55 (1.25 - 11.23)	3	3.75 (0.78 - 10.57)	0,99
	*6/9	1	1.14 (0.03 - 6.17)	6	7.5 (2.8 - 15.61)	0.06
	*6/9,3	8	9.09 (4.01 - 17.13)	12	15 (8 - 24.74)	0.34
	*6/10	1	1.14 (0.03 - 6.17)	0	-	0,99
	*7/7	4	4.55 (1.25 - 11.23)	4	5 (1.38 - 12.31)	0,99
	*7/8	3	3.41 (0.71 - 9.64)	1	1.25 (0.03 - 6.77)	0.62
	*7/9	4	4.55 (1.25 - 11.23)	7	8.75 (3.59 - 17.2)	0.35
	*7/9,3	16	18.18 (10.76 - 27.84)	9	11.25 (5.28 - 20.28)	0.28
	*8/8	3	3.41 (0.71 - 9.64)	1	1.25 (0.03 - 6.77)	0.62
	*8/9	5	5.68 (1.87 - 12.76)	3	3.75 (0.78 - 10.57)	0.72
	*8/9,3	6	6.82 (2.54 - 14.25)	3	3.75 (0.78 - 10.57)	0.50
	*9/9	2	2.27 (0.28 - 7.97)	2	2.5 (0.3 - 8.74)	0,99
	*9/9,3	5	5.68 (1.87 - 12.76)	8	10 (4.42 - 18.76)	0.39
	*9,3/9,3	9	10.23 (4.78 - 18.53)	6	7.5 (2.8 - 15.61)	0.60
	*6	37	21.02 (15.25 - 27.79)	42	26.25 (19.62 - 33.78)	0.30
	*7	42	21.59 (15.76 - 28.41)	34	16.88 (11.43 - 23.59)	0.33
	*8	24	13.64 (8.94 - 19.61)	12	7.5 (3.94 - 12.73)	0.08
	*9	19	8.52 (4.85 - 13.67)	28	13.12 (8.31 - 19.36)	0.22
*9,3	53	30.11 (23.44 - 37.47)	44	27.5 (20.75 - 35.11)	0.63	
*10	5	2.84 (0.93 - 6.5)	7	4.38 (1.78 - 8.81)	0.56	
русские	*6/6	12	7.79 (4.09 - 13.22)	8	4.6 (2.01 - 8.86)	0.25
	*6/7	15	9.74 (5.55 - 15.56)	12	6.9 (3.61 - 11.74)	0.42
	*6/8	4	2.6 (0.71 - 6.52)	11	6.32 (3.2 - 11.03)	0.12
	*6/9	12	7.79 (4.09 - 13.22)	14	8.05 (4.47 - 13.13)	0,99
	*6/9,3	22	14.29 (9.17 - 20.83)	24	13.79 (9.04 - 19.82)	0,99
	*7/7	3	1.95 (0.4 - 5.59)	3	1.72 (0.36 - 4.96)	0,99
	*7/8	6	3.9 (1.44 - 8.29)	5	2.87 (0.94 - 6.58)	0.76
	*7/9	16	10.39 (6.06 - 16.32)	12	6.9 (3.61 - 11.74)	0.32
	*7/9,3	5	3.9 (1.44 - 8.29)	14	8.05 (4.47 - 13.13)	0.17
	*7/10	2	1.3 (0.16 - 4.61)	1	0.57 (0.01 - 3.16)	0.60
	*8/8	2	1.3 (0.16 - 4.61)	0	-	0.50
	*8/9	2	1.3 (0.16 - 4.61)	9	5.17 (2.39 - 9.59)	0.07
	*8/9,3	6	3.9 (1.44 - 8.29)	9	5.17 (2.39 - 9.59)	0.61
	*9/9	8	5.19 (2.27 - 9.98)	8	4.6 (2.01 - 8.86)	0.80
	*9/9,3	17	11.04 (6.56 - 17.09)	22	12.64 (8.1 - 18.51)	0.73
	*9/10	0	-	1	0.57 (0.01 - 3.16)	0,99
	*9,3/9,3	21	13.64 (8.64 - 20.09)	20	11.49 (7.16 - 17.19)	0.62
	*9,3/11	0	-	1	0.57 (0.01 - 3.16)	0,99
	*5	6	1.95 (0.72 - 4.19)	14	4.02 (2.22 - 6.66)	0.17
	*6	77	25 (20.26 - 30.23)	77	22.13 (17.87 - 26.86)	0.41
*7	45	14.61 (10.86 - 19.06)	36	10.34 (7.35 - 14.03)	0.12	
*8	22	7.14 (4.53 - 10.61)	34	9.77 (6.86 - 13.38)	0.26	
*9	47	15.26 (11.43 - 19.77)	62	17.82 (13.94 - 22.25)	0.40	

	*9,3	103	33.44 (28.19 - 39.01)	108	31.03 (26.21 - 36.19)	0.56
	*10	8	2.6 (1.13 - 5.05)	16	4.6 (2.65 - 7.36)	0.21
	*11	0	-	1	0.29 (0.01 - 1.59)	0,99
татары	*6/6	18	6.04 (3.62 - 9.38)	14	6.67 (3.69 - 10.93)	0.85
	*6/7	33	11.07 (7.75 - 15.2)	27	12.86 (8.65 - 18.15)	0.58
	*6/8	19	6.38 (3.88 - 9.78)	16	7.62 (4.42 - 12.08)	0.60
	*6/9	24	8.05 (5.23 - 11.75)	13	6.19 (3.34 - 10.35)	0.49
	*6/9,3	46	15.44 (11.53 - 20.05)	24	11.43 (7.46 - 16.53)	0.24
	*6/10	1	0.34 (0.01 - 1.86)	1	0.48 (0.01 - 2.62)	0,99
	*7/7	2	0.67 (0.08 - 2.4)	6	2.86 (1.06 - 6.11)	0.07
	*7/8	11	3.69 (1.86 - 6.51)	4	1.9 (0.52 - 4.8)	0.30
	*7/9	17	5.7 (3.36 - 8.98)	15	7.14 (4.05 - 11.51)	0.58
	*7/9,3	33	11.07 (7.75 - 15.2)	28	13.33 (9.05 - 18.69)	0.49
	*7/10	1	0.34 (0.01 - 1.86)	0	-	0,99
	*8/8	1	0.34 (0.01 - 1.86)	1	0.48 (0.01 - 2.62)	0,99
	*8/9	13	4.36 (2.34 - 7.34)	15	7.14 (4.05 - 11.51)	0.24
	*8/9,3	20	6.71 (4.15 - 10.18)	11	5.24 (2.64 - 9.18)	0.58
	*8/10	1	0.34 (0.01 - 1.86)	0	-	0,99
	*9/9	10	3.36 (1.62 - 6.08)	4	1.9 (0.52 - 4.8)	0.42
	*9/9,3	26	8.72 (5.78 - 12.52)	20	9.52 (5.91 - 14.33)	0.76
	*9/10	1	0.34 (0.01 - 1.86)	0	-	0,99
	*9,3/9,3	20	6.71 (4.15 - 10.18)	11	5.24 (2.64 - 9.18)	0.58
	*10/10	1	0.34 (0.01 - 1.86)	0	-	0,99
	*6	159	26.63 (23.13 - 30.37)	109	25.95 (21.82 - 30.42)	0.83
	*7	99	13.74 (11.08 - 16.76)	86	16.9 (13.45 - 20.84)	0.18
	*8	66	11.06 (8.65 - 13.85)	48	11.43 (8.55 - 14.87)	0.92
*9	101	14.07 (11.38 - 17.12)	71	13.33 (10.23 - 16.96)	0.78	
*9,3	165	27.64 (24.09 - 31.41)	105	25 (20.93 - 29.43)	0.39	
*10	22	3.69 (2.32 - 5.53)	16	3.81 (2.19 - 6.11)	0,99	
*10	2	0.34 (0.04 - 1.2)	0	-	0.52	

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов.

3.3.10. Анализ полиморфизма rs4680 (1947G>A) гена катехол-орто-метилтрансферазы COMT

Катехол-орто-метилтрансфераза – фермент, вовлеченный в метаболическую деградацию дофамина [297]. Ген *COMT* (22q11) кодирует две изоформы белка [234], существующие в двух вариантах - с высокой и низкой активностью. Эти варианты детерминированы однонуклеотидным полиморфизмом 1947G>A (Genbank Accession Z26491) в 4 экзоне гена. Уровень активности COMT определяется генотипом человека: генотип 1947A/A (108Met/Met), в литературе обозначаемый как COMT*L/*L - вариант

с низкой активностью, *1947G/G (108Val/Val, COMT*H/*H)* – с высокой активностью фермента. Известно, что при высокой активности COMT дофаминергические нейроны менее активны, а его низкая активность, напротив, ассоциирована с активацией дофаминергических нейронов. При этом предполагается, что полиморфный вариант, ослабляющий активность фермента, может вести к повышенному метаболизму дофамина в нейромеланин, способствующий образованию цитотоксичных радикалов, обуславливающих дегенерацию нейронов. Исходя из этого, ранее было сделано предположение, что низкая активность COMT может являться фактором предрасположенности к БП [267].

Нами проведен анализ полиморфизма *1947A/G* гена *COMT* у 698 пациента с БП и 607 контрольных индивидуумов. Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблице 3.3.32. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов локуса *1947A/G* гена *COMT* соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0.05$). Из таблицы 3.3.32 видно, что в контрольных выборках частота аллеля **G (1947G)* варьирует от 48,7% до 55,2%, что близко к аналогичному значению, установленному для жителей Европы (47,1%) [347].

По распределению частот генотипов и аллелей данного локуса достоверных различий между исследованными этническими группами, как среди контрольных выборок, так и среди больных БП, не выявлено (таблица 3.3.33).

В результате сравнительного анализа отдельных этнических групп больных БП и контроля была выявлена достоверно более высокая частота аллеля **G* ($p = 0,000005$; $OR = 1,73$; $95\%CI = 1,36-2,18$) и генотипа **G/G* ($P_{\text{Бонферрони}} = 0,000036$; $OR = 2,22$; $95\%CI = 1,56-3,25$), а также более низкая частота генотипа **A/A* ($P_{\text{Бонферрони}} = 0,0054$; $OR = 0,50$; $95\%CI = 0,33-0,78$), в группе татар (таблица 3.3.34).

В результате сравнительного анализа клинических форм БП с

контролем с учетом этнической принадлежности аналогичное преобладание частот аллеля **G* ($p=0,000001$; $OR=2,86$; $95\%CI=1,88-4,34$) и генотипа **G/G* ($P_{\text{Бонферрони}}=0,000003$; $OR=4,87$; $95\%CI=2,78-8,53$) выявлено у больных татарской этнической принадлежности с акинетико-ригидно-дрожательной формой заболевания (таблица 3.3.34).

При разделении больных по возрасту манифестации достоверное увеличение частоты аллеля **G* и генотипа **G/G* было установлено в группе у татар с поздним началом заболевания – после 60 лет ($p=0,00012$; $OR=2,03$; $95\%CI=1,41-2,92$ и $P_{\text{Бонферрони}}=0,00135$; $OR=2,51$; $95\%CI=1,49-4,24$, соответственно).

Таким образом, анализ полиморфизма гена *COMT* в группах больных, разделенных по этнической принадлежности, с выделенными клиническими формами и возрастом манифестации БП позволил выявить ассоциацию генотипа **G/G*, детерминирующего синтез фермента с высокой активностью, с более тяжелой, развернутой формой заболевания, развивающейся в более позднем возрасте, у татар. Эти данные свидетельствуют о модифицирующем влиянии активности фермента *COMT*, определяемой аллелями локуса *1947G>A* гена *COMT* на течение заболевания [532; 539; 541; 542; 543; 544; 547].

Так, в независимых исследованиях, проведенных в Японии, получены противоположные результаты: Yoritaka и соавт. (1997) обнаружили положительную ассоциацию БП с гомозиготным генотипом по аллелю *COMT*G* [120], тогда как Kunugi и соавт. (1997) выявили более высокую частоту аллеля *COMT*A* среди пациентов с БП [101]. В исследованиях, проведенных в Польше, обнаружена ассоциация БП с аллелем *COMT*G* [66]. В той же популяции с исследованием гаплотипов, сочетающих четыре ОНП (включающих локус *rs4680*), было показано, что фактором риска развития БП была высокая, а не низкая активность фермента *COMT* [474]. В результате ряда аналогичных исследований, проведенных для других европейских и азиатских популяций, ассоциация заболевания с

башкиры	123	62,76	73	37,24	39	39,79	45	45,92	14	14,29	98	0,03	
русские	257	58,68	181	41,32	69	31,51	119	54,34	31	14,16	219	3,18	
татары	328	62,12	200	37,88	100	37,8	128	48,48	36	13,64	264	0,24	
Формы БП													
ард	башкиры	34	70,83	14	29,17	11	45,83	12	50	1	4,17	24	1,06
	русские	55	62,50	33	37,50	15	34,09	25	56,82	4	9,09	44	1,98
	татары	95	73,08	35	26,92	37	56,92	21	32,31	7	10,77	65	2,08
ар	башкиры	14	70,00	6	30,00	5	50,00	4	40,00	1	10,00	10	0,02
	русские	16	50,00	16	50,00	4	25,00	8	50,00	4	25,00	16	0
	татары	40	58,82	28	41,18	11	32,35	18	52,94	5	14,71	34	0,29
рд	башкиры	35	54,69	29	45,31	12	37,5	11	34,38	9	28,13	32	3
	русские	93	62,83	55	37,17	30	40,54	33	44,59	11	14,86	74	0,15
	татары	100	56,82	76	43,18	30	34,09	40	45,45	18	20,45	88	0,48
Возраст начала БП													
до 45 лет	башкиры	7	70,00	3	30,00	3	60,00	1	20,00	1	20,00	5	1,37
	русские	20	55,56	16	44,44	4	22,22	12	66,67	2	11,11	18	2,21
	татары	17	50,00	17	50,00	5	29,41	7	41,18	5	29,41	17	0,53
45–60 лет	башкиры	32	66,67	16	33,33	11	45,83	10	41,67	3	12,50	24	0,09
	русские	59	61,46	37	38,54	20	41,67	19	39,58	9	18,75	48	1,3
	татары	56	50,91	54	49,09	16	29,10	24	43,64	15	27,27	55	0,89
>60 лет	башкиры	24	52,17	22	47,83	7	30,43	10	43,48	6	26,09	23	0,38
	русские	56	56,00	44	44,00	15	30,00	26	52,00	9	18,00	50	0,15
	татары	104	65,82	54	34,18	32	40,51	40	50,63	7	8,86	79	1,24

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; χ^2 – значение показателя Харди-Вайнберга; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетико-ригидная форма; ард – акинетико-ригидно-дрожательная форма.

Таблица 3.3.33.

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *1947G>A* гена *COMT* между этническими группами в выборках больных и контроля

Генотип <i>COMT</i>	Сравниваемые группы	χ^2	p	Аллели	χ^2	p
Группы контроля						
<i>*H/*H (G/G)</i>	башкиры / татары	2,77	0,10	<i>*H*L</i> (<i>*G *A</i>)	2,99	0,08
<i>*L/*H (G/A)</i>		0,14	0,71			
<i>*L/*L (A/A)</i>		1,55	0,21			
<i>*H/*H (G/G)</i>	русские / башкиры	1,15	0,28	<i>*H*L</i> (<i>*G *A</i>)	0,61	0,43
<i>*L/*H (G/A)</i>		0,60	0,44			
<i>*L/*L (A/A)</i>		0,05	0,83			
<i>*H/*H (G/G)</i>	русские / татары	0,16	0,69	<i>*H*L</i> (<i>*G *A</i>)	0,73	0,39
<i>*L/*H (G/A)</i>		0,30	0,58			
<i>*L/*L (A/A)</i>		1,10	0,30			
Группы пациентов с БП						
<i>*H/*H (G/G)</i>	башкиры / татары	0,11	0,74	<i>*H*L</i> (<i>*G *A</i>)	0,03	0,88
<i>*L/*H (G/A)</i>		0,19	0,66			
<i>*L/*L (A/A)</i>		0,03	0,87			
<i>*H/*H (G/G)</i>	русские / башкиры	2,07	0,15	<i>*H*L</i> (<i>*G *A</i>)	0,94	0,33
<i>*L/*H (G/A)</i>		1,92	0,17			
<i>*L/*L (A/A)</i>		0,01	0,96			
<i>*H/*H (G/G)</i>	русские / татары	2,11	0,14	<i>*H*L</i> (<i>*G *A</i>)	1,19	0,28
<i>*L/*H (G/A)</i>		1,64	0,20			
<i>*L/*L (A/A)</i>		0,03	0,87			

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.3.34.

Анализ ассоциаций полиморфных вариантов локуса *1947G>A* гена *COMT* с развитием болезни Паркинсона, ее клинических формы возраста манифестации

<i>COMT</i>	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95%CI
<i>*H/*H (G/G)</i>	русские БП / русские контроль	0,08	3,02	1,54	0,95-2,50
<i>*L/*H (G/A)</i>		0,55	0,36	0,88	0,57-1,35
<i>*L/*L (A/A)</i>		0,19	1,74	0,68	0,39-1,21
<i>*H (G)</i>		0,07	3,26	1,32	0,98-1,79
<i>*H/*H (G/G)</i>	татары БП / татары контроль	0,000012* 0,000036**	19,10	2,22	1,56-3,25
<i>*L/*H (G/A)</i>		0,13	2,28	0,78	0,56-1,08
<i>*L/*L (A/A)</i>		0,0018* 0,0054**	9,71	0,50	0,33-0,78
<i>*H (G)</i>		0,000005*	20,78	1,73	1,36-2,18
<i>*H/*H (G/G)</i>	татары АД / татары контроль	0,000001* 0,000003**	34,25	4,87	2,78-8,53
<i>*L/*H (G/A)</i>		0,00097* 0,0029**	10,88	0,34	0,22-0,69
<i>*L/*L (A/A)</i>		0,02* 0,06**	5,46	0,39	0,17-0,88
<i>*H (G)</i>		0,000001*	25,63	2,86	1,88-4,34
<i>*H/*H (G/G)</i>	татары > 60 лет / татары контроль	0,00045* 0,00135**	12,31	2,51	1,49-4,24
<i>*L/*H (G/A)</i>		0,51	0,44	0,85	0,52-1,39
<i>*L/*L (A/A)</i>		0,000001* 0,000003**	53,66	0,08	0,04-0,18
<i>*H (G)</i>		0,00012*	14,79	2,03	1,41-2,92

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таким образом, определенные полиморфные варианты генов дофаминергической системы вносят некоторый в генетическую предрасположенность к болезни Паркинсона и оказывают модифицирующее влияние на основные клинические характеристики (клиническая форма, возраст манифестации). Однако, в силу многофакторности БП, существования различных ген-генных и ген-средовых взаимодействий, популяционной неоднородности по частотам аллелей и других региональных факторов, могут наблюдаться популяционные различия и по данным ассоциативных исследований заболевания с теми или иными генетическими маркерами. В нашем исследовании установлено, что для жителей Республики Башкортостан, большая часть населения которого представлена этнической группой татар, одним из маркеров риска развития БП является аллель *rs4680*G* и гомозиготный генотип *rs4680*G/G* гена *COMT*,

предрасполагающий также к более тяжелому течению заболевания. В отдельной этнической группе башкир аллель *rs6280*C* гена *DRD3* может являться генетическим фактором риска развития БП независимо от клинической формы и возраста манифестации. В группе русских аллель *DRD4*4R* полиморфного варианта *VNTR 48bp* гена *DRD4* может являться генетическим фактором риска развития заболевания, а аллели *DRD4*3R* и *DRD4*7R* – протективными факторами в отношении развития заболевания. Полиморфный вариант *rs1799836* гена *MAO-B* также оказывает значительное модифицирующее влияние на развитие БП и его отдельных клинических характеристик: у мужчин башкир аллель *rs1799836*T* может являться фактором генетического риска в отношении развития заболевания, у русских мужчин - фактором генетического риска развития развернутой (акинетико-ригидно-дрожательной) формы заболевания. У мужчин татар генетическим фактором риска развития акинетико-ригидно-дрожательной формы болезни Паркинсона является аллель **C*. Результаты этого исследования являются также основой для дальнейшего поиска критериев, информативных маркеров диагностики нейропсихологических расстройств у пациентов с БП, что, в свою очередь, должно способствовать разработке более эффективной противопаркинсонической терапии.

3.3.11. Мета-анализ результатов исследования полиморфных вариантов генов дофаминергической системы

В исследуемую нами выборку пациентов с БП и здоровых лиц входили лица различной этнической принадлежности. В связи с этим для объединения полученных нами в различных этнических группах данных был проведен мета-анализ результатов исследования полиморфных вариантов генов дофаминергической системы в трех выборках – башкир, русских и татар.

При проведении мета-анализа результатов исследования учитывался уровень гетерогенности трех выборок между собой, который определялся значением критерия I^2 (критерий гетерогенности Хиггинса). Выборки считались гетерогенными, если $I^2 > 50\%$. В таком случае для вычисления среднего значения OR и уровня значимости применялся метод Дерсимоньяна-Лэйрда. При отсутствии гетерогенности мета-анализ проводился по методу Мантеля-Хензеля. Результаты мета-анализа представлены в таблице 3.3.35.

По полиморфному локусу *rs6275 (Nco1)* гена *DRD2* нами не было обнаружено статистически значимых различий при анализе ассоциаций с различными клиническими характеристиками (форма, возраст манифестации БП), выполненном в отдельных выборках лиц башкирской, русской и татарской этнической принадлежности. Мета-анализ трех выборок с ранней манифестацией заболевания (до 45 лет) показал отсутствие между ними гетерогенности по полиморфному варианту *rs6275*: $p(Q\text{-критерий})=0,68$, $I^2=0,0\%$. В соответствии с фиксированной моделью исследования (по методу Мантеля-Хензеля) маркером повышенного риска развития БП до 45 лет по данному локусу оказался аллель *rs6275*G* ($OR_G=1,82$), маркером пониженного риска – аллель *rs6275*A* ($OR_A=0,63$).

При мета-анализе статистически значимые различия между выборками пациентов с БП и контрольной группы были выявлены по полиморфному локусу *rs4680* гена *COMT*. При проведении мета-анализа результатов исследования данного локуса с развитием заболевания выявлен низкий уровень гетерогенности выборок ($p(Q\text{-критерий})=0,31$, $I^2=14,58\%$). По методу Мантеля-Хензеля показатель отношения шансов для аллеля *rs4680*G* (OR_G) составил 1,52, для аллеля *rs4680*A* (OR_A) - 0,66, $p=0,71^{-6}$.

Мета-анализ выборок с наиболее распространенной ригидно-дрожательной формой также наблюдалась гомогенность выборок ($p(Q\text{-критерий})=0,54$, $I^2=0,0\%$). Мета-анализ проводили по методу Мантеля-Хензеля: различия между выборками больных и здоровых оказались статистически значимыми – $p=0,0074$ ($OR_G=1,36$; $OR_A=0,73$). При

исследовании ассоциаций полиморфного локуса *rs4680* с наиболее тяжелой акинетико-ригидно-дрожательной формой наблюдается высокий уровень гетерогенности выборок ($p(Q\text{-критерий})=0,10$, $I^2=56,35\%$). Мы рассмотрели модель со случайным эффектом (метод Дерсимоняна-Лэйрда) – в этом случае различия между выборками больных и здоровых оказались статистически значимыми: показатель отношения шансов для аллеля *rs4680*G* (OR_G) составил 1,35, для аллеля *rs4680*A* (OR_A) - 0,52, $p=0,0029$.

При проведении мета-анализа результатов исследования локуса *rs4680* гена *COMT* на выборках с возрастом манифестации от 45 до 60 лет не было выявлено гетерогенности выборок ($p(Q\text{-критерий})=0,52$, $I^2=0,0\%$ и мета-анализ проводили по методу Мантеля-Хензеля. Различия между выборками оказались статистически значимыми - $p=0,0019$ ($OR_A=0,68$; $OR_G=1,56$).

Таблица 3.3.35.

Результаты мета-анализа исследованных полиморфных локусов у пациентов с БП и индивидов контрольной группы башкирской, русской и татарской этнической принадлежности различных клинических форм и возраста манифестации.

Ген	№ rs	Клинические особенности	Аллели	Модель с фиксированным эффектом		Модель со случайным эффектом		Q	I ² , %
				p	OR	p(R)	OR(R)		
<i>DRD2</i>	<i>rs6275</i>	до 45 лет	<i>G</i>	0,042	1,82	-	-	0,68	0,0
			<i>A</i>		0,63	-	-		
<i>COMT</i>	<i>rs4680</i>	развитие БП	<i>G</i>	$0,71 \times 10^{-6}$	1,52	-	-	0,85	0,0
			<i>A</i>		0,71	-	-		
		РД	<i>G</i>	0,0074	1,36	-	-	0,54	0,0
			<i>A</i>		0,73	-	-		
		АРД	<i>G</i>	-	-	0,0029	1,35	0,10	56,35
			<i>A</i>	-	-		0,52		
		45-60 лет	<i>G</i>	0,0019	1,56	-	-	0,52	0,0
			<i>A</i>		0,68	-	-		

Примечание: РД – ригидно-дрожательная форма; АР – акинетико-ригидная форма; АРД – акинетико-ригидно-дрожательная форма; P – p-value fixed; P(R) – p-value random; OR – odds ratio fixed; OR(R) – odds ratio random; Q – критерий гетерогенности Кохрена; I² – критерий гетерогенности Хиггинса.

Таким образом, при мета-анализе, проведенном на выборках башкирской, русской и татарской этнических принадлежностей, выявлена ассоциация полиморфного локуса *rs6275* (*NcoI*) гена *DRD2* с ранней манифестацией заболевания (до 45 лет), полиморфного локуса *rs4680* гена

COMT с развитием наиболее распространенной ригидно-дрожательной формой и наиболее тяжелой акинетико-ригидно-дрожательной формой заболевания, с возрастом дебюта болезни от 45 до 60 лет, а также с развитием БП в целом.

Наши результаты лишь частично согласуются с литературными данными. Так, в независимых исследованиях, проведенных в Японии, получены противоположные результаты: Yoritaka и соавт. (1997) обнаружили положительную ассоциацию БП с гомозиготным генотипом по аллелю *COMT*G* [120], тогда как Kunugi и соавт. (1997) выявили более высокую частоту аллеля *COMT*A* среди пациентов с БП [101]. В исследованиях, проведенных в Польше, обнаружена ассоциация БП с аллелем *COMT*G* [66]. В результате ряда аналогичных исследований, проведенных для других европейских и азиатских популяций, ассоциация заболевания с полиморфными вариантами гена *COMT* не выявлена [71; 119; 215; 223; 347; 528]. Столь противоречивые результаты, полученные в исследованиях разных авторов, вероятно, могут зависеть от неоднородного распределения частот аллелей полиморфного локуса в популяциях, обусловленного их генетической подразделенностью, а также от возможного влияния ряда других, как генетических, так и негенетических факторов, предрасполагающих к развитию БП.

В то же время нами не найдено исследований, посвященных поиску ассоциаций БП с локусом *rs6275 (NcoI)* гена *DRD2*.

Не выявлено статистически значимых различий между группами пациентов с БП и контрольных лиц в результате проведенного мета-анализа по исследованным полиморфным вариантам: локусам *rs4532* гена *DRD1*, *rs1800497* гена *DRD2*, *rs6280* гена *DRD3*, *rs747302* и *VNTR 120 bp* гена *DRD4*, *rs1799836* гена *MAO-B* в трех выборках – башкир, русских и татар.

3.3.12. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминергической системы с нейропсихологическими особенностями при болезни Паркинсона

В результате исследования влияния полиморфизма *rs6275* гена *DRD2* на развитие нейропсихологических нарушений у пациентов с БП была выявлена ассоциация данного полиморфного варианта с показателями шкалы личностной тревожности ($p=0,034$) и субшкалы I психического состояния UPDRS ($p=0,04$). Так, в группе больных с генотипом **A/G* средние показатели шкалы Спилбергера по личностной тревожности составляют $38,37 \pm 16,34$, что статистически значимо ниже, чем в группе больных с генотипом **A/A* ($44,49 \pm 13,77$; $R_{\text{Геймс-Хоуэлла}}=0,042$). Также, в группе больных с генотипом **A/G* средние показатели I субшкалы UPDRS составляют $4,71 \pm 2,53$, что ниже, чем в группе больных с генотипом **A/A* ($6,71 \pm 2,61$; $R_{\text{Геймс-Хоуэлла}}=0,052$) (таблица 3.3.36).

В результате исследования влияния полиморфного локуса *rs6280* гена *DRD3* на развитие нейропсихологических нарушений у пациентов с БП была выявлена ассоциация данного полиморфного варианта с показателями субшкалы соматических проявлений Бека ($p=0,01$). Так, в группе больных с генотипом **C/C* средние показатели соматической субшкалы составляют $4,63 \pm 5,927$, что статистически значимо ниже, чем в группе больных с генотипом **T/T* ($11,68 \pm 5,582$; $R_{\text{Геймс-Хоуэлла}}=0,028$) и **T/C* ($10,98 \pm 6,472$; $R_{\text{Геймс-Хоуэлла}}=0,048$) (таблица 3.3.36).

В результате исследования влияния полиморфного варианта (TCAT)n-повторов гена *TH* на развитие нейропсихологических нарушений у пациентов с БП было выявлено статистически значимое влияние его на показатели когнитивно-аффективной субшкалы депрессии Бека ($p=0,034$). Так, в группе больных с генотипом *VNTR*6/7* средние показатели MMSE составляют $4,14 \pm 4,14$, что значительно ниже, чем в группе больных с

генотипом $TH^*9/9,3$ ($12,29 \pm 5,58$; $P_{\text{Геймс-Хоуэлла}}=0,085$). Эти данные свидетельствуют о возможном влиянии более коротких аллелей (TH^*6 и TH^*7) гена TH на развитие депрессии у больных.

В результате исследования влияния полиморфизма гена $COMT$ на развитие нейропсихологических нарушений у пациентов с БП, в этнической группе татар было выявлено существенное влияние полиморфного варианта $1947G>A$ на показатели шкалы когнитивных функций MMSE ($F=3,89$ $P=0,024$). Так, в группе больных татарской национальности с генотипом $*G/G$ средние показатели MMSE составляют $23,034 \pm 3,06$, что значительно ниже, чем в группе больных с генотипом $*G/A$ ($25,15 \pm 3,00$ $P_{\text{Бонферрони}}=0,024$) и $*A/A$ ($25,41 \pm 2,98$ $P_{\text{Бонферрони}}=0,08$). Эти данные свидетельствуют о возможном влиянии генотипа $*G/G$ гена $COMT$ на развитие деменции у больных [532; 538]. Таким образом, эти данные в какой-то степени согласуются с результатами анализа ассоциации полиморфизма гена $COMT$ с клинической картиной БП, если предположить, что тяжелые нейропсихологические расстройства возникают на более поздних и, соответственно, более тяжелых стадиях заболевания.

Таблица 3.3.36.

Результаты исследования влияния полиморфных локусов генов дофаминергической системы у пациентов с БП на развитие нейропсихологических нарушений.

Ген	№ rs	MMSE (p)	AOS (p)	Бека		Спилбергера		UPDRS (p)
				I (p)	II (p)	ЛТ(p)	РТ(p)	
<i>DRD1</i>	<i>rs4532</i>	0,443	0,298	0,168	0,217	0,731	0,328	0,727
<i>DRD2</i>	<i>rs1800497</i>	0,818	0,636	0,547	0,934	0,816	0,119	0,928
	<i>rs6275</i>	0,561	0,274	0,422	0,969	0,034*	0,912	0,04*
<i>DRD3</i>	<i>rs6280</i>	0,699	0,157	0,244	0,01*	0,623	0,689	0,053
<i>DRD4</i>	<i>VNTR 48bp</i>	0,778	0,584	0,62	0,173	0,735	0,551	0,896
	<i>VNTR 120bp</i>	0,446	0,927	0,892	0,808	0,486	0,058	0,506
	<i>rs747302</i>	0,471	0,073	0,797	0,939	0,566	0,268	0,661
<i>MAO-B</i>	<i>rs1799836</i>	0,515	0,33	0,892	0,133	0,465	0,84	0,828
<i>TH</i>	<i>(TCAT)n</i>	0,359	0,671	0,035*	0,283	0,675	0,415	0,352
<i>COMT</i>	<i>rs4680</i>	0,004*	0,4	0,454	0,393	0,061	0,091	0,184

Примечание: MMSE – когнитивные нарушения; AOS – нарушения сна; Бека – депрессия (I – когнитивно-аффективная субшкала, II – соматическая субшкала); Спилбергера – тревожность (ЛТ – личностная тревожность, РТ – реактивная тревожность); UPDRS – субшкала I (психологического состояния) UPDRS.

Работы, вовлекающие полиморфный локус *rs6275*, в основном проведены в отношении психических и эмоциональных расстройств. И хотя нами не найдено исследований, посвященных поиску ассоциаций данного полиморфизма с развитием БП, результаты мета-анализа [257], показывающие связь с расстройствами настроения, позволяют предположить, что данный локус может повлиять на эмоциональные нарушения при БП, что согласовывается с нашими выводами. Поэтому необходимо дальнейшее изучение и поиск ассоциаций в данном направлении.

Не выявлено ассоциаций с нейропсихологическими нарушениями при БП следующих полиморфных локусов: *rs4532* гена *DRD1*, *rs1800497* гена *DRD2*, *VNTR 48bp*, *VNTR 120bp* и *rs747302* гена *DRD4*, *rs1799836* гена *MAO-B*.

3.4. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов серотонинергической системы *5-HTT*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C* и *TRHI* с идиопатической болезнью Паркинсона

3.4.1. Анализ полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена транспортера серотонина *5-HTT*

Транспортер серотонина (*5-HTT*) относится к семейству натрий/хлор связывающих белков. Он выборочно транспортирует серотонин вместе с натрием и хлором в клетку и выводит из нее калий, осуществляя, таким образом, серотонинергическую передачу сигнала, и регулирует скорость обратного захвата серотонина в нейронах [401].

Ген транспортера серотонина (*5-HTT* или *SLC6A4*) расположен на хромосоме 17 (q11.1-q12) [406; 491]. Лocus *5-HTTLPR*, инсерционно-делеционный полиморфизм промоторной области гена, представлен двумя аллельными вариантами: длинным, содержащим 16 повторов (аллель **L*) и коротким, содержащим 14 повторов (аллель **S*), с делецией в 43 п.о. [59]. Присутствие длинного аллеля **L* обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность метаболизма серотонина по сравнению с коротким аллелем **S* [284; 468]; при наличии аллеля *5-HTTLPR**S** экзогенный уровень мРНК снижен в три раза [491].

Нами проведен анализ полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *5-HTT* у 485 пациентов с БП и 505 контрольных индивидуумов. Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблице 3.4.1, а сравнительный анализ по полученным данным – в таблицах 3.4.2 и 3.4.3. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов полиморфного варианта *5-HTTLPR* соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Из таблицы 3.4.1

видно, что в группе контроля русской этнической принадлежности в гене *5-HTTLPR* преобладающим по частоте является более длинный аллель *5-HTTLPR*L* (57,84%), а в группах татар и башкир – короткий аллель *5-HTTLPR*S* (54,04% и 52,15%, соответственно). В группе больных наблюдается аналогичная тенденция: у русских с наибольшей частотой встречается длинный аллель *5-HTTLPR*L* (53,90%), а у татар и башкир - аллель *5-HTTLPR*S* (51,27% и 55,38%, соответственно).

По распределению частот генотипов и аллелей данного полиморфного варианта в группе контроля наблюдается статистически значимая более низкая частота аллеля **S* и генотипа **S/S* у русских по сравнению с татарами ($p=0,002$; $\chi^2=10,14$ и $p=0,002$; $\chi^2=9,49$) и башкирами ($p=0,036$; $\chi^2=4,41$ и $p=0,017$; $\chi^2=5,67$). Поледный результат теряет свою достоверность при введении поправки на множественность ($P_{\text{Бонферрони}} > 0,05$) (таблица 3.4.2). В группе больных также отмечается статистически значимая более низкая частота аллеля **S* и генотипа **S/S* у русских по сравнению с башкирами ($p=0,049$; $\chi^2=3,86$ и $p=0,032$; $\chi^2=4,62$, соответственно). Различия также теряют свою достоверность при введении поправки Бонферрони (таблица 3.4.2).

При сравнении частот аллелей и генотипов данного локуса между группами БП и контроля статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

При разделении пациентов по форме заболевания и сравнении полученных таким образом групп с группой контроля (с учетом этнической принадлежности) выявлено, что у пациентов русской этнической принадлежности с акинетико-ригидной формой БП частота генотипа **S/L* статистически значимо ниже ($p=0,04$; $\chi^2=4,13$; $OR=0,22$; $CI=0,43-1,08$), а частота генотипа **L/L* – статистически значимо выше ($p=0,03$; $\chi^2=4,74$; $OR=4,42$; $CI=1,05-18,62$) по сравнению с контрольной группой. При введении поправки на множественность различия, однако, теряют свою статистическую достоверность ($P_{\text{Бонферрони}} > 0,05$) (таблица 3.4.3).

При разделении пациентов по возрасту манифестации БП и сравнении полученных групп с группой контроля с учетом этнической принадлежности обнаружена статистически значимо меньшая частота генотипа **S/L* в группе с возрастом манифестации 45-60 лет у русских ($p=0,04$; $\chi^2=4,05$; $OR=0,44$; $CI=0,19-0,99$) по сравнению с контролем. При введении поправки на множественность различия также теряют свою статистическую достоверность ($P_{\text{Бонферрони}} > 0,05$) (таблица 3.4.3).

Таким образом, выявлены статистически значимые отличия по распределениям частот аллелей и генотипов полиморфного варианта 5-*HTTLPR* гена 5-*HTT* у русских по сравнению с татарами в контрольных выборках. Убедительных результатов по влиянию данного полиморфного варианта на развитие и характер клинического течения БП нами не получено.

Исследований, изучающих связь полиморфизма 5-*HTTLPR* гена транспортера серотонина и БП, мало и они достаточно противоречивы. Так, по данным Albanì с соавт. (2009), генотип **S/S* полиморфизма 5-*HTTLPR* увеличивает риск заболевания спорадической БП у итальянцев [106]. В китайской популяции обнаружена положительная взаимосвязь локуса 5-*HTTLPR* с развитием БП [436]. Не найдено связи между полиморфизмом и риском развития депрессии у пациентов с БП китайцев [530] и жителей Великобритании [58], а также с риском развития самого заболевания [398]. Не найдено связи между полиморфизмом 5-*HTTLPR* и риском развития леводопаиндуцированных дискинезий при БП [227], риском развития зрительных галлюцинаций, психоза и других психотических нарушений [523], а также риском развития нарушения импульсного контроля [95]. Проведенный Gao L и Gao H. биаллельный мета-анализ не выявил наличие значимой связи локуса 5-*HTTLPR* с развитием БП, а также с развитием депрессии при БП [475]. Неоднозначность выводов диктует необходимость проведения новых исследований, посвященных данной проблеме, на выборках, расширенных как по численности, так и по этнической принадлежности.

Таблица 3.4.1.
Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *5-HTTLPR* гена *5-HTT* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольной группе

<i>5-HTT LPR</i>	Аллели				Генотипы						N	χ^2	
	*S		*L		*S/S		*S/L		*L/L				
Контроль	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)			
башкиры	97	52,15	89	47,85	25	26,88	47	50,54	21	22,58	93	0,01	
русские	113	42,17	155	57,84	19	14,18	75	55,97	40	29,85	134	2,92	
татары	294	54,04	250	45,96	76	27,94	142	52,21	54	19,85	272	0,71	
*в целом	501	49,60	509	50,40	122	24,16	267	52,87	116	22,97	505	1,67	
Больные БП													
башкиры	103	55,38	83	44,62	30	32,26	43	46,24	20	21,50	93	0,39	
русские	130	46,09	152	53,90	28	19,86	74	52,48	39	27,66	141	0,44	
татары	162	51,27	154	48,73	38	24,05	86	54,43	34	21,52	158	1,26	
*в целом	493	50,83	477	49,17	118	24,33	257	52,99	110	22,68	485	1,75	
Формы БП													
башкиры	рд	42	63,64	24	36,36	14	42,42	14	42,42	5	15,16	33	0,23
	ар	8	40,00	12	60,00	2	20,00	4	40,00	4	40,00	10	0,28
	ард	30	55,56	24	44,44	9	33,33	12	44,45	6	22,22	27	0,27
русские	рд	37	48,68	39	51,32	9	23,68	19	50,00	10	26,32	38	0
	ар	4	22,22	14	77,78	1	11,11	2	22,22	6	66,67	9	1,15
	ард	33	50,00	33	50,00	7	21,21	19	57,58	7	21,21	33	0,76
татары	рд	49	53,26	43	46,74	13	28,26	23	50,00	10	21,74	46	0
	ар	25	56,82	19	43,18	9	40,91	7	21,21	6	27,27	22	2,72
	ард	46	50,00	46	50,00	8	17,39	30	65,22	8	17,39	46	3,26
Возраст начала БП													
башкиры	до 45 лет	6	50,00	6	50,00	2	33,33	2	33,33	2	33,3	6	0,67
	45-60 лет	38	63,33	22	36,67	14	46,67	10	33,33	6	20,00	30	2,39
	> 60 лет	38	52,78	34	47,22	9	25,00	20	55,56	7	19,44	36	0,47
русские	до 45 лет	15	53,57	13	46,43	4	28,57	7	50,00	3	21,43	14	0
	45-60 лет	27	45,00	33	55,00	8	26,67	11	36,67	11	36,67	30	2,02
	> 60 лет	21	47,73	23	52,57	6	27,27	9	40,91	7	31,82	22	0,71
татары	до 45 лет	10	41,67	14	58,33	3	25,00	4	33,33	5	41,67	12	1,19
	45-60 лет	31	51,67	29	48,33	7	23,33	17	56,67	6	20,00	30	0,54
	> 60 лет	53	55,21	43	44,79	16	33,33	21	43,75	11	22,92	48	0,64

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; χ^2 – значение показателя Харди-Вайнберга; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетико-ригидная форма; ард – акинетико-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.4.2.
Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *5-HTTLPR* гена *5-HTT* между этническими группами в выборках больных и контроля

Генотип <i>5-HTT LPR</i>	Сравниваемые группы	χ^2	p	Аллели	χ^2	p
Группы контроля						
*S/*S	башкиры / татары	0,049	0,84	*L*S	0,2	0,66
*S/*L		0,08	0,78			

<i>*L/*L</i>		0,32	0,57			
<i>*S/*S</i>	русские / башкиры	5,67	0,017*	<i>*L*S</i>	4,41	0,036*
<i>*S/*L</i>		0,65	0,42			
<i>*L/*L</i>		1,48	0,22			
<i>*S/*S</i>	русские / татары	9,49	0,002*	<i>*L*S</i>	10,14	0,002*
<i>*S/*L</i>		0,51	0,48			
<i>*L/*L</i>		5,04	0,025*			
Группы пациентов с БП						
<i>*S/*S</i>	башкиры / татары	1,99	0,16	<i>*L*S</i>	0,79	0,37
<i>*S/*L</i>		1,57	0,21			
<i>*L/*L</i>		0,000006	0,99			
<i>*S/*S</i>	русские / башкиры	4,62	0,032*	<i>*L*S</i>	3,86	0,049*
<i>*S/*L</i>		0,87	0,35			
<i>*L/*L</i>		1,13	0,29			
<i>*S/*S</i>	русские / татары	0,76	0,38	<i>*L*S</i>	1,59	0,21
<i>*S/*L</i>		0,11	0,74			
<i>*L/*L</i>		1,52	0,22			

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.4.3.
Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *5-HTTLPR* гена *5-HTT* с развитием болезни Паркинсона, ее клинических форм и возраста манифестации

Генотип	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI
<i>*S/*S</i>	башкиры контроль / башкиры БП	0,42	0,65	1,30	0,65-2,44
<i>*S/*L</i>		0,56	0,34	0,84	0,4733-1,507
<i>*L/*L</i>		0,86	0,03	1,07	0,5321-2,13
<i>*L*S</i>		0,53	0,39	0,88	0,5841-1,32
<i>*S/*S</i>	русские контроль / русские БП	0,21	1,56	1,50	0,7926-2,84
<i>*S/*L</i>		0,56	0,34	0,87	0,5404-1,3970
<i>*L/*L</i>		0,69	0,16	0,90	0,5329-1,5152
<i>*L*S</i>		0,21	1,60	1,26	0,8809-1,8001
<i>*S/*S</i>	татары контроль / татары БП	0,38	0,78	0,82	0,5203-1,2818
<i>*S/*L</i>		0,66	0,20	1,09	0,7380-1,6203
<i>*L/*L</i>		0,68	0,17	1,11	0,68-33-1,7932
<i>*L*S</i>		0,59	0,30	0,95	0,7985-1,1359
<i>*S/*S</i>	в целом контроль / в целом БП	0,95	0,01	1,01	0,7547-1,3500
<i>*S/*L</i>		0,97	0,01	1,01	0,7828-1,2897
<i>*L/*L</i>		0,68	0,17	1,11	0,6833-1,7932
<i>*L*S</i>		0,43	0,62	1,12	0,8469-1,4757
<i>*S/*S</i>	русские РД / русские контроль	0,12	2,40	2,03	0,8194-1,2653
<i>*S/*L</i>		0,44	0,59	0,75	0,3646-1,5569
<i>*L/*L</i>		0,57	0,32	0,79	0,3486-1,7878
<i>*L*S</i>		0,29	1,13	0,76	0,4528-1,2653
<i>*S/*S</i>	русские АР / русские контроль	0,85	0,04	0,82	0,0960-6,9404
<i>*S/*L</i>		0,043* 0,128**	4,13	0,22	0,430-1,0768

*L/*L		0,030* 0,089**	4,74	4,42	1,0498-18,6192
*L *S		0,10	2,67	2,51	0,8050-7,8475
*S/*S	русские АД / русские контроль	0,25	1,30	1,76	0,6609-4,6758
*S/*L		0,96	0,01	1,02	0,4716-2,2171
*L/*L		0,27	1,24	0,60	0,2376-1,4908
*L *S		0,23	1,44	0,72	0,4174-1,2356
*S/*S		0,96	0,01	1,02	0,5074-2,0342
*S/*L	татары РД / татары контроль	0,78	0,08	0,92	0,4900-1,7103
*L/*L		0,77	0,09	1,12	0,5238-2,4009
*L *S		0,89	0,02	1,03	0,6627-1,6070
*S/*S		0,1969	1,6659	1,7854	0,7301-4,3484
*S/*L	татары АД / татары контроль	0,0658	3,3847	0,4272	0,1689-1,0808
*L/*L		0,4062	0,6899	1,5139	0,5657-4,0533
*L *S		0,7224	0,1262	0,8938	0,4809-1,6612
*S/*S	татары АД / татары контроль	0,1334	2,2529	0,5429	0,2422-1,2169
*S/*L		0,1015	2,6824	1,7166	0,8946-3,2937
*L/*L		0,6967	0,1519	0,8499	0,3749-1,9268
*L *S		0,472	0,5173	1,176	0,7558-1,8298
*S/*S		0,126	2,3412	2,6118	0,7358-9,2708
*S/*L	русские до 45 лет / русские контроль	0,6145	0,2536	0,7534	0,2497-2,2736
*L/*L		0,4529	0,5633	0,6029	0,1590-2,2858
*L *S		0,2321	1,428	0,6224	0,2844-1,3619
*S/*S		0,0706	3,2693	2,3743	0,9131-6,1806
*S/*L	русские 45-60 лет / русские контроль	0,044* 0,133**	4,0479	0,4362	0,1920-0,9912
*L/*L		0,5623	0,3358	1,2798	0,5550-2,9513
*L *S		0,6514	0,2042	0,8777	0,4984-1,5458
*S/*S	русские > 60 лет / русские контроль	0,0925	2,8309	2,4485	0,8415-7,1246
*S/*L		0,1606	1,969	0,5216	0,2081-1,3076
*L/*L		0,9502	0,0039	1,0316	0,3889-2,7362
*L *S		0,4625	0,5398	0,7865	0,4141-1,4939
*S/*S		0,8239	0,0495	0,8597	0,2267-3,2606
*S/*L	татары до 45 лет / татары контроль	0,2005	1,6387	0,4578	0,1343-1,5559
*L/*L		0,0683	3,3227	2,8836	0,8811-9,4371
*L *S		0,2341	1,4156	1,6464	0,7188-3,7711
*S/*S		0,5916	0,2879	0,7849	0,3235-1,9046
*S/*L	татары 45-60 лет / татары контроль	0,6424	0,2157	1,1972	0,5597-2,5606
*L/*L		0,9847	0,0004	1,0093	0,3932-2,5911
*L *S		0,7259	0,1229	1,1001	0,6452-1,8759
*S/*S		0,4467	0,5791	1,2895	0,6692-2,4847
*S/*L	татары > 60 лет / татары контроль	0,2799	1,1673	0,7121	0,3839-1,3208
*L/*L		0,6267	0,2366	1,2002	0,5749-2,5056
*L *S		0,8328	0,0446	0,9541	0,6169-1,4758

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

3.4.2. Анализ полиморфного варианта *Stin2* гена транспортера серотонина 5-HTT

Другой полиморфный VNTR-локус во 2 интроне гена 5-HTT (*STin2*) находится в сильном неравновесии по сцеплению с маркером 5-HTTLPR [191]. Он представляет собой нуклеотидную последовательность с 9, 10 и 12 повторами длиной 17 пн. Соответственно, существуют аллели полиморфного локуса *STin2*9*, *STin2*10* и *STin2*12* [242], причем аллель с 9 повторами встречается реже остальных и чаще объединяется с аллелем с 10 повторами в одну группу. Было отмечено его влияние на уровень генной экспрессии в стволовых клетках [207] и совместный с локусом 5-HTTLPR эффект на уровень транскрипции мРНК в лимфоцитах [437].

Нами проведен анализ полиморфного варианта *Stin2* гена 5-HTT у 646 пациентов с БП и 614 контрольных индивидуумов. Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблице 3.4.4, а сравнительный анализ по полученным данным – в таблицах 3.4.5.-3.4.7. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов полиморфного варианта *Stin2* соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Из таблицы 3.4.4 видно, что и в группе пациентов, и в группе контроля в гене 5-HTT преобладающим по частоте является аллель *Stin2*12*: от 61,06% у русских до 68,13% в группе башкир, и от 58,92% у русских до 69,02% у башкир - в группах больных и контроля, соответственно.

По литературным данным, аллельные варианты с 10 и 12 повторами встречаются во всех этнических группах, в то время как аллель с 9 повторами отмечается лишь у европейцев и африканцев [443].

По распределению частот генотипов и аллелей данного полиморфного варианта в контрольной выборке была установлена статистически значимая более высокая частота аллеля *12 и более низкая

частота аллеля *9 у башкир, по сравнению с татарами ($p=0,011$; $\chi^2=6,53$ и $p=0,017$; $\chi^2=5,66$, соответственно). У русских контрольных лиц по сравнению с башкирами наблюдается более низкая частота аллеля *12 и более высокая частота аллеля *10 ($p=0,014$; $\chi^2=6,08$ и $p=0,034$; $\chi^2=4,49$, соответственно). В группе больных статистически значимых различий между этническими группами не обнаружено ($p<0,05$) (таблица 3.4.5).

При сравнении между собой групп БП и контроля статистически значимые различия выявлены только в группе лиц татарской этнической принадлежности: у пациентов с БП отмечается более высокая частота аллеля *Stin2**12, по сравнению с контролем ($p=0,023$; OR=1,33; CI=1,04-1,7) (таблица 3.4.6).

При разделении пациентов по форме заболевания выявлено, что у пациентов татарской этнической принадлежности с развернутой акинетико-ригидно-дрожательной формой статистически значимо увеличена частота генотипа *12/12 ($P_{\text{Бонферрони}}=0,0021$; $\chi^2=11,61$; OR=2,62; CI=1,49-4,60) и аллеля *12 ($p=0,0002$; $\chi^2=13,45$; OR=2,27; CI=1,45-3,54), а также уменьшена частота аллеля *10 по сравнению с контрольной группой ($p=0,0007$; $\chi^2=11,38$; OR=0,46; CI=0,29-1,73) (таблица 3.4.7).

При разделении пациентов в зависимости от возраста манифестации и сравнении полученных таким образом групп с группой контроля обнаружено, что у татар с возрастом манифестации после 60 лет статистически значимо увеличена частота генотипа *12/12 ($P_{\text{Бонферрони}}=0,051$; $\chi^2=5,73$; OR=1,70; CI=1,10-2,64) и аллеля *12 ($p=0,008$; $\chi^2=6,96$; OR=1,55; CI=1,12-2,14), а также уменьшена частота аллеля *10 ($p=0,0313$; $\chi^2=4,64$; OR=0,70; CI=0,50-0,97).

Таким образом, выявлены статистически значимые отличия по популяционным распределениям частот аллелей полиморфного варианта *Stin2* гена *5-HTT* у башкир по сравнению с татарами и русскими в контрольной выборке. Кроме того, установлено, что у татар аллель *12 и генотип *12/12 являются маркерами генетического риска развития БП в

целом, а также более тяжелой и развернутой формы заболевания в более позднем возрасте (после 60 лет), в то время как аллель *10 можно считать протективным фактором в отношении развития заболевания [539].

С учетом того, что целенаправленных исследований роли полиморфного варианта *Stin2* гена *5-HTT* в развитии БП ранее не проводилось, необходимо проведение дальнейших углубленных исследований.

Таблица 3.4.4.
Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *Stin2* гена *5-HTT* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольной группе

Stin2		Аллели						Генотипы												N	
		*9		*10		*12		*9/9		*9/10		*9/12		*10/10		*10/12		*12/12			
		n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
Контроль																					
башкиры		0	0	57	30,98	127	69,02	0	0	0	0	0	0	11	11,96	35	38,04	46	50	92	
русские		6	1,55	155	40,16	225	58,29	1	0,52	2	1,04	2	1,04	38	19,69	77	39,9	73	37,82	193	
татары		21	3,33	240	38,9	369	58,57	1	0,32	10	3,18	9	2,86	57	18,1	116	36,83	122	38,73	315	
*в целом		28	2,28	459	37,38	741	60,34	2	0,33	12	1,96	12	1,96	107	17,43	233	37,95	248	40,39	614	
Больные БП																					
башкиры		2	1,1	56	30,77	124	68,13	0	0	1	1,1	1	1,1	10	10,99	35	38,46	44	48,35	91	
русские		8	1,84	161	37,1	265	61,06	0	0	2	0,92	6	2,77	34	15,67	91	41,94	84	38,71	217	
татары		8	1,59	166	33,07	328	65,34	0	0	3	1,2	5	1,99	33	13,15	97	38,65	113	45,02	251	
*в целом		23	1,78	444	34,37	825	63,85	0	0	7	1,08	16	2,48	93	14,4	251	38,86	279	43,19	646	
Формы БП																					
башкирь	рд	1	1,56	14	21,88	49	76,56	0	0	1	3,13	0	0	2	6,24	9	28,13	20	62,5	32	
	ар	0	0	7	31,82	15	68,18	0	0	0	0	0	0	2	18,18	3	27,27	6	54,55	11	
	ард	1	2	17	34	32	64	0	0	0	0	1	4	4	16	9	36	11	44	25	
русские	рд	3	1,95	58	37,66	89	57,79	0	0	0	0	3	4	10	13,33	38	50,67	24	32	75	
	ар	0	0	16	47,06	18	52,94	0	0	0	0	0	0	4	23,53	8	47,06	5	29,41	17	
	ард	1	1,13	29	32,96	58	65,91	0	0	0	0	1	2,27	8	18,18	13	29,55	22	50	44	
татары	рд	5	2,72	74	40,22	105	57,06	0	0	2	2,17	3	3,26	18	19,57	36	39,13	33	35,87	92	
	ар	0	0	19	29,69	45	70,31	0	0	0	0	0	0	3	9,38	13	40,62	16	50	32	
	ард	2	1,64	27	22,13	93	76,23	0	0	1	1,64	1	1,64	5	8,2	16	26,23	38	62,3	61	
Возраст начала БП																					
башкирь	до 45 лет	1	7,14	5	35,71	8	57,14	0	0	1	14,29	0	0	0		4	57,14	2	28,57	7	
	45-60 лет	0	0	16	27,59	43	72,41	0	0	0	0	0	0	4	13,79	8	27,59	17	58,62	29	
	> 60 лет	1	1,43	19	27,14	50	71,42	0	0	0	0	1	2,86	4	11,43	11	31,43	19	54,29	35	
русские	до 45 лет	1	2,78	17	47,22	18	50	0	0	0	0	1	5,55	5	27,78	7	38,89	5	27,78	18	
	45-60 лет	3	2,42	44	35,48	77	62,1	0	0	2	3,23	1	1,61	9	14,52	24	38,71	26	41,94	62	
	> 60 лет	2	1,37	54	36,99	90	61,64	0	0	0	0	2	2,74	11	15,07	32	43,84	28	38,36	73	
татары	до 45 лет	3	7,5	15	37,5	26	65	0	0	1	5	2	10	3	15	8	40	8	40	20	
	45-60 лет	3	2,06	47	32,19	96	65,75	0	0	0	0	3	4,11	8	10,96	31	42,47	31	42,47	73	
	> 60 лет	3	1,36	66	30	151	68,64	0	0	2	1,82	1	0,91	14	12,73	36	32,73	57	51,82	110	

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетики-ригидная форма; ард – акинетики-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.4.5.
Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *Stin2* гена *5-HTT* между этническими группами в выборках больных и контроля

Генотип <i>Stin2</i>	Сравниваемые группы	χ^2	p	Аллели	χ^2	p
Группы контроля						
*12/12	башкиры / татары	3,7309	0,0534	*12	6,5333	0,0106*
*10/12		0,0453	0,8315			
*10/10		1,9281	0,165	*10		
*9/12		2,0637	0,1509			
*9/10		2,2677	0,1321	*9		
*9/9		0,0118	0,9134			
*12/12	русские / башкиры	3,798	0,0513	*12	6,0759	0,0137*
*10/12		0,0897	0,7646	*10		
*10/10		2,6166	0,1058			
*9/12		0,5207	0,4706	*9		
*9/10		0,5207	0,4706			
*9/9		0,1021	0,7494			
*12/12	русские / татары	0,0416	0,8385	*12	0,0078	0,9296
*10/12		0,4791	0,4888	*10		
*10/10		0,1999	0,6548			
*9/12		1,873	0,1711	*9		
*9/10		2,2283	0,1355			
*9/9		0,1229	0,7259			
Группы больных						
*12/12	башкиры / татары	0,2985	0,5848	*12	0,465	0,4953
*10/12		0,0009	0,9754	*10		
*10/10		0,2831	0,5947			
*9/12		0,3091	0,5782	*9		
*9/10		0,0054	0,9416	*9		
*9/9		-	-			
*12/12	русские / башкиры	2,4541	0,1172	*12	2,7558	0,0969
*10/12		0,5242	0,4691	*10		
*10/10		1,1464	0,2843			
*9/12		0,8013	0,3707	*9		
*9/10		0,0209	0,8851			
*9/9		-	-			
*12/12	русские / татары	1,9012	0,4691	*12	1,8355	0,1755
*10/12		0,3201	0,5716	*10		
*10/10		0,6029	0,4375			
*9/12		0,303	0,582	*9		
*9/10		0,0824	0,7741			
*9/9		-	-			

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.4.6.
Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *Stin2* гена *5-HTT* между этническими группами в выборках больных и контроля

	Генотипы / аллели	Контроль		БП		P
		n	p (95%CI)	n	p (95%CI)	
Башкиры	*9/10	0	-	1	1.1 (0.03 - 5.97)	0.50
	*9/12	0	-	1	1.1 (0.03 - 5.97)	0.50

	*10/10	11	11.96 (6.12 - 20.39)	10	10.99 (5.4 - 19.28)	1
	*10/12	35	38.04 (28.12 - 48.76)	35	38.46 (28.45 - 49.25)	1
	*12/12	46	50 (39.39 - 60.61)	44	48.35 (37.74 - 59.07)	0.88
	*9	0	-	2	1.1 (0.13 - 3.91)	0.25
	*10	57	30.98 (24.38 - 38.2)	56	30.77 (24.15 - 38.02)	1
	*12	127	69.02 (61.8 - 75.62)	124	68.13 (60.83 - 74.83)	0.91
Русские	*9/9	1	0.52 (0.01 - 2.85)	0	-	1
	*9/10	2	1.04 (0.13 - 3.69)	2	0.92 (0.11 - 3.29)	1
	*9/12	2	1.04 (0.13 - 3.69)	6	2.76 (1.02 - 5.92)	0.29
	*10/10	38	19.69 (14.33 - 26.01)	34	15.67 (11.1 - 21.2)	0.30
	*10/12	77	39.9 (32.93 - 47.18)	91	41.94 (35.29 - 48.8)	0.69
	*12/12	73	37.82 (30.96 - 45.07)	84	38.71 (32.19 - 45.54)	0.92
	*9	6	1.55 (0.57 - 3.35)	8	1.84 (0.8 - 3.6)	0.79
	*10	155	40.16 (35.23 - 45.24)	161	37.1 (32.54 - 41.83)	0.39
*12	225	58.29 (53.19 - 63.26)	265	61.06 (56.29 - 65.67)	0.43	
Татары	*9/9	1	0.32 (0.01 - 1.76)	0	-	1
	*9/10	10	3.17 (1.53 - 5.76)	3	1.2 (0.25 - 3.45)	0.16
	*9/12	9	2.86 (1.31 - 5.35)	5	1.99 (0.65 - 4.59)	0.59
	*10/10	57	18.1 (14 - 22.8)	33	13.15 (9.23 - 17.97)	0.13
	*10/12	116	36.83 (31.49 - 42.41)	97	38.65 (32.59 - 44.97)	0.66
	*12/12	122	38.73 (33.32 - 44.35)	113	45.02 (38.76 - 51.4)	0.15
	*9	21	3.33 (2.07 - 5.05)	8	1.59 (0.69 - 3.12)	0.09
	*10	240	38.1 (34.29 - 42.02)	166	33.07 (28.96 - 37.37)	0.08
12	369	58.57 (54.61 - 62.45)	328	65.34 (61 - 69.5)	0.023	

Примечание: p – уровень значимости; * - p<0,05 (OR=1,33; CI=1,04-1,7); ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.4.7.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *Stin2* гена *5-HTT* с развитием болезни Паркинсона, ее клинических форм и возраста манифестации

Генотип <i>Stin2</i>	Сравнимые группы	p	χ^2	OR	95% CI
*12/12	русские РД / русские контроль	0,3035	1,059	0,7444	0,4239-1,3073
*10/12		0,1561	2,0121	1,4679	0,8626-2,4977
*10/10		0,1934	1,6914	0,6088	0,2867-1,2929
*12		0,8258	0,0485	1,044	0,7115-1,5319
*10		0,7519	0,0999	0,9396	0,6384-1,3829
*12/12	русские АР / русские контроль	0,4914	0,4736	0,6849	0,2319-2,0229
*10/12		0,5641	0,3327	1,3391	0,4951-3,6217
*10/10		0,7043	0,144	1,2551	0,3874-4,0657
*12		0,5448	0,3667	0,805	0,3985-1,6261
*10		0,4322	0,6169	1,3247	0,6556-2,6769
*12/12	русские АРД / русские контроль	0,137	2,2119	1,6438	0,8508-3,1762
*10/12		0,2017	1,6299	0,6318	0,3110-1,2834
*10/10		0,8196	0,052	0,9064	0,3897-2,1085
*12		0,1885	1,7291	1,3834	0,8518-2,2468
*10		0,2109	1,5646	0,7325	0,4493-1,1943
*12/12	татары АР / татары контроль	0,2146	1,5403	1,582	0,7631-3,2796
*10/12		0,6718	0,1796	1,1738	0,5591-2,4642
*10/10		0,2139	1,5446	0,4682	0,1379-1,5903
*12		0,0681	3,3277	1,6752	0,9577-2,9303
*10		0,1852	1,7557	0,6861	0,3920-1,2009

12/12	татары АД / татары контроль	0,0007 0,0021**	11,6088	2,6137	1,4852-4,5996
*10/12		0,1125	2,5185	0,6099	0,3299-1,1279
*10/10		0,0565	3,6362	0,4041	0,1550-1,0541
12		0,0002	13,4513	2,2683	1,4522-3,5430
10		0,0007	11,3751	0,4618	0,2925-1,7292
*12/12	русские до 45 лет / русские контроль	0,3984	0,7131	0,6322	0,2165-1,8462
*10/12		0,9335	0,007	0,9587	0,3561-2,5811
*10/10		0,4152	0,6639	1,5688	0,5271-4,6692
*12		0,3358	0,9266	0,7156	0,3611-1,4179
*10		0,4092	0,6811	1,3335	0,6720-2,6458
12/12	татары > 60 лет / татары контроль	0,017 0,051**	5,7287	1,7014	1,0987-2,6346
*10/12		0,4401	0,596	0,5346	0,5272-1,3212
*10/10		0,1938	1,6883	0,6601	0,3516-1,2391
12		0,008	6,9548	1,5479	1,1174-2,1443
10		0,0313	4,6379	0,6964	0,5006-0,9688

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

3.4.3. Анализ полиморфного варианта *rs6296 (861G>C)* гена рецептора серотонина *HTR1B*

Активация рецепторов серотонина типа 1В уменьшает синтез и высвобождение серотонина, что обеспечивает механизм отрицательной обратной связи для серотонинергической нейротрансмиссии [104; 448]. Ген *HTR1B* локализован в хромосомной области 6q13. Нуклеотидная замена *861G>C (rs6296)* гена *HTR1B* не приводит к изменению аминокислотной последовательности белковой структуры рецептора, однако, известно, что аллель *861*C* связан со снижением среднего количества серотониновых рецепторов 1В на 20% [454; 519]. Показано, что данный полиморфный вариант связан с асоциальным поведением и зависимостью от психоактивных веществ [118; 454], импульсивным и суицидальным поведением [75; 277; 411; 457; 487], СДВГ [86; 431; 504; 505].

Нами проведен анализ полиморфного варианта *rs6296* гена *HTR1B* у 598 пациентов с БП и 522 контрольных индивидуумов. Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблице 3.4.8, а

сравнительный анализ по полученным данным – в таблицах 3.4.9 и 3.4.10. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов полиморфного варианта $861G>C$ соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p>0,05$). Из таблицы 3.4.8 видно, что во всех трех этнических группах, как среди здоровых, так и среди пациентов с БП, в гене *HTR1B* преобладающим по частоте является аллель $*G$ (66,76% и 67,64%, соответственно).

По литературным данным, частота аллелей данного полиморфного локуса в различных популяциях мира различна: аллель $rs6296*G$ преобладает у американцев северо-европейского и западно-европейского происхождения (CEU, HarMap) и встречается в 66,2% случаев; в африканских популяциях частота его составляет 79,2% у нигерийцев (YRI, HarMap) и 76,5% у афро-американцев (ASW, HarMap). В азиатских популяциях аллель является минорным и составляет 44,2% в Китае (CHB, HarMap) и 48,2% в Японии (JPT, HarMap) (по данным http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=6318). Таким образом, в исследованных нами этнических группах распределение частот аллелей полиморфного локуса $rs6296$ в значительной степени соответствует таковому в популяциях европейского происхождения.

По распределению частот генотипов и аллелей данного полиморфного варианта при сравнении между собой исследуемых этнических групп статистически значимых различий как среди контрольных выборок, так и среди больных БП, не обнаружено ($p>0,05$). При аналогичном сравнении между БП и контролем статистически значимых различий также не выявлено ($p>0,05$).

При разделении пациентов по форме заболевания и сравнении полученных таким образом групп с группой контроля была выявлена статистически значимая более низкая частота генотипа $*G/C$ у татар с акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона по сравнению с контролем (24,14% у больных, 44,22% у контроля) ($P_{\text{Бонферрони}}=0,016$; $\chi^2=7,77$; OR=0,26;

CI=0,10-0,71). Аналогичные изменения наблюдаются в объединенной по этносу выборке пациентов с акинетико-ригидной формой БП по сравнению с контролем (29,09% и 44,25%, соответственно) ($p=0,031$; $\chi^2=4,67$; OR=0,52; CI=0,28-0,95), однако достоверность исчезает при введении поправки на множественность ($P_{\text{Бонферрони}} > 0,05$).

При разделении пациентов в зависимости от возраста манифестации статистически значимых различий при сравнении между группами БП и контроля не обнаружено ($p > 0,05$).

Таким образом, генотип **G/C* полиморфного локуса *861G>C* гена *HTR1B* может являться протективным фактором в отношении развития акинетико-ригидной формы БП у татар. В результате анализа литературных данных нами были найдены сведения об исследованиях влияния данного полиморфного локуса гена *HTR1B* на развитие БП только в популяциях русских [3; 26]. В результате этих исследований авторами не было показано связи этого полиморфного варианта с развитием заболевания.

Таблица 3.4.8.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs6296* гена *HTR1B* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольной группе

HTR1B	Аллели				Генотипы						N	χ^2	
	*C		*G		*C/C		*G/C		*G/G				
Контроль	n	p (%)	N	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)			
башкиры	66	34,02	128	65,98	11	11,34	44	45,36	42	43,30	97	0,01	
русские	105	31,25	231	68,75	15	8,93	75	44,64	78	46,43	168	0,26	
татары	171	35,33	313	64,67	32	13,22	107	44,22	103	42,56	242	0,25	
в целом*	347	33,24	697	66,76	58	11,11	231	44,25	233	44,64	522	0	
Больные БП													
башкиры	61	36,31	107	63,69	14	16,67	33	39,29	37	44,04	84	1,91	
русские	117	30,16	271	69,94	19	9,79	79	40,72	96	49,47	194	0,21	
татары	158	33,62	312	66,38	31	13,19	96	40,85	108	45,96	235	1,69	
в целом*	387	32,36	809	67,64	71	11,87	245	40,97	282	47,16	598	2,46	
Форма БП													
башкиры	рд	19	36,54	33	63,46	5	19,23	9	34,62	12	46,15	26	1,67
	ар	5	31,25	11	68,75	2	25,00	1	12,50	5	62,50	8	3,02
	ард	16	40,00	24	60,00	4	20,00	8	40,00	8	40,00	20	0,56
русские	рд	44	36,07	78	63,93	8	13,11	28	45,90	25	40,99	61	0
	ар	7	31,82	15	68,18	1	9,10	5	45,45	5	45,45	11	0,02
	ард	20	22,72	68	77,27	2	4,55	16	36,36	26	59,09	44	0,05
татары	рд	51	32,28	107	67,72	11	13,92	29	36,71	39	49,37	79	2,03
	ар	17	29,31	41	70,69	5	17,24	7	24,14	17	58,62	29	3,05
	ард	40	33,33	80	66,67	4	6,67	32	53,33	24	40,00	60	2,4

в целом*	рд	121	33,61	239	66,39	24	13,33	73	40,56	83	46,11	180	1,5
	ар	36	32,73	74	67,27	10	18,18	16	29,09	29	52,73	55	2,33
	ард	92	31,08	204	68,92	12	8,10	68	45,95	68	45,95	148	0,78
Возраст начала БП													
башкиры	до 45 лет	2	33,33	4	66,67	1	33,33	0	0,00	2	66,67	3	3
	45-60 лет	11	26,19	31	73,81	2	9,52	7	33,33	12	57,15	21	0,4
	> 60 лет	16	42,11	22	57,89	5	26,32	6	31,58	8	42,11	19	2,36
русские	до 45 лет	6	21,43	22	78,57	0	0,00	6	42,86	8	57,14	14	1,04
	45-60 лет	18	23,68	58	76,32	1	2,63	16	42,11	21	55,26	38	1,03
	> 60 лет	29	37,18	49	62,82	7	17,94	15	38,46	17	43,60	39	1,22
татары	до 45 лет	6	21,43	22	78,57	1	7,14	4	28,57	9	64,29	14	0,32
	45-60 лет	25	27,17	67	72,83	5	10,84	15	32,61	26	56,52	46	1,43
	> 60 лет	51	38,64	81	61,36	12	18,18	27	40,91	27	40,91	66	1,24
в целом*	до 45 лет	17	23,61	55	76,39	2	5,56	13	36,11	21	58,33	36	0
	45-60 лет	68	28,09	174	71,91	10	8,26	48	39,67	63	52,07	121	0,04
	> 60 лет	102	37,50	170	62,50	26	19,12	50	36,76	60	44,12	136	2,33

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетико-ригидная форма; ард – акинетико-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.4.9.
Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs6296* гена *HTR1B* между этническими группами в выборках больных и контроля

Сравниваемые группы	Генотипы	χ^2	p	Аллели	χ^2	p
Группы контроля						
башкиры / татары	*C/C	0,222	0,638	*G *C	0,105	0,747
	*G/C	0,037	0,848			
	*G/G	0,015	0,901			
русские / башкиры	*C/C	0,404	0,525	*G *C	0,432	0,511
	*G/C	0,013	0,91			
	*G/G	0,243	0,622			
русские / татары	*C/C	1,802	0,18	*G *C	1,779	0,224
	*G/C	0,007	0,932			
	*G/G	0,601	0,438			
Группы больных						
башкиры / татары	*C/C	0,617	0,432	*G *C	0,398	0,528
	*G/C	0,063	0,802			
	*G/G	0,091	0,763			
русские / башкиры	*C/C	2,647	0,104	*G *C	2,041	0,153
	*G/C	0,05	0,823			
	*G/G	0,694	0,405			
русские / татары	*C/C	1,192	0,275	*G *C	1,17	0,279
	*G/C	0,0007	0,978			
	*G/G	0,53	0,467			

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.4.10.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *rs6296* гена *HTR1B* с развитием болезни Паркинсона, ее клинических форм и возраста манифестации

Генотип <i>HTR1B</i>	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI
*C/C	башкиры БП / башкиры контроль	0,3	1,073	1,564	0,668-3,660
*G/C		0,41	0,68	0,779	0,431-1,410
*G/G		0,919	0,01	0,031	0,572-1,858
*G *C		0,649	0,207	0,905	0,587-1,394
*C/C	русские БП / русские контроль	0,778	0,079	1,107	0,544-2,254
*G/C		0,452	0,566	0,852	0,561-1,294
*G/G		0,562	0,337	1,13	0,747-1,709
*G *C		0,75	0,102	1,053	0,767-1,445
*C/C	татары БП / татары контроль	0,992	0,0001	0,997	0,587-1,694
*G/C		0,458	0,552	0,871	0,606-1,253
*G/G		0,455	0,557	1,148	0,799-1,648
*G *C		0,578	0,31	1,079	0,826-1,409
*C/C	в целом БП / в целом контроль	0,69	0,159	1,078	0,746-1,558
*G/C		0,268	1,229	0,874	0,690-1,109
*G/G		0,398	0,719	1,107	0,875-1,401
*G *C		0,658	1,196	1,041	0,872-1,242
*C/C	башкиры АД / башкиры контроль	0,292	1,113	1,955	0,553-6,909
*G/C		0,66	0,193	0,803	0,302-2,139
*G/G		0,786	0,074	0,873	0,328-2,327
*G *C		0,471	0,521	0,773	0,385-1,556
*C/C	русские АД / русские контроль	0,121	2,411	2,55	0,755-8,613
*G/C		0,323	0,976	0,709	0,357-1,406
*G/G		0,135	2,237	1,667	0,850-3,267
*G *C		0,119	2,437	1,546	0,892-2,677
*C/C	татары АД / татары контроль	0,552	0,355	1,367	0,487-3,840
G/C		0,0053 0,0159**	7,77	0,263	0,097-0,712
*G/G		0,1	2,707	1,912	0,875-4,177
*G *C		0,363	0,829	1,318	0,727-2,390
*C/C	в целом АД / в целом контроль	0,122	2,393	1,778	0,860-3,717
G/C		0,031 0,093**	4,672	0,517	0,282-0,948
*G/G		0,252	1,314	1,383	0,793-2,414
*G *C		0,914	0,012	1,023	0,673-1,555
*C/C	башкиры до 45 лет / башкиры контроль	0,248	1,333	3,909	0,327-46,726
*G/C		0,128	2,321	0,172	0,009-3,414
*G/G		0,422	0,645	2,619	0,230-29,859
*G *C		0,972	0,001	1,031	0,184-5,777
*C/C	башкиры > 60 лет / башкиры контроль	0,083	2,997	2,792	0,842-9,257
*G/C		0,267	1,231	0,556	0,195-1,583
*G/G		0,923	0,009	0,952	0,352-2,577
*G *C		0,34	0,909	0,709	0,349-1,441
*C/C	русские до 45 лет / русские контроль	0,411	0,677	0,342	0,019-6,005
*G/C		0,897	0,017	0,93	0,309-2,797
*G/G		0,44	0,595	1,539	0,512-4,626
*G *C		0,278	1,176	1,667	0,657-4,231

*C/C	русские 45-60 лет / русские контроль	0,19	1,715	0,276	0,035-2,154
*G/C		0,776	0,081	0,902	0,442-1,838
*G/G		0,325	0,969	1,425	0,702-2,892
*G *C		0,193	1,1694	1,465	0,823-2,608
*C/C	русские > 60 лет / русские контроль	0,0996	2,711	2,231	0,842-5,913
*G/C		0,483	0,492	0,775	0,380-1,581
*G/G		0,749	0,103	0,892	0,442-1,799
*G *C		0,313	1,017	0,768	0,459-1,284
*C/C	татары до 45 лет / татары контроль	0,509	0,436	0,505	0,064-3,991
*G/C		0,251	1,319	0,505	0,154-1,654
*G/G		0,111	2,538	2,429	0,791-7,463
*G *C		0,133	2,262	2,003	0,797-5,035
*C/C	татары 45-60 лет / татары контроль	0,662	0,191	0,8	0,294-2,176
*G/C		0,144	2,132	0,611	0,314-1,189
*G/G		0,081	3,046	1,754	0,929-13,314
*G *C		0,13	2,291	1,464	0,892-2,404
*C/C	в целом до 45 лет / в целом контроль	0,298	1,083	0,471	0,110-2,010
*G/C		0,341	0,907	0,712	0,353-1,436
*G/G		0,111	2,548	1,737	0,876-3,444
*G *C		0,092	2,84	1,611	0,921-2,817
*C/C	в целом 45-60 лет / в целом контроль	0,359	0,842	0,721	0,357-1,455
*G/C		0,127	2,335	0,61	0,321-1,156
*G/G		0,14	2,183	1,347	0,907-2,002
*G *C		0,123	2,373	1,274	0,936-1,734

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

3.4.4. Анализ полиморфного варианта *rs6311 (-1438G>A)* гена рецептора серотонина *HTR2A*

Рецепторы серотонина 2A принадлежат второму классу серотониновых рецепторов и являются G-связанными белками [165]. Показано, что связывание серотонина с рецептором 2A препятствует синаптическому выбросу дофамина и негативно влияет на дофаминергические нейроны [341]. Ген рецептора серотонина *HTR2A* находится в хромосомной области 13q14-q21. Два наиболее изученных его полиморфных варианта, *rs6313* (102T>C) и *rs6311* (-1438A>G), в промоторной области обладают большим неравновесным сцеплением. Они не изменяют кодируемый белок и часто используются как взаимозаменяемые

в исследованиях генетических связей [87]. Полиморфный вариант *rs6311* не изменяет экспрессию белка [114; 128; 210], хотя по этому вопросу существуют противоположные мнения [383; 470].

Нами проведен анализ полиморфизма *rs6311* гена *HTR2A* у 577 пациентов с БП и 702 контрольных лиц. Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблице 3.4.11, а сравнительный анализ по полученным данным – в таблицах 3.4.12 и 3.4.13. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов полиморфного варианта -1438A>G соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Из таблицы 3.3.11 видно, что во всех трех этнических группах, как среди здоровых, так и среди пациентов БП, в гене *HTR2A* преобладающим по частоте является аллель *G (65,31% и 64,73%, соответственно).

По литературным данным, в различных популяциях мира аллель *rs6311**G преобладает у американцев северо-европейского и западно-европейского происхождения (CEU, НарМар) и встречается в 53,5% случаев, в популяциях Китая (CHB, НарМар) – 51,2%, в африканских популяциях частота составляет 60,6% у нигерийцев (YRI, НарМар) и 52% у афро-американцев (ASW, НарМар). В Японии (JPT, НарМар) аллель *rs6311**G является минорным и составляет 47,6% (по данным http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=6318).

По распределению частот генотипов и аллелей данного полиморфного варианта в контрольной выборке была обнаружена статистически значимо более высокая частота генотипа *A/G ($\chi^2=8,21$; $P_{\text{Бонферрони}}=0,012$) и более низкая – генотипа *G/G ($\chi^2=6,82$; $P_{\text{Бонферрони}}=0,027$) у башкир по сравнению с татарами. Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей между исследованными этническими группами в выборке больных статистически значимых различий не выявил ($p < 0,05$).

При аналогичном сравнении между этнически подразделенными группами БП и контроля статистически значимый уровень различий по тем

же генотипам наблюдается только среди башкир: в группе больных генотип **A/G* встречается с частотой 42,05%, в то время как в группе контроля его частота составляет 56,99% ($\chi^2=4,04$; $p=0,045$; $OR=0,55$; $CI=0,30-0,99$); частота генотипа **G/G* среди больных – 45,45%, среди контроля – 31,18% ($\chi^2=3,90$; $p=0,048$; $OR=1,84$; $CI=1,00-3,38$). После введения поправки на множественность статистически значимая достоверность теряется ($P_{\text{Бонферрони}} > 0,05$). По частоте аллелей статистически значимых различий между группами БП и контроля не установлено ($p > 0,05$).

При разделении пациентов по форме заболевания и сравнении полученных таким образом групп с группой контроля (с учетом этнической принадлежности) была выявлена статистически значимая более высокая частота генотипа **G/G* ($\chi^2=7,98$; $P_{\text{Бонферрони}}=0,014$; $OR=3,31$; $CI=1,41-7,76$) и более низкая - генотипа **A/G* ($\chi^2=8,34$; $P_{\text{Бонферрони}}=0,012$; $OR=0,27$; $CI=0,11-0,68$) у башкир с ригидно-дрожательной формой БП по сравнению с контролем. Также наблюдается статистически значимая более высокая частота генотипа **A/A* ($\chi^2=14,82$; $P_{\text{Бонферрони}}=0,0003$; $OR=6,68$; $CI=2,27-19,71$) и более низкая частота генотипа **A/G* ($\chi^2=10,41$; $P_{\text{Бонферрони}}=0,0039$; $OR=0,07$; $CI=0,01-0,56$) у русских пациентов с акинетико-ригидной формой. Аналогичные изменения наблюдаются в объединенной по этносу выборке с акинетико-ригидной формой: $\chi^2=10,08$; $P_{\text{Бонферрони}}=0,0045$; $OR=2,63$; $CI=1,42-4,87$ для **A/A* и $\chi^2=4,39$; $P_{\text{Бонферрони}}=0,11$; $OR=0,55$; $CI=0,31-0,97$ для **A/G*.

В группе татар с акинетико-ригидно-дрожательной формой БП была выявлена статистически значимая более низкая частота генотипа **G/G* ($\chi^2=4,18$; $p=0,041$; $OR=0,56$; $CI=0,31-0,98$), что сохраняется в общей по этносу выборке больных с данной формой ($\chi^2=4,13$; $p=0,042$; $OR=0,66$; $CI=0,44-0,99$). После введения поправки на множественность статистически значимая достоверность теряется ($P_{\text{Бонферрони}} > 0,05$).

При разделении больных по возрасту манифестации выявлено, что у башкир в группе пациентов с возрастом манифестации БП после 60 лет отмечается статистически значимая более высокая частота генотипа **G/G*

($\chi^2=4,23$; $p=0,04$; $OR=2,65$; $CI=1,03-6,83$) и более низкая частота генотипа $*A/G$ ($\chi^2=4,52$; $p=0,03$; $OR=0,35$; $CI=0,13-0,95$). Однако после введения поправки на множественность статистически значимая достоверность результатов теряется ($P_{\text{Бонферрони}}>0,05$). Различий по частотам аллелей выявлено не было ($p<0,05$). У татар с возрастом манифестации 45-60 лет наблюдается статистически значимая более низкая частота генотипа $*A/G$ (26,0% и 40,48%, соответственно) по сравнению с контролем ($\chi^2=3,89$; $p=0,049$; $OR=0,52$; $CI=0,27-1,00$). После введения поправки на множественность статистически значимая достоверность также теряется ($P_{\text{Бонферрони}}>0,05$).

Таким образом, по локусу $-1438A>G$ гена *HTR2A* выявлены популяционные различия между башкирами и татарами в контрольной выборке. Установлено, что у башкир генотип *HTR2A*G/G* может являться фактором генетического риска развития ригидно-дрожательной формы БП ($P_{\text{Бонферрони}}=0,014$; $OR=3,31$). У русских, а также в объединенной по этносу выборке, генотип *HTR2A*A/A* может являться фактором риска развития акинетико-ригидной формы БП ($P_{\text{Бонферрони}}=0,0003$; $OR=6,68$ и $P_{\text{Бонферрони}}=0,0045$; $OR=2,63$, соответственно).

Полученный нами противоречивый результат, с одной стороны, можно объяснить этническими различиями (русские и башкиры имеют разные этногенетические корни и разное происхождение – славянское и азиатское), с другой стороны, ригидно-дрожательная и акинетико-ригидная формы фенотипически значительно различаются между собой.

Полученные нами данные частично (по генотипу *HTR2A*A/A* в выборке русских пациентов) согласуются с результатами других российских авторов, исследовавших влияние этого гена на развитие БП [3; 26]. Так, в исследовании Шадриной М.И. было показано, что носительство аллеля *HTR2A*A* повышает риск развития спорадической БП почти в два раза ($OR=1,81$; $CI\ 95\%=1,05-3,24$; $p=0,04$) [26]. Также в работе Багыевой Г.Х. выявлена ассоциация между БП и этим аллелем: он встречается при БП

статистически значимо чаще, чем в контроле ($p=0,04$) [3]. С другой стороны, в выборках, включающих более 2700 пациентов с БП из Италии и США, ассоциации данного полиморфизма с развитием заболевания не найдено [232; 393; 523]. Подобные различия могут быть обусловлены этнической и клинико-генетической неоднородностью выборок и диктуют необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Таблица 3.4.11.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs6311* гена *HTR2A* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольной группе

<i>HTR2A</i>		Аллели				Генотипы						N	χ^2
		*A		*G		*A/A		*A/G		*G/G			
		n	p (%)	N	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)		
Контроль													
	башкиры	75	40,32	111	59,68	11	11,83	53	56,99	29	31,18	93	3,15
	русские	145	34,36	277	65,64	22	10,43	101	47,87	88	41,70	211	0,79
	татары	247	33,56	489	66,44	49	13,32	149	40,48	170	46,20	368	3,12
	в целом*	487	34,69	917	65,31	87	12,39	313	44,59	302	43,02	702	0,18
Больные БП													
	башкиры	59	33,52	117	66,48	11	12,50	37	42,05	40	45,45	88	0,28
	русские	143	35,22	263	64,78	23	11,33	97	47,78	83	40,89	203	0,45
	татары	189	36,77	325	63,23	39	15,18	111	43,19	107	41,63	257	1,3
	в целом*	407	35,23	747	64,73	75	13,00	257	44,54	245	42,46	577	0,35
Формы БП													
башкиры	рд	16	26,67	44	73,33	4	13,33	8	26,67	18	60,00	30	3,04
	ар	10	55,56	8	44,44	2	22,22	6	66,67	1	11,11	9	1,11
	ард	17	42,50	23	57,50	2	10,00	13	65,00	5	25,00	20	2,18
русские	рд	44	30,14	102	69,86	4	5,48	36	49,32	33	45,20	73	2,14
	ар	15	46,88	17	53,12	7	43,75	1	6,25	8	50,00	16	1,24
	ард	31	37,81	51	62,19	6	14,63	19	46,34	16	39,03	41	0,01
татары	рд	60	34,48	114	65,52	14	16,09	32	36,78	41	47,13	87	3,01
	ар	24	36,36	42	63,64	7	21,21	10	30,30	16	48,49	33	2,93
	ард	49	39,52	75	60,48	7	11,29	35	56,45	20	32,26	62	2,03
в целом*	рд	126	31,50	274	68,50	23	11,50	80	40,00	97	48,50	200	1,07
	ар	50	42,37	68	57,63	16	27,12	18	30,51	25	42,37	59	3,31
	ард	100	39,68	152	60,32	16	12,70	68	53,97	42	33,33	126	2,04
Возраст начала БП													
башкиры	до 45 лет	3	75,00	1	25,00	1	50,00	1	50,00	0	0,00	2	0,22
	45-60 лет	13	28,26	33	62,74	1	4,34	11	47,83	11	47,83	23	0,74
	> 60 лет	13	29,55	31	70,45	3	13,64	7	31,82	12	54,54	22	1,22
русские	до 45 лет	12	40,00	18	60,00	3	20,00	6	40,00	6	40,00	15	0,42
	45-60 лет	28	29,79	66	70,21	5	10,64	18	38,30	24	51,06	47	0,33
	> 60 лет	32	33,33	64	66,67	4	8,33	24	50,00	20	41,67	48	0,75
татары	до 45 лет	10	31,25	22	68,75	1	6,25	8	50,00	7	43,75	16	0,43
	45-60 лет	35	35,00	65	65,00	11	22,00	13	26,00	26	52,00	50	1,18
	> 60 лет	65	40,63	95	59,37	17	21,25	31	38,75	32	40,00	80	3,1
в целом*	до 45 лет	25	37,88	41	62,21	5	15,15	15	45,45	13	39,40	33	0,04
	45-60 лет	81	32,40	169	67,60	18	14,40	45	36,00	62	49,60	125	2,97
	> 60 лет	112	35,90	200	64,10	24	15,38	64	41,03	68	43,59	156	1,84

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетики-ригидная форма; ард – акинетики-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.4.12.
Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs6311* гена *HTR2A* между этническими группами в выборках больных и контроля

Сравниваемые группы	Генотип	χ^2	p	Аллели	χ^2	p
Группы контроля						
башкиры / татары	*A/A	0,145	0,703	*A *G	2,988	0,084
	A/G	8,21	0,0042 0,0126**			
	G/G	6,82	0,009 0,027**			
русские / башкиры	*A/A	0,131	0,717	*A *G	1,988	0,159
	*A/G	2,149	0,143			
	*G/G	3,019	0,082			
русские / татары	*A/A	1,04	0,308	*A *G	0,077	0,782
	*A/G	2,976	0,085			
	*G/G	1,094	0,296			
Группы больных						
башкиры / татары	*A/A	0,379	0,538	*A *G	0,601	0,438
	*A/G	0,035	0,851			
	*G/G	0,391	0,532			
русские / башкиры	*A/A	0,081	0,775	*A *G	0,156	0,693
	*A/G	0,814	0,367			
	*G/G	0,525	0,469			
русские / татары	*A/A	1,438	0,231	*A *G	0,236	0,627
	*A/G	0,966	0,326			
	*G/G	0,026	0,872			

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.4.13.
Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *rs6311* гена *HTR2A* с развитием болезни Паркинсона, ее клинических форм и возраста манифестации

Генотип <i>HTR2A</i>	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI
*A/A	башкиры БП / башкиры контроль	0,89	0,019	1,065	0,437-2,598
A/G		0,045 0,135**	4,039	0,548	0,304-0,987
G/G		0,048 0,144**	3,904	1,839	1,002-3,375
*A *G		0,181	1,794	0,746	0,486-1,146
*A/A	русские БП / русские контроль	0,768	0,087	1,098	0,591-2,039
*A/G		0,986	0,0003	0,997	0,678-1,466
*G/G		0,866	0,029	0,967	0,654-1,430
*A *G		0,795	0,068	1,039	0,780-1,383
*A/A	татары БП / татары контроль	0,511	0,433	1,165	0,739-1,835
*A/G		0,5	0,455	1,118	0,809-1,543
*G/G		0,259	1,276	0,831	0,602-1,146
*A *G		0,241	1,374	1,151	0,910-1,457

*A/A	в целом БП / в целом контроль	0,746	0,105	1,056	0,759-1,470
*A/G		0,987	0,0003	0,998	0,800-1,246
*G/G		0,841	0,04	0,977	0,782-1,221
*A *G		0,759	0,094	1,026	0,871-1,208
*A/A	в целом 45-60 лет / в целом контроль	0,535	0,386	1,189	0,688-2,056
*A/G		0,074	3,187	0,699	0,471-1,037
*G/G		0,172	1,864	1,303	0,890-1,908
*A *G		0,483	0,492	1,108	0,832-1,476
*A/A	татары 45-60 лет / татары контроль	0,1	2,701	1,836	0,882-3,824
A/G		0,049 0,147**	3,893	0,516	0,266-1,004
*G/G		0,44	0,596	1,262	0,698-2,279
*A *G		0,775	0,082	1,066	0,688-1,653
*A/A	башкиры >60 лет / башкиры контроль	0,816	0,054	1,177	0,299-4,635
A/G		0,034 0,102**	4,517	0,352	0,131-0,945
G/G		0,0397 0,119**	4,233	2,648	1,027-6,827
*A *G		0,186	1,75	0,621	0,305-1,263
*A/A	башкиры РД / башкиры контроль	0,827	0,048	1,147	0,336-3,909
A/G		0,0039 0,012**	8,343	0,274	0,111-0,680
G/G		0,0047 0,014**	7,978	3,31	1,412-7,761
*A *G		0,057	3,63	0,538	0,283-1,024
*A/A	башкиры АР / башкиры контроль	0,372	0,797	2,13	0,392-11,574
*A/G		0,575	0,315	1,504	0,356-6,405
*G/G		0,207	1,592	0,276	0,033-2,309
*A *G		0,211	1,567	1,85	0,698-4,903
A/A	русские АР / русские контроль	0,0001 0,0003**	14,821	6,682	2,265-19,712
A/G		0,0013 0,0039**	10,41	0,073	0,009-0,560
*G/G		0,517	0,419	1,398	0,505-3,866
*A *G		0,153	2,041	1,686	0,818-3,472
*A/A	татары АР / татары контроль	0,21	1,572	1,753	0,722-4,256
*A/G		0,252	1,313	0,639	0,296-1,382
*G/G		0,801	0,064	1,096	0,538-2,236
*A *G		0,645	0,213	1,131	0,670-1,911
*A/A	татары АРД / татары контроль	0,661	0,192	0,829	0,357-1,923
A/G		0,019 0,057**	5,523	1,905	1,107-3,281
G/G		0,041 0,123**	4,179	0,555	0,314-0,981
*A *G		0,197	1,668	1,293	0,875-1,913
A/A	в целом АР / в целом контроль	0,0015 0,0045**	10,084	2,63	1,420-4,871
A/G		0,036 0,108**	4,389	0,546	0,307-0,969
*G/G		0,923	0,009	0,974	0,569-1,667
*A *G		0,093	2,816	0,722	0,493-1,058

*A/A	в целом АД / в целом контроль	0,924	0,009	1,028	0,581-1,819
*A/G		0,0517	3,785	1,457	0,996-2,132
G/G		0,042 0,126**	4,127	0,662	0,444-0,987
*A *G		0,127	2,33	1,239	0,941-1,631

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

3.4.5. Анализ полиморфного варианта *rs6318* (*Cys23Ser*) гена рецептора серотонина *HTR2C*

Рецепторы серотонина 2С относятся к группе G-связанных белков. Известно, что активация рецепторов 2С ингибирует высвобождение дофамина и норадреналина, кроме того, они участвуют в регуляции пищевого поведения [292; 319]. Ген *HTR2C* расположен в области Xq24-q28 [430]. Известно, что экспрессия гена *HTR2C* с аллелем *rs6318*Ser* (*rs6318*C*) приводит к образованию белка, имеющего в 2 раза более низкую аффинность к серотонину [292]. Полиморфный вариант *rs6318* считается одним из важнейших для оценки безопасности психотропной терапии [467].

Нами проведен анализ полиморфизма *rs6318* гена *HTR2C* у 426 пациентов с БП (189 мужчин и 237 женщин) и 619 контрольных индивидуумов (189 мужчин и 430 женщин). Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблицах 3.4.14 и 3.4.15, а сравнительный анализ по полученным данным – в таблицах 3.4.16-3.4.20. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов полиморфного варианта *rs6318* соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

Из таблиц 3.4.14 и 3.4.15 видно, что у жителей РБ в целом по локусу *rs6318* гена *HTR2C* преобладающим по частоте является аллель *G (приблизительно 87%). При сравнении между собой соответствующих выборок мужчин и женщин обнаружено, что в выборке пациентов у мужчин

татарской национальности аллель *G встречается со статистически значимой меньшей частотой (84,44%), чем у женщин (91,18%) ($p=0,043$, $\chi^2=4,11$). Аналогичные изменения наблюдаются в обобщенной по этносу выборке – статистически значимая меньшая частота аллеля *G у мужчин (86,08%), по сравнению с женщинами (90,93%) ($p=0,025$, $\chi^2=5,02$) (таблица 3.4.16).

Среди жителей РБ (мужчин и женщин) в контрольной выборке и в выборке больных сравнительный анализ частот генотипов и аллелей данного полиморфного варианта между исследованными этническими группами статистически значимых различий не выявил ($p>0,05$).

По литературным данным, в различных популяциях мира аллель *rs6318**G преобладает у американцев северо-европейского и западно-европейского происхождения (CEU, HarMap) и встречается в 84,2% случаев, в популяциях Китая (CHB, HarMap) и Японии (JPT, HarMap) – 96,7% и 94,3%, соответственно. В африканских популяциях аллель *rs6318**G также является мажорным, но его частота меньше и составляет 53,3% у нигерийцев (YRI, HarMap) (по данным http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=6318).

При сравнении частот аллелей и генотипов данного локуса между группами БП и контроля статистически значимых различий не обнаружено, как среди мужского, так и женского пола ($p>0,05$).

При разделении пациентов мужчин по форме заболевания и сравнении полученных таким образом групп с группой контроля (с учетом этнической принадлежности) статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей данного полиморфного локуса не выявлено ($p>0,05$).

У женщин татарской этнической принадлежности с акинетико-ригидной формой БП была выявлена статистически значимая более низкая частота генотипа *G/G ($\chi^2=9,18$; $P_{\text{Бонферрони}}=0,006$; OR=0,19; CI=0,06-0,62) и более высокая - генотипа *G/C ($\chi^2=6,53$; $P_{\text{Бонферрони}}=0,033$; OR=4,24; CI=1,29-13,90) по сравнению с контролем. В объединенной по этносу выборке были выявлены аналогичные изменения: более низкая частота генотипа *G/G

($\chi^2=3,99$; $p=0,046$; $OR=0,42$; $CI=0,17-1,01$) и более высокая - генотипа *C/C ($\chi^2=6,83$; $P_{\text{Бонферрони}}=0,027$; $OR=5,49$; $CI=1,08-28,00$) по сравнению с контролем.

Также у татарок с развернутой (акинетико-ригидно-дрожательной) формой БП была выявлена статистически значимая более низкая частота аллеля *C ($\chi^2=5,74$; $p=0,017$; $OR=0,13$; $CI=0,02-0,93$) по сравнению с контролем. В объединенной по этносу выборке среди женщин с акинетико-ригидно-дрожательной формой были выявлены более низкая частота аллеля *C ($\chi^2=8,58$; $p=0,005$; $OR=0,21$; $CI=0,06-0,66$) и генотипа *G/C ($\chi^2=3,90$; $p=0,048$; $OR=0,32$; $CI=0,10-1,05$) и более высокая - генотипа *G/G ($\chi^2=4,87$; $p=0,027$; $OR=3,53$; $CI=1,07-11,63$) по сравнению с контролем. По результатам относительно частот генотипов достоверность исчезает при введении поправки на множественность ($P_{\text{Бонферрони}} > 0,05$).

При разделении пациентов в зависимости от возраста начала заболевания у мужчин татар с возрастом манифестации от 45 до 60 лет была обнаружена статистически значимая более высокая частота аллеля *C ($\chi^2=12,60$; $p=0,0004$; $OR=5,10$; $CI=1,92-13,54$) и генотипа *C/C ($\chi^2=6,30$; $P_{\text{Бонферрони}}=0,036$; $OR=5,10$; $CI=1,28-20,30$) по сравнению с контролем. Однако полученный результат нельзя считать убедительным ввиду немногочисленности выборок. У женщин при разделении пациентов в зависимости от возраста манифестации статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей данного полиморфного локуса не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, у мужчин татар аллель *HTR2C**C и генотип *HTR2C**C/C могут являться генетическими факторами риска развития заболевания в возрасте от 45 до 60 лет, хотя ввиду немногочисленности выборок данный результат нельзя считать убедительным. Установлено, что в группе татарок генотип *HTR2C**G/C ($P_{\text{Бонферрони}}=0,033$; $OR=4,24$) может являться генетическим фактором риска развития акинетико-ригидной формы БП, а генотип *HTR2C**G/G – протективным фактором в отношении развития

этой формы заболевания ($P_{\text{Бонферрони}}=0,006$; $OR=0,19$). Также у татарок аллель *HTR2C*G* может являться генетическим фактором риска развития развернутой акинетико-ригидно-дрожательной формы БП ($p=0,017$; $OR=7,91$). Полученные данные подтверждаются проведенным нами мета-анализом в трех выборках (башкир, русских и татар) (см. далее – подглава 3.4.7).

Наши данные в определенной степени согласуются с результатами исследования Al Nadithy (2008). В своей работе он показал наличие статистически значимой ассоциации между аллелем *HTR2C*C* и лекарственно индуцированным паркинсонизмом ($p=0,008$; $\chi^2=7,1$), а также брадикинезией у мужчин, принимающих антипсихотики ($p=0,026$, $\chi^2=5,0$) [366].

Таблица 3.4.14.
Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs6318* гена *HTR2C* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольной группе мужского пола

<i>HTR 2C</i> муж	Аллели				Генотипы						N	
	<i>*C</i>		<i>*G</i>		<i>*C/C</i>		<i>*G/C</i>		<i>*G/G</i>			
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)		
Контроль												
башкиры	8	13,79	50	86,21	4	13,79	0	-	25	86,21	29	
русские	12	15,38	66	84,62	6	15,38	0	-	33	84,62	39	
татары	28	11,57	214	88,43	14	11,57	0	-	107	88,43	121	
в целом*	48	12,70	330	87,30	24	12,70	0	-	165	87,30	189	
Больные БП												
башкиры	10	18,52	44	81,48	5	18,52	0	-	22	81,48	27	
русские	16	10,39	138	89,61	8	11,11	0	-	64	88,89	72	
татары	28	15,56	152	84,44	14	15,56	0	-	76	84,44	90	
в целом*	54	13,92	334	86,08	27	14,29	0	-	162	85,71	189	
Формы БП												
башкиры	рд	0	0,00	14	100,00	0	0,00	0	-	7	100,00	7
	ар	0	0,00	6	100,00	0	0,00	0	-	3	100,00	3
	ард	4	25,00	12	75,00	2	25,00	0	-	6	75,00	8
русские	рд	12	24,00	38	76,00	6	24,00	0	-	19	76,00	25
	ар	0	0,00	12	100,00	0	0,00	0	-	6	100,00	6
	ард	2	8,33	22	91,67	1	8,33	0	-	11	91,67	12
татары	рд	12	16,67	60	83,33	6	16,67	0	-	30	83,33	36
	ар	4	22,22	14	77,78	2	22,22	0	-	7	77,78	9
	ард	4	11,76	30	88,24	2	11,76	0	-	15	88,24	17
в целом*	рд	24	17,65	112	82,35	12	17,65	0	-	56	82,35	68
	ар	4	11,11	32	88,89	2	11,11	0	-	16	88,89	18
	ард	10	13,16	66	86,84	5	13,16	0	-	33	86,84	38
Возраст начала БП												
башкиры	до 45 лет	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0
	45-60 лет	0	0,00	14	100,00	0	0,00	0	-	7	100,00	7

	> 60 лет	0	0,00	14	100,00	0	0,00	0	-	7	100,00	7
русские	до 45 лет	2	33,33	4	66,67	1	33,33	0	-	2	66,67	3
	45-60 лет	4	13,33	26	86,67	2	13,33	0	-	13	86,67	15
	> 60 лет	8	23,53	26	76,47	4	23,53	0	-	13	76,47	17
татары	до 45 лет	0	0,00	12	100,00	0	0,00	0	-	6	100,00	6
	45-60 лет	8	40,00	12	60,00	4	40,00	0	-	6	60,00	10
	> 60 лет	8	12,12	58	87,88	4	12,12	0	-	29	87,88	33
в целом*	до 45 лет	2	11,11	16	88,89	1	11,11	0	-	8	88,89	9
	45-60 лет	12	18,75	52	81,25	6	18,75	0	-	26	81,25	32
	> 60 лет	16	14,04	98	85,96	8	14,04	0	-	49	85,96	57

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетико-ригидная форма; ард – акинетико-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.4.15.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs6318* гена *HTR2C* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольной группе женского пола

<i>HTR 2C</i> жен		Аллели				Генотипы						N	χ^2
		*C		*G		*C/C		*G/C		*G/G			
		n	p (%)	N	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)		
Контроль													
башкиры		11	10,00	99	90,00	1	1,82	9	16,36	45	81,82	55	0,45
русские		37	11,21	293	88,79	3	1,82	31	18,79	131	79,39	165	0,52
татары		60	13,42	387	86,58	3	1,43	27	12,86	180	85,71	210	2,64
в целом*		108	12,18	779	87,82	7	1,63	67	15,58	356	82,79	430	3,24
Больные БП													
башкиры		11	11,46	85	88,54	1	2,08	9	18,75	38	79,17	48	0,28
русские		14	8,05	160	91,95	0	0,00	14	16,09	73	83,91	87	0,67
татары		18	8,82	186	91,18	3	2,94	12	11,76	87	85,29	102	1,37
в целом*		43	9,07	431	90,93	4	1,69	35	14,77	198	83,54	237	2,6
Формы БП													
башкиры	рд	5	12,50	35	87,50	0	0,00	5	25,00	15	75,00	20	0,41
	ар	3	50,00	3	50,00	1	33,33	1	33,33	1	33,33	3	0,33
	ард	1	3,57	27	96,43	0	0,00	1	7,14	13	92,86	14	0,02
русские	рд	9	13,24	59	86,76	0	0,00	9	26,47	25	73,53	34	0,79
	ар	0	0,00	16	100,00	0	0,00	0	0,00	8	100,00	8	-
	ард	1	3,33	29	96,67	0	0,00	1	6,67	14	93,33	15	0,02
татары	рд	4	5,00	76	95,00	0	0,00	4	10,00	36	90,00	40	0,11
	ар	7	26,92	19	73,08	1	7,69	5	38,46	7	53,85	13	0,01
	ард	1	1,92	51	98,08	0	0,00	1	3,85	25	96,15	26	0,01
в целом*	рд	18	9,57	170	90,43	0	0,00	18	19,15	76	80,85	94	1,05
	ар	10	20,83	38	79,17	2	8,33	6	25,00	16	66,67	24	1,41
	ард	3	2,78	105	97,22	0	0,00	3	5,56	51	94,44	54	0,04
Возраст начала БП													
башкиры	до 45 лет	0	0,00	6	100,00	0	0,00	0	0,00	3	100,00	3	-
	45-60 лет	4	13,33	26	86,67	1	6,67	2	13,33	12	80,00	15	2,68
	> 60 лет	4	16,67	20	83,33	0	0,00	4	33,33	8	66,67	12	0,48
русские	до 45 лет	1	10,00	9	90,00	0	0,00	1	20,00	4	80,00	5	0,06
	45-60 лет	4	8,00	46	92,00	0	0,00	4	16,00	21	84,00	25	0,19
	> 60 лет	5	8,33	55	91,67	0	0,00	5	16,67	25	83,33	30	0,25
татары	до 45 лет	0	0,00	16	100,00	0	0,00	0	0,00	8	100,00	8	-
	45-60 лет	8	9,76	74	90,24	1	2,44	6	14,63	34	82,93	41	1,17
	> 60 лет	5	6,76	69	93,24	0	0,00	5	13,51	32	86,49	37	0,19
в целом*	до 45 лет	1	3,13	31	96,88	0	0,00	1	6,25	15	93,75	16	0,02

	45-60 лет	16	9,76	148	90,24	2	2,44	12	14,63	68	82,93	82	2,34
	> 60 лет	16	9,20	158	90,80	0	0,00	16	18,39	71	81,61	87	0,89

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетико-ригидная форма; ард – акинетико-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.4.16.

Сравнительный анализ частот аллелей полиморфного локуса *rs6318* гена *HTR2C* между группами мужчин и женщин

Сравниваемые группы		Аллели	p	χ^2
Группы контроля	башкиры	*G *C	0,46	0,55
	русские		0,31	1,04
	татары		0,49	0,49
	в целом		0,80	0,07
Группы БП	башкиры	*G *C	0,23	1,43
	русские		0,46	0,54
	татары		0,043*	4,11
	в целом		0,025*	5,02

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.4.17.

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs6318* гена *HTR2C* между этническими группами в выборках больных и контроля мужского пола

Генотип <i>HTR2C</i>	Сравниваемые группы	χ^2	p	Аллели	χ^2	p
Группы контроля						
*C/C	башкиры / татары	0,11	0,74	*G	0,22	0,64
*G/G		0,11	0,74	*C		
*C/C	русские / башкиры	0,03	0,86	*G	0,07	0,80
*G/G		0,03	0,86	*C		
*C/C	русские / татары	0,39	0,53	*G	0,79	0,38
*G/G		0,39	0,53	*C		
Группы пациентов с БП						
*C/C	башкиры / татары	0,13	0,71	*G	0,27	0,61
*G/G		0,13	0,71	*C		
*C/C	русские / башкиры	0,94	0,33	*G	2,42	0,12
*G/G		0,94	0,33	*C		
*C/C	русские / татары	0,67	0,41	*G	1,94	0,16
*G/G		0,67	0,41	*C		

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.4.18.

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs6318* гена *HTR2C* между этническими группами в выборках больных и контроля женского пола

Генотип <i>HTR2C</i>	Сравниваемые группы	χ^2	p	p (fisher)	Аллели	χ^2	p
Группы контроля							
*C/C	башкиры / татары	0,04	0,83	0,99	*G *C	0,93	0,34
*G/C		0,46	0,50	0,51			
*G/G		0,52	0,47	0,53			
*C/C	русские / башкиры	0,01	0,99	0,99	*G *C	0,13	0,72
*G/C		0,16	0,69	0,84			
*G/G		0,15	0,70	0,85			
*C/C	русские / татары	0,09	0,77	0,99	*G *C	0,85	0,36
*G/C		2,49	0,12	0,15			

*G/G		2,61	0,11	0,13			
Группы пациентов с БП							
*C/C	башкиры / татары	0,09	0,76	0,99	*G *C	0,52	0,47
*G/C		1,32	0,25	0,31			
*G/G		0,88	0,35	0,36			
*C/C	русские / башкиры	2,79	0,10	0,36	*G *C	0,86	0,35
*G/C		0,16	0,69	0,81			
*G/G		0,48	0,49	0,49			
*C/C	русские / татары	2,51	0,11	0,25	*G *C	0,07	0,79
*G/C		0,74	0,39	0,41			
*G/G		0,07	0,79	0,84			

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.4.19.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *rs6318* гена *HTR2C* с развитием болезни Паркинсона, ее клинических форм и возраста манифестации у пациентов мужского пола

Генотип <i>HTR2C</i>	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI	
*C/C	башкиры БП / башкиры контроль	0,63	0,23	1,42	0,34	5,96
*G/G		0,63	0,23	0,70	0,17	2,95
*C *G		0,50	0,46	1,42	0,52	3,92
*C/C	русские БП / русские контроль	0,52	0,42	0,69	0,22	2,15
*G/G		0,52	0,42	1,45	0,47	4,54
*C *G		0,27	1,22	0,64	0,29	1,43
*C/C	татары БП / татары контроль	0,40	0,71	1,41	0,63	3,12
*G/G		0,40	0,71	0,71	0,32	1,58
*C *G		0,23	1,42	1,41	0,80	2,47
*C/C	в целом БП / в целом контроль	0,65	0,20	1,15	0,63	2,07
*G/G		0,65	0,20	0,87	0,48	1,58
*C *G		0,62	0,25	1,11	0,73	1,69
*C/C	русские АР / русские контроль	0,47	0,53	0,40	0,02	7,93
*G/G		0,47	0,53	2,52	0,13	50,48
*C *G		0,21	1,55	0,21	0,01	3,83
*C/C	русские АРД / русские контроль	0,54	0,39	0,50	0,05	4,62
*G/G		0,54	0,39	2,12	0,22	18,49
*C *G		0,38	0,77	0,50	0,10	2,41
*C/C	татары АР / татары контроль	0,35	0,88	2,18	0,41	11,57
*G/G		0,35	0,88	0,46	0,09	2,46
*C *G		0,18	1,76	2,18	0,67	7,10
*C/C	в целом АР / в целом контроль	0,85	0,04	0,86	0,19	3,97
*G/G		0,85	0,04	1,16	0,25	5,38
*C *G		0,78	0,08	0,86	0,29	2,54
*C/C	в целом АРД / в целом контроль	0,94	0,01	1,04	0,37	2,93
*G/G		0,94	0,01	0,96	0,34	2,70
*C *G		0,91	0,01	1,04	0,50	2,16
*C/C	русские 45-60 лет / русские контроль	0,85	0,04	0,85	0,15	4,75
*G/G		0,85	0,04	1,18	0,21	6,63
*C *G		0,79	0,07	0,85	0,25	2,86
*C/C	татары до 45 лет / татары контроль	0,67	0,18	0,57	0,03	10,66
*G/G		0,67	0,18	1,75	0,09	32,78
*C *G		0,36	0,86	0,30	0,02	5,22
C/C	татары 45-60 лет / татары контроль	0,012 0,036**	6,30	5,10	1,28	20,30

G/G		0,012 0,036**	6,30	0,20	2,14	15,78
C		0,0004	12,60	5,10	1,92	13,54
G		0,0004	12,60	0,20	0,07	0,52
*C/C	в целом до 45 лет / в целом контроль	0,89	0,02	0,86	0,10	7,18
*G/G		0,89	0,02	1,16	0,14	9,72
*C *G		0,84	0,04	0,86	0,19	3,85

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.4.20.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *rs6318* гена *HTR2C* с развитием болезни Паркинсона, ее клинических форм и возраста манифестации у пациентов женского пола

Генотип <i>HTR2C</i>	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI	
*C/C	башкиры БП / башкиры контроль	0,92	0,01	1,15	0,07	18,88
*G/C		0,75	0,10	1,18	0,43	3,26
*G/G		0,73	0,12	0,84	0,32	2,24
*C *G		0,74	0,11	1,17	0,48	2,82
*C/C	русские БП / русские контроль	0,28	1,19	0,27	0,01	5,19
*G/C		0,60	0,28	0,83	0,42	1,66
*G/G		0,39	0,75	1,35	0,68	2,69
*C *G		0,26	1,26	0,69	0,36	1,32
*C/C	татары БП / татары контроль	0,36	0,83	2,09	0,42	10,55
*G/C		0,78	0,08	0,90	0,44	1,87
*G/G		0,92	0,01	0,97	0,50	1,89
*C *G		0,10	2,81	0,62	0,36	1,09
*C/C	в целом БП / в целом контроль	0,96	0,01	1,04	0,30	3,58
*G/C		0,78	0,08	0,94	0,60	1,46
*G/G		0,80	0,06	1,06	0,69	1,61
*C *G		0,08	3,02	0,72	0,50	1,04
*C/C	русские АР / русские контроль	0,41	0,68	2,73	0,13	57,22
*G/C		0,27	1,20	0,25	0,01	4,47
*G/G		0,23	1,44	4,46	0,25	79,18
*C *G		0,26	1,28	0,24	0,01	4,03
*C/C	русские АРД / русские контроль	0,75	0,01	1,50	0,07	30,34
*G/C		0,24	1,38	0,31	0,04	2,44
*G/G		0,19	1,71	3,63	0,46	28,61
*C *G		0,18	1,81	0,27	0,04	2,06
*C/C	татары АР / татары контроль	0,10	2,73	5,75	0,56	59,49
G/C		0,011 0,033**	6,53	4,24	1,29	13,90
G/G		0,002 0,006**	9,18	0,19	0,06	0,61
*C *G		0,06	3,68	2,38	0,96	5,89
*C/C	татары АРД / татары контроль	0,93	0,01	1,12	0,06	22,25
*G/C		0,18	1,81	0,27	0,04	2,08
*G/G		0,14	2,21	4,17	0,54	31,91
C		0,017	5,74	0,13	0,02	0,93
G		0,017	5,74	7,91	1,07	58,28
C/C	в целом АР / в целом контроль	0,009 0,027**	6,83	5,49	1,08	28,00
*G/C		0,22	1,49	1,81	0,69	4,72

G/G		0,046 0,138**	3,99	0,42	0,17	1,01
*C *G		0,08	3,10	2,66	1,09	6,47
*C/C	в целом АД / в целом контроль	0,62	0,24	0,52	0,03	9,20
G/C		0,048 0,144**	3,90	0,32	0,10	1,05
G/G		0,027 0,081**	4,87	3,53	1,07	11,63
C		0,003	8,58	0,21	0,06	0,66
G		0,003	8,58	4,85	1,51	15,56
*C/C		русские 45-60 лет / русские контроль	0,94	0,01	0,91	0,05
*G/C	0,74		0,11	0,82	0,26	2,57
*G/G	0,59		0,29	1,36	0,44	4,23
*C *G	0,50		0,47	0,69	0,23	2,02
*C/C	татары до 45 лет / татары контроль	0,29	1,10	3,49	0,17	73,00
*G/C		0,48	0,51	0,39	0,02	6,99
*G/G		0,42	0,66	2,87	0,16	51,06
*C *G		0,19	1,73	0,19	0,01	3,28
*C/C	в целом до 45 лет / в целом контроль	0,69	0,16	1,71	0,09	31,24
*G/C		0,31	1,04	0,36	0,05	2,78
*G/G		0,25	1,32	3,12	0,41	23,97
*C *G		0,12	2,42	0,23	0,03	1,72

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

3.4.6. Анализ полиморфного варианта *rs1800532* гена триптофангидроксилазы *TPH1*

Триптофангидроксилаза (TPH) катализирует превращение триптофана в 5-гидрокситриптофан (5-НТ), который впоследствии декарбоксилируется до серотонина. Таким образом, он является ферментом, ограничивающий скорость биосинтеза серотонина. Ген *TPH1* расположен на хромосоме 11 (p15.5) и содержит 11 экзонов [139; 239]. Полиморфизм *rs1800532* представляет собой однонуклеотидную замену А/С в 7 интроне (A218C) [349]. Доказано влияние локуса на развитие суицидального поведения [107; 286] и шизофрении [463].

Нами проведен анализ полиморфного варианта *rs1800532* гена *TPH1* у 554 пациентов с БП и 667 контрольных индивидуумов. Распределение частот генотипов и аллелей данного локуса приведено в таблице 3.4.21, а

сравнительный анализ по полученным данным – в таблице 3.4.22 и 3.4.23. Во всех исследованных этнических группах, как контрольной выборки, так и больных, распределение частот генотипов полиморфного варианта *rs1800532* соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Из таблиц 3.4.21 видно, что во всех трех этнических группах, как среди здоровых, так и среди пациентов, в гене *TPH1* преобладающим по частоте является аллель *G (53,45% и 57,31%, соответственно).

По литературным данным, аллель *rs1800532**G преобладает у американцев северо-европейского и западно-европейского происхождения (CEU, НарМар) и встречается в 60,2% случаев, в популяциях Китая (CHB, НарМар) и Японии (JPT, НарМар) его частота составляет 55,6% и 51,1%, соответственно. В африканских популяциях аллель *rs1800532**G также является мажорным и его частота составляет 85,8% у нигерийцев (YRI, НарМар) и 80,65% у афро-американцев (ASW, НарМар) (по данным http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1800532). Таким образом, распределение частот аллелей полиморфного варианта *rs1800532* гена *TPH1* в популяциях населения РБ в значительной степени соответствует таковому в популяциях Азии.

По распределению частот генотипов данного полиморфного варианта в контрольной выборке была обнаружена статистически значимая более высокая частота генотипа *G/G ($p=0,022$; $\chi^2=5,26$; OR=1,56; CI=1,07-2,30) и более низкая частота генотипа *G/T ($p=0,031$; $\chi^2=4,68$; OR=0,68; CI=0,47-0,97) у русских по сравнению с лицами татарской этнической принадлежности. Достоверность теряется при введении поправки на множественность ($P_{\text{Бонферрони}} > 0,05$). Аналогичный сравнительный анализ частот генотипов и аллелей исследованного полиморфного варианта между этническими группами в выборке больных статистически значимых различий не обнаружил ($p > 0,05$).

При сравнении частот аллелей и генотипов данного локуса между группами БП и контроля у пациентов татар выявлена статистически значимая

более высокая частота аллеля *G и генотипа *G/G: $p=0,01$; $\chi^2=6,63$; OR=1,36; CI=1,08-1,71 и $P_{\text{Бонферрони}}=0,015$; $\chi^2=7,81$; OR=1,65; CI=1,16-2,35, соответственно, по сравнению с контролем.

При разделении пациентов по форме заболевания у татар подтверждается уже выявленное статистически значимое увеличение частоты аллеля *G и генотипа *G/G у пациентов с ригидно-дрожательной формой ($p=0,047$; $\chi^2=3,94$; OR=1,40; CI=1,00-1,95 и $p=0,017$; $\chi^2=5,64$; OR=1,80; CI=1,10-2,92, соответственно). Достоверность последнего результата теряется при введении поправки на множественность ($P_{\text{Бонферрони}} > 0,05$). Также выявлено увеличение частоты генотипа *G/G у пациентов татар с акинетико-ригидной формой ($P_{\text{Бонферрони}} = 0,048$; $\chi^2=5,76$; OR=2,44; CI=1,16-5,13) по сравнению с контролем. У пациентов русской этнической принадлежности с акинетико-ригидной формой БП наблюдается статистически значимое уменьшение частоты аллеля *G ($p=0,017$; $\chi^2=5,67$; OR=0,41; CI=0,19-0,87).

При разделении пациентов в зависимости от возраста манифестации только у пациентов татар с возрастом манифестации 45-60 лет по сравнению с контролем выявлено увеличение частоты аллеля *G и генотипа *G/G ($p=0,018$; $\chi^2=5,58$; OR=1,55; CI=1,08-2,24 и $P_{\text{Бонферрони}}=0,054$; $\chi^2=5,60$; OR=1,88; CI=1,11-3,19, соответственно). То же достоверное увеличение частоты генотипа *G/G сохраняется во всей выборке данных в целом (60,12% у больных, 51,77% в контроле) ($p=0,03$; $\chi^2=4,71$; OR=1,31; CI=1,03-1,68). У пациентов татар с ранним дебютом (до 45 лет) выявлено уменьшение частоты генотипа *G/T ($p=0,028$; $\chi^2=4,81$; OR=0,30; CI=0,03-0,93) по сравнению с контролем. Различия также теряют уровень достоверности при введении поправки на множественность ($P_{\text{Бонферрони}} > 0,05$).

Таким образом, нами установлено, что аллель *rs1800532**G и генотип *rs1800532**G/G могут являться генетическими факторами риска развития БП у татар. Также выявлено, что аллель *rs1800532**G может являться генетическим маркером риска развития ригидно-дрожательной формы

заболевания в возрасте от 45 до 60 лет у татар, а генотип *rs1800532**G/G - генетическим маркером риска развития акинетико-ригидной формы. У русских возможным маркером развития акинетико-ригидной формы БП является аллель *rs1800532**T [539].

Исследований, посвященных поиску ассоциаций данного полиморфного локуса с развитием БП, в литературе не найдено, поэтому полученные нами результаты необходимо проверять и повторять на расширенных выборках пациентов.

Таблица 3.4.21.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs1800532* гена *TPH1* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольной группе

<i>TPH1</i>	Аллели				Генотипы						N	χ^2	
	*G		*T		*G/G		*G/T		*T/T				
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)			
Контроль													
башкиры	106	56,99	80	43,01	30	32,26	46	49,46	17	18,28	93	0,01	
русские	208	56,22	162	43,78	64	34,6	80	43,24	41	22,16	185	2,73	
татары	381	51,77	355	48,23	93	25,27	195	52,99	80	21,74	368	1,37	
*в целом	713	53,45	621	46,55	191	28,64	331	49,63	145	21,74	667	0,01	
Больные БП													
башкиры	100	54,95	82	45,05	27	29,67	46	50,55	18	19,78	91	0,04	
русские	239	55,84	189	44,16	70	32,71	99	46,26	45	21,03	214	0,82	
татары	288	59,26	198	40,74	87	35,8	114	46,92	42	17,28	243	0,2	
*в целом	635	57,31	473	42,69	187	33,76	261	47,11	106	19,13	554	0,77	
Формы БП													
башкиры	рд	33	55	27	45	8	26,67	17	56,67	5	16,68	30	0,63
	ар	9	40,91	13	59,09	1	9,09	7	63,64	3	27,27	11	1,1
	ард	31	59,62	21	40,38	8	30,77	15	57,69	3	11,54	26	1,02
русские	рд	80	56,34	62	43,66	24	33,8	32	45,07	15	21,13	71	0,5
	ар	11	34,38	21	65,62	2	12,5	7	43,75	7	43,75	16	0,01
	ард	50	58,14	36	41,86	14	32,56	22	51,16	7	16,28	43	0,11
татары	рд	108	60	72	40	34	37,78	40	44,44	16	17,78	90	0,49
	ар	32	61,54	20	38,46	14	45,16	14	45,16	3	9,68	31	0,03
	ард	58	50,88	56	49,12	13	22,81	32	56,14	12	21,05	57	0,86
*в целом	рд	221	57,85	161	42,15	66	34,56	89	46,6	36	18,86	191	0,38
	ар	63	53,39	55	46,61	17	28,81	29	49,15	13	22,04	59	0,01
	ард	141	55,51	113	44,49	36	28,35	69	54,33	22	17,32	127	1,27
Возраст начала БП													
башкиры	до 45 лет	3	30	7	70	0	0	3	60	2	40	5	0,92
	45-60 лет	35	58,33	25	41,67	10	33,33	15	50	5	16,67	30	0,02
	> 60 лет	40	55,56	32	44,44	10	27,77	20	55,56	6	16,67	36	0,56
русские	до 45 лет	18	50	18	50	4	22,22	10	55,56	4	22,22	18	0,22
	45-60 лет	69	57,5	51	42,5	19	31,66	31	51,67	10	16,67	60	0,2
	> 60 лет	83	56,85	63	43,15	28	38,36	27	36,98	18	24,66	73	2,42
татары	до 45 лет	16	50	16	50	6	37,5	4	25	6	37,5	16	1,02
	45-60 лет	90	62,5	54	37,5	28	38,89	34	47,22	10	13,89	72	0

	> 60 лет	124	56,36	96	43,64	33	30	58	52,73	19	17,27	110	0,57
*в целом	до 45 лет	37	47,44	41	52,56	10	25,64	17	43,59	12	30,77	39	0,62
	45-60 лет	196	60,12	130	39,88	58	35,58	80	49,08	25	15,34	163	0,09
	> 60 лет	248	56,36	192	43,64	71	32,27	106	48,18	43	19,55	220	0,09

Примечание: n – число хромосом, p – частота (%), N – число индивидов; рд – ригидно-дрожательная форма; ар – акинетико-ригидная форма; ард – акинетико-ригидно-дрожательная форма; *в выборки «в целом» входят также метисы и лица других, редких для РБ, национальностей.

Таблица 3.4.22.

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs1800532* гена *TPH1* между этническими группами в выборках больных и контроля

Генотип <i>TPH1</i>	Сравниваемые группы	χ^2	p	Аллели	χ^2	p
Группы контроля						
*G/G	башкиры / татары	1,85	0,17	*G *T	1,63	0,20
*G/T		0,37	0,54			
*T/T		0,09	0,77			
*G/G	русские / башкиры	0,15	0,70	*G *T	0,03	0,86
*G/T		0,97	0,33			
*T/T		0,57	0,45			
G/G	русские / татары	5,26	0,022	*G *T	1,96	0,16
G/T		4,68	0,031			
*T/T		0,01	0,91			
Группы больных						
*G/G	башкиры / татары	1,11	0,29	*G *T	1,01	0,31
*G/T		0,35	0,55			
*T/T		0,28	0,60			
*G/G	русские / башкиры	0,27	0,60	*G *T	0,04	0,84
*G/T		0,47	0,49			
*T/T		0,06	0,81			
*G/G	русские / татары	0,48	0,49	*G *T	1,09	0,30
*G/T		0,02	0,89			
*T/T		1,04	0,31			

Примечание: χ^2 – критерий независимости; p – уровень значимости; * - значения $p < 0,05$; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таблица 3.4.23.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов локуса *rs1800532* гена *TPH1* с развитием болезни Паркинсона, ее клинических форм и возраста манифестации

Генотип <i>TPH1</i>	Сравниваемые группы	p	χ^2	OR	95% CI
*G/G	башкиры БП / башкиры контроль	0,70	0,41	0,89	0,47-1,66
*G/T		0,88	0,02	1,04	0,59-1,86
*T/T		0,80	0,07	1,10	0,53-2,30
*G *T		0,69	0,16	0,92	0,61-1,39
*G/G	русские БП / русские контроль	0,69	0,16	0,92	0,61-1,39
*G/T		0,55	0,37	1,13	0,76-1,68
*T/T		0,78	0,08	0,94	0,58-1,51
*G *T		0,92	0,01	0,99	0,74-1,30
G/G	татары БП / татары контроль	0,005	7,81	1,65	1,16-2,35
		0,015**			

*G/T		0,14	2,16	0,78	0,57-1,09
*T/T		0,08	1,82	0,75	0,50-1,14
G		0,01	6,63	1,36	1,08-1,71
T		0,01	6,63	0,74	0,59-0,93
*G/G	башкиры AP / башкиры контроль	0,11	2,52	0,21	0,03-1,72
*G/T		0,37	0,79	1,79	0,49-6,52
*T/T		0,47	0,51	1,68	0,40-6,99
*G *T		0,15	2,06	0,52	0,21-1,28
*G/G	русские AP / русские контроль	0,07	3,26	0,27	0,06-1,23
*G/T		0,97	0,01	1,02	0,37-2,86
*T/T		0,05	3,78	2,73	0,96-7,78
G		0,017	5,67	0,41	0,19-0,87
T		0,017	5,67	2,45	1,15-5,23
G/G	татары РД / татары контроль	0,017 0,051**	5,64	1,80	1,10-2,92
*G/T		0,15	2,11	0,71	0,45-1,13
*T/T		0,41	0,69	0,78	0,43-1,41
G		0,047	3,94	1,40	1,00-1,95
T		0,047	3,94	0,72	0,51-1,00
G/G	татары AP / татары контроль	0,016 0,048**	5,76	2,44	1,16-5,13
*G/T		0,40	0,70	0,73	0,35-1,53
*T/T		0,11	2,53	0,39	0,11-1,30
*G *T		0,17	1,86	1,49	0,84-2,66
*G *T		0,55	0,37	1,09	0,83-1,42
*G/G	русские до 45 лет / русские контроль	0,29	1,13	0,54	0,17-1,71
*G/T		0,32	1,01	1,64	0,62-4,35
*T/T		0,99	0,01	1,00	0,31-3,21
*G *T		0,47	0,51	0,78	0,39-1,55
*G/G	татары до 45 лет / татары контроль	0,27	1,20	1,77	0,63-5,02
G/T		0,028 0,084**	4,81	0,300	0,03-0,93
*T/T		0,14	2,19	2,16	0,76-6,12
*G *T		0,85	0,04	0,93	0,46-1,89
G/G	татары 45-60 лет / татары контроль	0,018 0,054**	5,60	1,88	1,11-3,19
*G/T		0,37	0,80	0,79	0,48-1,32
*T/T		0,13	2,28	0,58	0,29-1,18
G		0,018	5,58	1,55	1,08-2,24
T		0,018	5,58	0,64	0,45-0,93
*G/G	татары > 60 лет / татары контроль	0,32	0,98	1,27	0,79-2,03
*G/T		0,96	0,01	0,99	0,65-1,52
*T/T		0,31	1,03	0,75	0,43-1,31
*G *T		0,23	1,44	1,20	0,89-1,63

Примечание: χ^2 – критерий независимости; OR (odds ratio) – отношение шансов, 95%CI (confidence interval) – 95% доверительный интервал, p – уровень значимости; * - значения p<0,05; ** - уровень значимости p с поправкой Бонферрони.

Таким образом, определенные полиморфные варианты генов серотонинергической системы вносят некоторый вклад в генетическую

предрасположенность к болезни Паркинсона и оказывают модифицирующее влияние на основные клинические характеристики (клиническая форма, возраст манифестации). Однако, в силу многофакторности БП, существования различных ген-генных и ген-средовых взаимодействий, популяционной неоднородности по частотам аллелей и других региональных факторов, могут наблюдаться популяционные различия и по данным ассоциативных исследований заболевания с теми или иными генетическими маркерами.

В нашем исследовании установлено, что для жителей Республики Башкортостан татарской этнической принадлежности аллель *Stin2*12* и генотип *Stin2*12/12* гена *5-HTT* являются маркерами генетического риска развития БП в целом, а также более тяжелой и развернутой формы заболевания в более позднем возрасте (после 60 лет), в то время как аллель **10* можно считать протективным фактором в отношении развития заболевания. Выявлено, что в этой же этнической группе татар аллель *rs1800532*G* и генотип *rs1800532*G/G* гена *TPH1* может являться генетическим фактором риска развития заболевания в целом, а генотип *rs1800532*G/G* - генетическим фактором риска развития акинетико-ригидной формы БП. Также у татар установлено, что генотип *rs6296*G/C* гена *HTR1B* может являться протективным фактором в отношении развития акинетико-ригидной формы БП. У мужчин татарской этнической принадлежности аллель *HTR2C*C* и генотип *HTR2C*C/C* могут являться генетическими факторами риска развития заболевания в возрасте от 45 до 60 лет. В группе женщин генотип *HTR2C*G/C* может являться генетическим фактором риска развития акинетико-ригидной формы БП, в то время как генотип *HTR2C*G/G* – протективным фактором в отношении развития этой формы заболевания.

В отдельной этнической группе башкир генотип *HTR2A*G/G* может являться фактором генетического риска развития ригидно-дрожательной формы БП и заболевания в целом. В группе русских генотип *HTR2A*A/A* может являться фактором риска развития акинетико-ригидной формы БП.

Результаты этого исследования являются основой для дальнейшего поиска критериев, информативных маркеров диагностики нейропсихологических расстройств у пациентов с БП, что, в свою очередь, должно способствовать разработке более эффективной противопаркинсонической терапии.

3.4.7. Мета-анализ результатов исследования полиморфных вариантов генов серотонинергической системы

С целью объединения полученных в различных этнических группах данных был проведен мета-анализ результатов полиморфных локусов генов серотонинергической системы в трех этнических выборках - башкир, русских и татар. Результаты мета-анализа представлены в таблице 3.4.24.

Таблица 3.4.24.

Результаты мета-анализа исследованных полиморфных локусов у пациентов с БП и индивидов контрольной группы башкирской, русской и татарской этнической принадлежности различных клинических форм и возраста манифестации.

Ген	№ rs	Клинические особенности	Аллели	Модель с фиксированным эффектом		Модель со случайным эффектом		Q	I ² , %
				p	OR	p(R)	OR(R)		
<i>HTR2C</i>	<i>rs6318</i>	АРД (жен)	<i>G</i>	0,0019	4,88	-	-	0,52	0,0
			<i>C</i>		0,20				

Примечание: AP – акинетико-ригидная форма; APД – акинетико-ригидно-дрожательная форма; P – p-value fixed; P(R) – p-value random; OR – odds ratio fixed; OR(R) – odds ratio random; Q – критерий гетерогенности Кохрена; I² – критерий гетерогенности Хиггинса.

При мета-анализе статистически значимые различия между выборками пациентов с БП и контрольной группы были выявлены только по полиморфному локусу *rs6318* гена *HTR2C* среди женщин, причем наблюдаемые различия при анализе ассоциаций в отдельных выборках при введении поправки на множественность достигли статистической значимости только в группе татар. Так, при проведении мета-анализа результатов исследования локуса *rs6318* гена *HTR2C* с развернутой акинетико-ригидно-дрожательной формой заболевания среди женщин наблюдалась гомогенность выборок (p(Q-критерий)=0,52, I²=0,0%). По методу Мантеля-Хензеля

показатель отношения шансов для аллеля *rs6318*G* (OR_C) составил 4,88, для аллеля *rs6318*C* (OR_C) - 0,20, $p=0,0019$.

Таким образом, при мета-анализе, проведенном на выборках башкирской, русской и татарской этнических принадлежностей, выявлена ассоциация полиморфного локуса *rs6318* гена *HTR2C* с развитием развернутой акинетико-ригидно-дрожательной формы заболевания среди женщин.

Исследований по изучению взаимосвязи полиморфизма *rs6318* с болезнью Паркинсона нами не найдено; отдельные обнаруженные нами данные говорят о повышенном риске возникновения экстрапирамидных нарушений (в т.ч. лекарственного паркинсонизма и брадикинезии) у лиц с *HTR2C*C* аллелем [366; 467].

Не выявлено статистически значимых различий между группами пациентов с БП и контрольных лиц в результате проведенного мета-анализа по исследованным полиморфным вариантам: локусам *5-HTTLPR* и *Stin2* гена *5-HTT*, *rs6296* гена *HTR1B*, *rs6311* гена *HTR2A*, *rs1800532* гена *TPH1* в трех выборках – башкир, русских и татар.

3.4.8. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов серотонинергической системы с нейропсихологическими особенностями при болезни Паркинсона

В результате исследования влияния полиморфных вариантов генов серотонинергической системы на развитие нейропсихологических нарушений у пациентов с БП достоверных различий не обнаружено ($p>0,05$) (таблица 3.4.25).

Таблица 3.4.25.

Результаты исследования влияния полиморфных локусов генов серотонинергической системы у пациентов с БП на развитие нейропсихологических нарушений.

Ген	№ rs	MMSE (p)	AOS (p)	Бека		Спилбергера		UPDRS (p)
				I (p)	II (p)	ЛТ (p)	РТ (p)	
<i>5-HTT</i>	<i>5-HTTLPR</i>	0,332	0,769	0,655	0,869	0,804	0,561	0,082

	<i>Stin2</i>	0,152	0,062	0,376	0,725	0,77	0,971	0,578
<i>HTR1B</i>	<i>rs6296</i>	0,905	0,418	0,987	0,731	0,644	0,395	0,783
<i>HTR2A</i>	<i>rs6311</i>	0,215	0,976	0,796	0,736	0,421	0,061	0,31
<i>HTR2C</i>	<i>rs6318</i>	0,613	0,691	0,792	0,765	0,997	0,942	0,783
<i>TPHI</i>	<i>rs1800532</i>	0,477	0,232	0,118	0,114	0,318	0,1	0,405

Примечание: MMSE – когнитивные нарушения; AOS – нарушения сна; Бека – депрессия (I – когнитивно-аффективная субшкала, II – соматическая субшкала); Спилбергера – тревожность (ЛТ – личностная тревожность, РТ – реактивная тревожность); UPDRS – субшкала I (психологического состояния) UPDRS.

3.5. Анализ сочетаний полиморфных вариантов генов системы метаболизма дофамина и серотонина

Нами проведен комплексный анализ с помощью алгоритма APSampler частот встречаемости аллелей и генотипов функционально значимых полиморфных вариантов генов системы метаболизма дофамина и серотонина (рецепторов *DRD1-DRD4* и *HTR1B, HTR2A, HTR2C*, транспортера серотонина *5-HTT*, ферментов *MAO-B, TH, COMT* и *TPHI*) у пациентов с БП двух этнических групп: русских и татар. В группе башкир найдено большое количество сочетаний всех полиморфных вариантов, поэтому ввиду немногочисленности данной этнической группы полученные результаты вызывают сомнения, и мы в нашей работе их не приводим. В анализ были включены 431 русский (220 пациентов с БП и 211 человек контрольной группы) и 684 татар (264 пациента с БП и 420 человек контрольной группы).

В группе русских с помощью алгоритма APSampler обнаружены сочетания трех-четырех аллелей/генотипов генов, частота носительства которых значимо различается у пациентов с БП и в контрольной группе, а ассоциации таких сочетаний с БП выражена значительно сильнее, чем у входящих в их состав отдельных аллелей/генотипов. Нами выявлено 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП (таблица 3.5.1).

Все сочетания трех-четырех аллелей/генотипов чаще встречаются у пациентов с БП, т.е. имеет $OR > 1$. Они несут общий аллель/генотип *VNTR48(DRD4)*4R* или *rs4680(COMT)*G* плюс аллель *STin2(5-HTT)*12* или

*rs1799836(MAO-B)*T*. Все сочетания трех из данных четырех аллелей (их 12) положительно ассоциированы с БП и имеют *p* меньше 0,0403. В случае, если в сочетании присутствуют сразу три аллеля *VNTR48(DRD4)*4R*,

Таблица 3.5.1.

Сочетания аллелей/генотипов, ассоциированных с болезнью Паркинсона у русских, полученные с помощью алгоритма APSampler.

Сочетание	Частота, %		P _{FDR}	OR	95%CI _{OR}
	Контроль	Больные			
<i>VNTR48(DRD4)*4R+STin2(5-HTT)*12+rs4680(COMT)*H+rs1799836(MAO-B)*T</i>	18,46	57,99	0,0004	5,81	2,89-11,66
<i>rs6280(DRD3)*T+VNTR48(DRD4)*4R+rs4680(COMT)*H+rs1799836(MAO-B)*T</i>	30,49	64,20	0,001	4,09	2,33-7,17
<i>VNTR48(DRD4)*4R+rs6318(HTR2C)*G+rs4680(COMT)*H</i>	30,26	66,41	0,0009	4,56	2,47-8,4
<i>VNTR48(DRD4)*4R+rs4680(COMT)*H+rs1799836(MAO-B)*T</i>	34,52	67,42	0,0007	3,92	2,27-6,79
<i>rs6280(DRD3)*T+VNTR48(DRD4)*4R+VNTR120(DRD4)*L+rs4680(COMT)*H</i>	43,04	71,26	0,01	3,28	1,89-5,71
<i>rs6280(DRD3)*T+VNTR48(DRD4)*4R/4R+rs1800532(TPH1)*G</i>	33,58	59,89	0,0172	2,58	1,63-4,09
<i>rs1800497(DRD2)*A2+rs6280(DRD3)*T+VNTR48(DRD4)*4R+rs4680(COMT)*H</i>	44,30	71,10	0,0218	3,09	1,78-5,37
<i>VNTR48(DRD4)*4R+VNTR120(DRD4)*L+rs6318(HTR2C)*G+rs4680(COMT)*H</i>	42,47	71,09	0,0271	3,33	1,83-6,08
<i>rs6280(DRD3)*T+VNTR48(DRD4)*4R+STin2(5-HTT)*12+rs4680(COMT)*H</i>	32,31	60,95	0,0288	3,27	1,79-5,99
<i>rs1800497(DRD2)*A2+VNTR48(DRD4)*4R+STin2(5-HTT)*12+rs4680(COMT)*H</i>	33,87	62,86	0,0272	3,3	1,8-6,07
<i>VNTR48(DRD4)*4R/4R+STin2(5-HTT)*12+rs1800532(TPH1)*G</i>	31,40	54,02	0,0313	2,57	1,58-4,17
<i>VNTR48(DRD4)*4R+VNTR120(DRD4)*L+rs4680(COMT)*H</i>	50,62	75,14	0,0307	2,95	1,7-5,1
<i>rs6280(DRD3)*T+VNTR48(DRD4)*4R+rs4680(COMT)*H</i>	47,56	72,47	0,0303	2,9	1,68-5
<i>rs6280(DRD3)*T+VNTR48(DRD4)*4R+STin2(5-HTT)*12+rs1799836(MAO-B)*T</i>	40,71	62,43	0,0294	2,42	1,53-3,82
<i>VNTR48(DRD4)*4R/4R+VNTR120(DRD4)*L+rs1800532(TPH1)*G</i>	35,04	56,98	0,0388	2,46	1,52-3,97
<i>VNTR48(DRD4)*4R+STin2(5-HTT)*12+5-HTTLPR*S+rs4680(COMT)*H</i>	14,29	51,54	0,0403	6,38	2,1-19,42
<i>rs6311(HTR2A)*G+rs4680(COMT)*H/H+rs1799836(MAO-B)*T</i>	7,69	27,04	0,0427	4,45	1,8-10,98
<i>STin2(5-HTT)*12+rs6318(HTR2C)*G+rs4680(COMT)*H+rs1799836(MAO-B)*T</i>	34,85	61,15	0,0442	2,94	1,62-5,36
<i>STin2(5-HTT)*12+(TCAT)_nTH*8+rs1800532(TPH1)*G</i>	2,68	15,48	0,042	6,66	1,95-22,7

*rs4680(COMT)*G* и *rs1799836(MAO-B)*T*, ассоциация с развитием БП значительно увеличивается и *p* имеет значение в диапазоне от 0,001 до 0,0004. Наиболее значимыми оказались 2 сочетания: *rs4680(COMT)*G + STin2(5-HTT)*12 + VNTR48(DRD4)*4R+ 5-HTTLPR*S* (*p*=0,040; OR=6,38) и *STin2(5-HTT)*12 + rs1800532(TPH1)*G + (TCAT)nTH*8* (*p*=0,042; OR=6,61). Среди найденных сочетаний нет ни одного, обладающего протективным действием на риск развития БП.

В группе татар комплексный анализ с помощью алгоритма APSampler показал, что полиморфные варианты каждого гена в составе сочетаний с другими аллелями/генотипами ассоциированы с развитием БП. Нами обнаружено 13 сочетаний, ассоциированных с повышенным, и 1 – с пониженным риском развития БП (таблица 3.5.2).

Таблица 3.5.2.
Сочетания аллелей/генотипов, ассоциированных с болезнью Паркинсона у татар, полученные с помощью алгоритма APSampler.

Сочетание	Частота, %		P _{FDR}	OR	95%CI _{OR}
	Контроль	Больные			
<i>STin2(5-HTT)*12+rs4680(COMT)*H</i>	52,22	75,51	0,0016	2,82	1,87-4,26
<i>rs4532(DRD1)*T+rs4680(COMT)*L+rs1800532(TPH1)*T</i>	51,79	30,93	0,0042	0,42	0,28-0,61
<i>rs6275(DRD2)*A+VNTR120(DRD4)*L+rs4680(COMT)*H+rs1799836(MAO-B)*T</i>	32,44	51,28	0,0075	2,19	1,48-3,26
<i>rs6311(HTR2A)*A+rs6296(HTR1B)*G+(TCAT)nTH*8+rs4680(COMT)*H</i>	2,06	16,77	0,0083	9,57	2,23-41,12
<i>rs6275(DRD2)*A+rs4680(COMT)*H+rs1799836(MAO-B)*T</i>	33,04	50,65	0,0082	2,08	1,43-3,04
<i>rs6275(DRD2)*A+rs4680(COMT)*H+rs1800532(TPH1)*G</i>	32,46	49,78	0,0083	2,06	1,41-3,01
<i>rs6296(HTR1B)*G+rs4680(COMT)*H+rs1800532(TPH1)*G</i>	47,46	65,42	0,0115	2,09	1,39-3,15
<i>rs6311(HTR2A)*A+(TCAT)nTH*8+rs4680(COMT)*H+rs1800532(TPH1)*G</i>	3,73	15,91	0,0125	4,88	1,83-13,01
<i>rs6311(HTR2A)*A+(TCAT)nTH*8+rs4680(COMT)*H</i>	4,38	16,40	0,0136	4,28	1,73-10,58
<i>rs6275(DRD2)*A+rs6311(HTR2A)*A+(TCAT)nTH*8+rs1799836(MAO-B)*T</i>	3,23	11,86	0,0148	4	1,73-9,27
<i>rs6275(DRD2)*A+rs6311(HTR2A)*A+(TCAT)nTH*8</i>	4,02	12,63	0,0172	3,46	1,61-7,42
<i>rs4532(DRD1)*C+rs6280(DRD3)*T+STin2(5-HTT)*12/12</i>	15,02	26,50	0,0196	2,03	1,31-3,17
<i>rs6311(HTR2A)*A+(TCAT)nTH*8</i>	7,57	17,44	0,0215	2,57	1,42-4,68
<i>rs6318(HTR2C)*C+rs1800532(TPH1)*G/G</i>	3,18	10,11	0,0233	3,42	1,55-7,52

Большинство из сочетаний двух-четырех аллелей/генотипов чаще встречается у пациентов с БП, т.е. имеет $OR > 1$. Они несут общий аллель/генотип $rs4680(COMT)*G$ или аллель $rs6311(HTR2A)*A$ или аллель $(TCAT)nTH*8$ или $rs1800497(DRD2)*A2$. Все сочетания данных аллелей положительно ассоциированы с БП и имеют p меньше 0,022. В случае, если в сочетании присутствуют хотя бы три аллеля из четырех, ассоциация с развитием БП значительно увеличивается и p имеет значение меньше 0,017. Если же в сочетании присутствует аллель $rs4680(COMT)*G$, величина p имеет значение в диапазоне от 0,0136 до 0,0016. Наиболее значимым оказалось сочетание аллеля $rs4680(COMT)*G + (TCAT)nTH*8 + rs6311(HTR2A)*A + rs6296(HTR1B)*G$ ($p=0,0083$; $OR=9,57$). Единственным протективным сочетанием оказывается триаллельное сочетание $rs4532(DRD1)*T + rs4680(COMT)*A + rs1800532(TPH1)*T$ ($p=0,0042$; $OR=0,42$).

По результатам анализа с помощью алгоритма APSampler можно сделать вывод о более значимом вкладе полиморфных локусов генов *DRD4* (*VNTR 48bp*), *COMT* ($rs4680$), *5-HTT* (*STin2*) и *MAO-B* ($rs1799836$) в генетическую восприимчивость к БП у русских. Аллели/генотипы генов *VNTR48(DRD4)*4R* и $rs4680(COMT)*G$ встречаются в большинстве сочетаний, а аллели/генотипы *STin2(5-HTT)*12* и $rs1799836(MAO-B)*T$ – в половине сочетаний у пациентов с БП русских.

У татар более важную роль в развитии БП играют полиморфные локусы генов *COMT* ($rs4680$), *TH* ($(TCAT)n*8$), *HTR2A* ($rs6311$), *DRD2* ($rs1800497$). Аллели/генотипы гена $rs4680(COMT)*H$ встречаются в большинстве сочетаний, а аллели/генотипы $rs6311(HTR2A)*A$, $(TCAT)nTH*8$ и $rs1800497(DRD2)*A2$ – в половине сочетаний у пациентов с БП татар.

При этом поодиночке ассоциирован с БП у русских только аллель *VNTR48(DRD4)*4R* (см. подглаву 3.3.5), у татар – аллель $rs4680(COMT)*G$ и генотип $rs4680(COMT)*G/G$, аллель *STin2(5-HTT)*12* и аллель $rs1800532*G$ и генотип $rs1800532*G/G$ (см. подглаву 3.4.2), а у башкир – аллели

*rs6280(DRD3)*C*, *rs1799836(MAO-B)*T* (у мужчин) и генотип *rs6311(HTR2A)*G/G* (см. подглаву 3.3.8). При этом из всех обнаруженных с помощью алгоритма APSampler ассоциаций с развитием БП в ранее проведенном нами мета-анализе всех трех этнических выборок поодиночке ассоциирован лишь аллель *rs4680(COMT)*G* (см. подглаву 3.3.11).

Аллель *rs4680(COMT)*G* и генотип *rs4680(COMT)*G/G* входят в состав 14 из 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП у русских, и 8 сочетаний из 13 – у татар. Генотип *rs4680(COMT)*G/G* кодирует фермент с высокой активностью, способствующий увеличению пропорции дофамина, метаболизированного до 3-метокситирамина, который оказывает ингибирующее воздействие на митохондриальный комплекс I и NADH-сцепленную стадию 3 дыхательной цепи, что, согласно существующей митохондриальной гипотезе развития БП, теоретически, может увеличивать предрасположенность к данному заболеванию [120]. В независимых исследованиях, проведенных в Японии, получены противоположные результаты: Yoritaka и соавт. (1997) обнаружили положительную ассоциацию БП с гомозиготным генотипом по аллелю *COMT*G* [120], тогда как Kunugi и соавт. (1997) выявили более высокую частоту аллеля *COMT*A* среди пациентов с БП [101]. В исследованиях, проведенных в Польше, обнаружена ассоциация БП с аллелем *COMT*G* [66]. В той же популяции с исследованием гаплотипов, сочетающих четыре ОНП (включающих локус *rs4680*), было показано, что фактором риска развития БП была высокая, а не низкая активность фермента COMT [474]. В результате ряда аналогичных исследований, проведенных для других европейских и азиатских популяций, ассоциация заболевания с полиморфными вариантами гена *COMT* не выявлена [71; 119; 215; 223; 347; 528]. Столь противоречивые результаты, полученные в исследованиях разных авторов, вероятно, могут зависеть от неоднородного распределения частот аллелей полиморфного локуса в популяциях, обусловленного их генетической подразделенностью.

Аллель *VNTR48(DRD4)*4R* и генотип *VNTR48(DRD4)*4R/4R* входят в состав 16 из 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП у русских, в то время как у татар этот полиморфный вариант не входит в состав ни одного сочетания, ассоциированного с БП. По данному полиморфному варианту в мировой литературе найдены противоречивые данные. В исследовании на китайской выборке обнаружена высокая частота аллелей **4R* (72,4%) и **2R* (21,4 %) у здоровых лиц, хотя достоверных ассоциаций с БП не получено [276]. В исследовании на выборке индусов была обнаружена значительно более высокая частота аллелей с шестью и более повторами в группе пациентов с БП [96]. В другом исследовании на индусской выборке у пациентов с БП оказался преобладающим аллель **3R*, но статистически значимой ассоциации обнаружено не было [399]. Один из наиболее широко известных, данный VNTR-локус отвечает за взаимодействие с G-белками и влияет на внутриклеточный уровень цАМФ, что модифицирует экспрессию гена рецептора дофамина *DRD4* [331]. Различный уровень экспрессии и связывающая способность рецептора зависит от числа повторов: например, аллель с 7 повторами (*DRD4*7R*) связывается с аденилатциклазой в 2-3 раза больше, чем *DRD4*2R* или *DRD4*4R* [213]. Установлено, что носители хотя бы одного аллеля с числом повторов 7 и больше («длинные» аллели) более сексуально расторможены [374; 375] и чаще подвержены алкогольной и наркотической зависимостям [195; 483], СДВГ [313], нарушениям импульсного контроля [140; 471].

Аллель *STin(5-HTT)*12* входит в состав 8 из 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП у русских, и 2 сочетаний из 13 – у татар. Ранее было отмечено влияние данного полиморфного варианта на уровень генной экспрессии в стволовых клетках [207], однако целенаправленных исследований роли полиморфного варианта *Stin2* гена *5-HTT* в развитии БП ранее не проводилось

Аллель *rs1799836(MAO-B)*T* входит в состав 6 из 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП у русских, и 3

сочетаний из 13 – у татар. Фермент MAO-B в организме человека регулирует распад дофамина [216], более высокая его активность связана с аллелем *rs1799836*T* [264]. В литературе найдено немалое количество работ, посвященных поиску ассоциаций данного полиморфного варианта с БП. Установлена значимая ассоциация аллеля *rs1799836*T* с риском развития заболевания у китайцев [288; 371; 410; 447; 486; 503], японцев [225], индийцев [370], жителей Сингапура [323], американцев [217; 224], европейцев [62; 376]. В мета-анализе, включившем 14 исследований, показано, что полиморфный вариант *rs1799836* увеличивает риск возникновения БП (для аллеля *rs1799836*A*: OR=1,58, 95% CI=0,72-0,97, p=0,021) [214]. Еще одно недавнее исследование в китайской популяции показало, что генотипы *rs4680(COMT)*H/H* и *rs1799836(MAO-B)*T/T* связан с повышенным риском развития БП [377], что подтверждается нашим исследованием.

Аллель *rs6280(DRD3)*T* входит в состав 6 из 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП у русских, и в 1 сочетание из 13 у татар. Известно, что у носителей генотипа *DRD3*Gly/Gly* отмечается самая высокая активность рецептора [348]. В литературе в большинстве работ показано отсутствие ассоциации данного полиморфного варианта с развитием БП: в выборках европейцев [179], японцев [346; 378], китайцев [524], корейцев [95], американцев [249]. Исследованием межнационального консорциума (Калифорния) лишь в выборке выходцев из Латинской Америки была выявлена значимая связь данного полиморфизма с риском развития БП (p=0,02) [94]. В результате проведенного недавно мета-анализа значимых ассоциаций полиморфного варианта *rs6280* с БП обнаружено не было (p=0,33) [308].

Аллель *VNTR120(DRD4)*L* входит в состав 4 из 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП у русских, и в 1 сочетание из 13 у татар. Число повторов в данном локусе влияет экспрессию гена: с увеличением числа повторов уровень экспрессии гена уменьшается

[85; 213]. Согласно опубликованным данным, ассоциация короткого аллеля *S (120bpWT) гена *DRD4* с болезнью Паркинсона ранее была обнаружена в двух популяциях Индии [226; 399].

Аллель *rs1800532(TPH1)*G* входит в состав 4 из 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП у русских, и в 4 сочетания из 13 у татар. Триптофангидроксилаза является ферментом, ограничивающим скорость биосинтеза серотонина. Исследований, посвященных поиску ассоциаций данного полиморфного локуса с развитием БП, в литературе не найдено.

Аллель *rs1800497(DRD2)*A2* входит в состав 2 из 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП у русских, и в 5 сочетаний из 13 у татар. При этом по отдельности данный локус не ассоциирован с развитием БП в наших выборках. В литературе найдены противоречивые данные: не обнаружено ассоциаций этого полиморфного локуса с БП у китайцев [459], индийцев [370], корейцев [95], японцев [225], а также белых американцев, афроамериканцев и выходцев из Латинской Америки [94]. В то же время, положительная ассоциация с БП была установлена Costa-Mallen (2000) в европейской выборке. В мета-анализе 16 исследований было обнаружено, что у европейцев полиморфный вариант *rs1800497* потенциально увеличивает риск возникновения БП на 13% [308]. Кроме этого, предположено, что данный локус может быть ассоциирован с развитием лекарственных осложнений при БП (дискинезий и галлюцинаций) [99; 524]. Известно, что у носителей аллеля *rs1800497*A1* отмечается дефицит дофамина, что, предположительно, способствует развитию расстройств, характеризующихся стремлением к награде, зависимостью от ПАВ и курения [517].

Аллель *(TCAT)nTH*8* входит в состав 1 из 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП у русских, и в 6 сочетаний из 13 у татар. Исследований, изучающих взаимосвязь гена *TH* с риском развития БП, немного. Известно, что у пациентов с БП установлено

снижение экспрессии гена *TH* в дофаминергических нейронах черной субстанции мозга [218]. Известны случаи заболевания с аутосомно-рецессивной формой БП, обусловленные мутациями в гене *TH* [209; 403]. Ранее в нашей лаборатории мы получили результаты, показывающие наличие ассоциации генотипа $(TCAT)_nTH^*6/^*8$ данного гена с акинетико-ригидной формой БП ($p=0,007$, $OR=4,75$, $95\%CI=1,43-15,33$) [15]. Тирозингидроксилаза является ферментом, ограничивающим скорость биосинтеза дофамина из катехоламинов [322], а исследованный нами полиморфный локус тетра nukлеотидных повторов $(TCAT)_n$ выполняет роль регуляторного элемента в экспрессии гена, обладая количественным эффектом [396].

Аллель $rs6311(HTR2A)^*A$ входит в состав 1 из 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП у русских, и в 6 сочетаний из 13 у татар. Полученные нами данные согласуются с результатами других российских авторов, исследовавших влияние этого гена на развитие БП [3; 26]. Так, в исследовании Шадриной М.И. было показано, что носительство аллеля $HTR2A^*A$ повышает риск развития спорадической БП почти в два раза ($OR=1,81$; $CI\ 95\%=1,05-3,24$; $p=0,04$) [26]. В работе Багыевой Г.Х. также выявлена ассоциация между БП и этим аллелем: он встречается при БП статистически значимо чаще, чем в контроле ($p=0,04$) [3]. С другой стороны, в выборках, включающих более 2700 пациентов с БП из Италии и США, ассоциации данного полиморфизма с развитием заболевания не найдено [232; 393; 523]. По вопросу влияния данного полиморфного локуса на экспрессию белка существуют противоречивые мнения [383; 470; 114; 128; 210].

Аллель $rs6318(HTR2C)^*G$ входит в состав 3 из 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП у русских, и в 1 сочетание из 13 у татар. Известно, что экспрессия аллеля $rs6318(HTR2C)^*C$ приводит к образованию белка, имеющего в 2 раза более низкую аффинность к серотонину [292]. Полученные нами данные в определенной степени согласуются с результатами исследования Al Hadithy (2008): он показал

наличие статистически значимой ассоциации между данным аллелем и лекарственно индуцированным паркинсонизмом [366]. Других работ, посвященных поиску ассоциаций данного полиморфного варианта с паркинсонизмом, нами не найдено.

Полученные нами данные об участии в формировании предрасположенности к БП генов, кодирующих рецепторы и ферменты метаболизма моноаминов, согласуются с современными представлениями о процессах дофаминергической дегенерации. Действительно, и рецепторы, и ферменты метаболической деградации моноаминов, регулируют количество как внеклеточного, так и внутриклеточного дофамина и серотонина, а значит, могут оказывать пропаркинсонический эффект.

3.6. Мобильное приложение «Паркинсон»

Нами разработано и введено в работу Республиканского консультативно-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии ООО «Национальный медицинский холдинг «МЕДСТАНДАРТ» мобильное приложение «Паркинсон».

Мобильное приложение «Паркинсон» можно использовать для ежедневного определения наличия двигательных (леводопаиндуцированных дискинезий и моторных флуктуаций) и немоторных расстройств (депрессии, нарушений ночного сна, общего психического состояния), почти всегда возникающих на разных стадиях заболевания. Вышеуказанные нарушения автоматически представляются Приложением в виде наглядного графика, что дает возможность врачу (неврологу или неврологу-паркинсологу) корректировать дофаминергическую терапию на очном приеме. Приложение предусматривает возможность дистанционной связи с врачом (посредством электронной почты). Это становится особенно важным при имеющейся централизованности паркинсонологической службы (три врача-

паркинсолога на Республику Башкортостан) и часто возникающими трудностями при транспортировке к врачу пациентов на выраженных стадиях заболевания.

Программа предназначена для пациентов с выраженными стадиями заболевания, находящихся на сложных схемах противопаркинсонической терапии. В то же время имеющиеся в Приложении опросники на выявление нейропсихологических нарушений (краткая гериатрическая шкала депрессии и опросник сна) будут полезны для раннего выявления депрессии и инсомнии у пациентов с ранними стадиями БП. Установленный в Приложение будильник-напоминание увеличивает приверженность к лечению. Программа компактна и удобна при использовании как пациентами (с недрожательными формами заболевания), так и их родственниками.

Мобильное приложение «Паркинсон» выполняет следующие функции:

- Формирование базы данных по больным с болезнью Паркинсона
- Оптимизация диспансерного наблюдения за больными
- Анализ суточной динамики двигательных и немоторных нарушений и своевременное выявление таких осложнений леводопа-терапии как моторные флуктуации и дискинезии с возможностью дистанционной коррекции противопаркинсонической терапии
- Мониторинг наличия и развития распространенных нейропсихологических нарушений (депрессия и нарушения ночного сна)
- Увеличение приверженности к лечению (приложение содержит встроенный будильник-напоминание для приема препаратов)

В программе используется три вида полей: списки, позволяющие выбрать один из предложенных вариантов; поля, построенные по принципу «да/нет»; текстовые поля для ввода и редактирования данных.

Все таблицы, формы и запросы связаны с «Главной» страницей, из которой осуществляется доступ ко всем функциям программы.

«Начальная» страница содержит данные для авторизации пациента (логин и пароль) для врача. «Главная» страница содержит данные лечащего врача (ФИО и специальность); принимаемые препараты и их дозировки, а также рекомендуемое время приема каждого препарата (рисунок 3.6.1). Все первоначальные данные и рекомендации по началу/изменению схемы противопаркинсонической терапии вносятся в Приложение врачом по результатам клиничко-неврологического обследования пациента на очном приеме. Количество изменяемых записей не ограничено. Существует возможность просмотра данных предыдущих консультаций и соответствующих схем лечения.

Из главной страницы возможен переход на страницы «Самочувствие», «Графики», «Тесты», «Отправить письмо врачу», «Будильник» (рисунок 3.6.2).

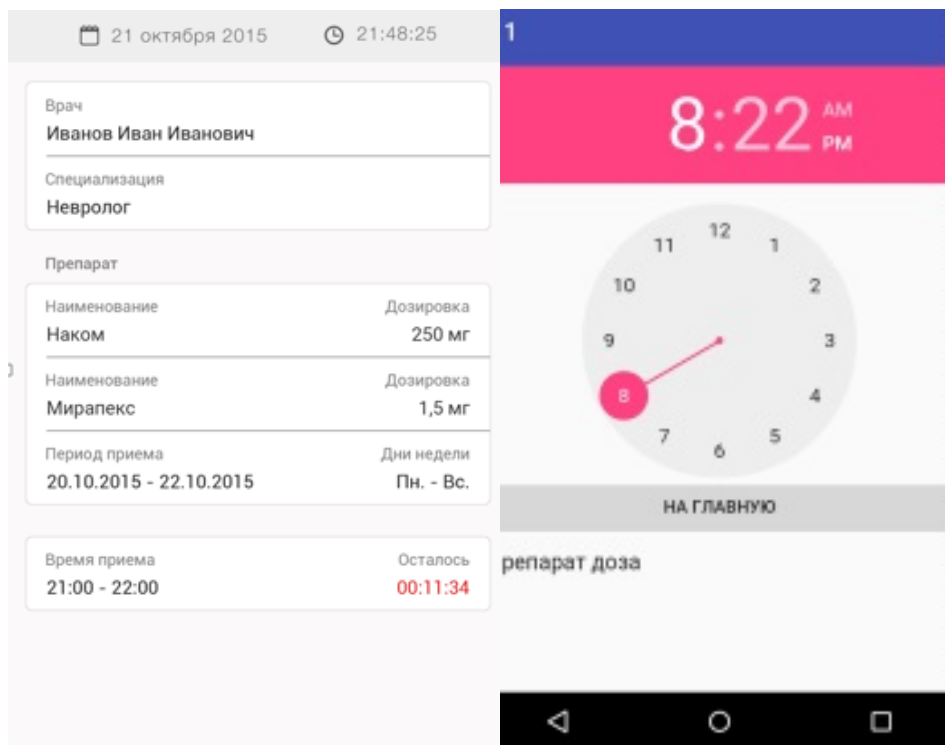


Рисунок 3.6.1. «Главная» страница.

Рисунок 3.6.2. Будильник.

Страница «Самочувствие» содержит в себе один вопрос «Как вы сейчас себя чувствуете?» и три возможных ответа:

- 1) «Симптомы паркинсонизма» (скованность, замедленность, тремор)
- 2) «Оптимальное самочувствие»

3) «Непроизвольные/танцующие движения» (рисунок 3.6.3).

На этой странице пациент отмечает время фактического приема препаратов, а также время изменения своего физического состояния: от преобладания скованности и дрожания («Симптомы паркинсонизма») до возникновения у него «Непроизвольных/танцующих движений» или судорог, которые следует расценивать как проявления леводопа-индуцированных дискинезий. При преобладании у пациента ежедневного «Оптимального самочувствия» наблюдается так называемый «медовый месяц» приема леводопы, и в большинстве случаев коррекции терапии не требуется. Частое

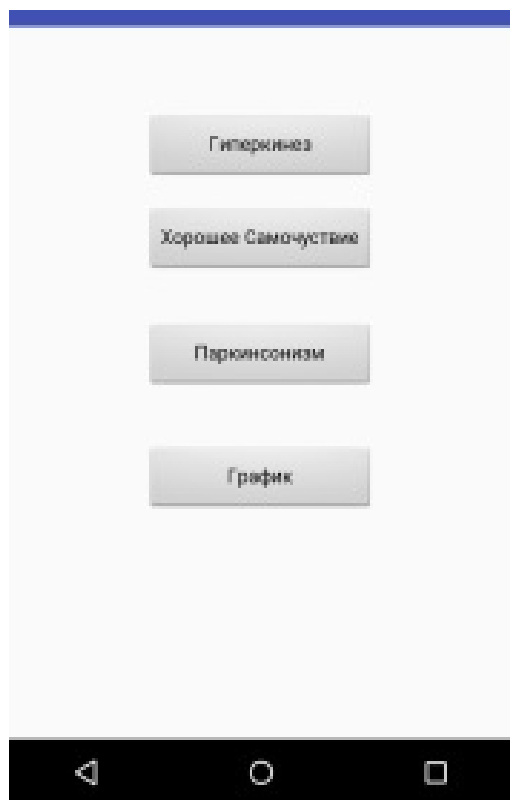


Рисунок 3.6.3. Страница «Самочувствие»

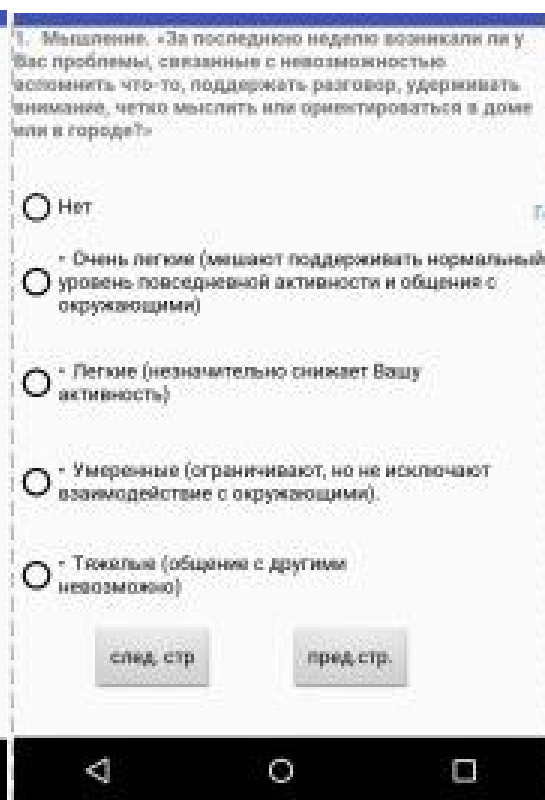


Рисунок 3.6.4. Страница «Тесты».

возникновение в течение дня «Симптомов паркинсонизма» может означать необходимость усиления дофаминергической терапии. При появлении в ежедневном отчете по пациенту «Непроизвольных/танцующих движений» следует оценить время их возникновения по отношению ко времени приема леводопы. В зависимости от времени возникновения дискинезий по отношению ко времени приема леводопасодержащих препаратов можно

различить дискинезии начала дозы, пика дозы, конца дозы, а также двухфазные дискинезии, медикаментозная коррекция которых различается

Страница «Тесты» (рисунок 3.6.4) содержит в себе четыре различных опросника (на нарушения REM-фазы сна, нарушения ночного сна, UPDRS-I часть и Краткая гериатрическая шкала депрессии) с вариантами ответов. Каждый опросник предлагается заполнять с разной периодичностью (единовременно при регистрации или раз в 3-6 месяцев). При этом Приложением высчитывается сумма баллов, и при наборе определенного (критического) количества баллов, свидетельствующего о наличии соответствующих немоторных расстройств, лечащему врачу отправляется автоматическое сообщение.

Приложение «Паркинсон» рассчитано на работу на платформе Android и доступно к бесплатному скачиванию. Система управления базой данных, на основе которой создано приложение, позволяет в дальнейшем расширять его функции. Программа защищена паролем. Интерфейс приложения позволяет работать с ним даже начинающим пользователям.

Недостатки:

- Не заменяет очную консультацию врача.
- Использование Приложения самим пациентом, ввиду особенностей двигательных нарушений (тремор и скованность пальцев рук), часто затруднительно.
- С помощью мобильного приложения невозможно провести оценку когнитивных нарушений.

Планируется последующее расширение приложения до своеобразного Электронного паспорта пациента с болезнью Паркинсона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Паркинсона – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся сочетанием брадикинезии с тремором покоя, мышечной ригидностью и/или постуральной неустойчивостью. Число больных этим заболеванием в мире стремительно растет, составляя более 4 миллионов человек в возрасте старше 50 лет, а распространенность среди лиц в возрасте старше 65 лет составляет 3% [169]. У 90–95% больных БП уже на ранних стадиях наблюдаются нейропсихологические нарушения, среди которых можно выделить депрессию, апатию, расстройства сна и когнитивные расстройства, часто ухудшающиеся с течением времени. Расстройства в нейропсихической сфере при БП могут быть обусловлены как реакцией больных на неуклонно прогрессирующее хроническое заболевание, так и эндогенными факторами, связанными с дефицитом моноаминов. Показано, что именно нейропсихологические нарушения в большей степени ухудшают качество жизни пациентов и затрудняют уход за ними. Увеличение продолжительности жизни пациентов с БП вследствие улучшения качества проводимой в последние годы дофаминергической терапии приводит к увеличению пациентов, страдающих деменцией [197], поэтому раннее выявление и поиск подходов к лечению выраженных нейропсихологических нарушений при БП имеют исключительно важное значение.

Было проведено комплексное клинико-диагностическое обследование пациентов с диагнозом «идиопатическая БП», установленным согласно клиническим диагностическим критериям Банка мозга общества болезни Паркинсона Великобритании (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank) [34]. В клиническое исследование вошли 698 пациентов с БП, проживающих в Республике Башкортостан. Осмотр проводили с использованием шкалы Хена-Яра [250; 254] для определения степени тяжести БП, шкалы Шваба для оценки повседневной активности [427], а также Унифицированной

рейтинговой шкалы болезни Паркинсона UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [205]. Определялись также клиническая форма, возраст манифестации и первые симптомы дебюта заболевания. Учитывалась этническая принадлежность больных.

Средний возраст обследованных пациентов с БП составил $66,8 \pm 4,82$ лет (от 38 до 92 лет). У большинства пациентов (башкир, русских и татар) установлена поздняя манифестация заболевания (после 60 лет) ($p=0,047$); наиболее часто отмечается дебют с правосторонних симптомов (тремора покоя или ригидности и гипокинезии) по сравнению с частотой дебюта заболевания с преимущественно левосторонней заинтересованностью (61,89% и 34,69%, соответственно). Также значительно чаще встречается ригидно-дрожательная форма ($p=0,002$), которая с увеличением степени тяжести и длительности заболевания постепенно трансформируется в акинетико-ригидно-дрожательную. В целом, полученные нами данные не отличаются от общепринятых представлений о клинической картине заболевания [363].

В исследовании нейропсихологических характеристик приняли участие 322 человека из числа осмотренных выше и включенных в клиническое исследование. Исследование с использованием тестирования когнитивных функций по шкале MMSE, выявило, что когнитивные нарушения разной степени выраженности отмечаются у 95,65% пациентов с БП, при этом умеренное когнитивное расстройство и деменция встречаются в одинаковой степени часто (39,13% и 38,82%) [548; 551]. Наши данные по структуре и распространенности когнитивных нарушений согласуются с данными мировой литературы: встречаемость УКР среди пациентов с БП, по различным оценкам, составляет 18,9-55%, а распространенность деменции при БП при одномоментном обследовании составляет 30% [316; 394]. Предикторами развития тяжелых когнитивных расстройств, согласно нашему исследованию, стали более поздняя стадия заболевания ($p<0,00001$) и клинически выраженная депрессия ($p<0,0001$). Влияние большей

продолжительности заболевания и позднего дебюта манифестации, считающихся доказанными предрасполагающими факторами развития более серьезного когнитивного дефицита при БП, нами не подтвердилось [536]. Вероятно, это связано с влиянием дополнительных клинических факторов, не учитываемых нами, - таких как, например, доза дофаминергической терапии [537].

Нарушения ночного сна, согласно оценке по анкете Вейна А.М., отмечены у 59,01% всех пациентов с БП [548], что не противоречит литературным данным (60-98%) [135; 211; 279]. Основными факторами, влияющими на развитие инсомнии, стали большая длительность ($p=0,02$) и степень тяжести заболевания ($p<0,03$), а также степень двигательных ($p=0,003$) и недвигательных нарушений: большой когнитивный дефицит ($p=0,006$) и тревожно-депрессивные расстройства ($p<0,0001$) [536]. Полученные в исследовании данные свидетельствуют о сильной подверженности инсомнии влиянию различных, в т.ч. корригируемых факторов (депрессия, повышенная тревожность и др.) и совпадают с мнением большинства отечественных и зарубежных авторов [4; 24; 514].

Исследование по шкале депрессии Бека показало, что большинство пациентов с БП (81,06%) страдает клинически выраженной депрессией, причем основными формами являются депрессия средней и тяжелой степени [535]. Повышенная тревожность может наблюдаться как в структуре депрессии, так и независимо от нее. Согласно нашему исследованию по шкале Спилбергера, тревожные расстройства в той или иной степени отмечены более чем у 80% всех пациентов с БП, что несколько превышает общемировые показатели (17–43%) [51; 70; 281; 387; 472]. Клиническими предикторами депрессии и повышенной тревожности (реактивной и личностной) являются женский пол ($p<0,02$), поздняя стадия заболевания ($p<0,0001$) и низкий уровень повседневной активности ($p<0,05$), а также высокая степень двигательных нарушений ($p<0,01$). Кроме того, у мужчин одним из важных предрасполагающих факторов раннего развития депрессии

также является ранняя манифестация ($p < 0,008$) [534]. Наши данные согласуются с данными большинства исследователей [162; 417].

Нами выявлены этнические различия в степени выраженности нейропсихологических нарушений при БП: у русских пациентов отмечаются статистически значимые более низкие показатели по шкале депрессии Бека по сравнению с башкирами и татарами ($p = 0,04$ и $p < 0,025$, соответственно). У татар отмечаются статистически значимые более высокие показатели личностной тревожности ($p = 0,008$) [534].

Болезнь Паркинсона - большей частью спорадическое заболевание с определенной генетической предрасположенностью, при этом существуют и наследственные (моногенные) формы заболевания. В настоящее время активно проводятся многочисленные исследования, как на основе полногеномного анализа ассоциаций БП (GWAS) с сотнями тысяч маркеров (однонуклеотидных полиморфных вариантов ДНК) [533], так и ассоциативные в различных популяциях мира [541; 549]. Однако генетическая составляющая предрасположенности пациентов с БП к возникновению таких симптомов, как депрессия, когнитивные нарушения, повышенная тревожность, остается малоизученной.

С целью изучения генетической предрасположенности к БП и к ее отдельным клиническим проявлениям, в расширенных выборках больных, с учетом их этнической принадлежности, клинической формы и возраста манифестации заболевания, а также наличия или отсутствия у пациентов различных нейропсихологических нарушений (когнитивные нарушения, расстройства ночного сна, повышенная тревожность и депрессия), проведен анализ ассоциации БП с полиморфными вариантами ряда генов системы метаболизма моноаминов.

Для данного молекулярно-генетического исследования было выбрано 16 полиморфных маркеров генов дофаминергической (*DRD1-DRD4*, *MAO-B*, *TH*, *COMT*) и серотонинергической (*5-HTT*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*, *TPH1*) систем. Анализ ассоциации полиморфных локусов указанных генов с БП

проведен на основе коллекции ДНК, включившей 698 пациентов с БП и 755 контрольных лиц различных этнических групп Республики Башкортостан.

По большинству из исследованных полиморфных локусов генов - *DRD1* (*rs4532*), *DRD2* (*rs6275*), *DRD3* (*rs6280*) *DRD4* (*VNTR 48bp*, *VNTR 120bp*, *rs747302*), *MAO-B* (*rs1799836*), *TH* (повторы (*TCAT*)*n*), *5-HTT* (*5-HTTLPR* и *Stin2*), *HTR2A* (*rs6311*), *TPH1* (*rs1800532*) выявлены популяционные и гендерные различия между этническими группами из РБ [531; 540; 541; 542; 546; 547; 550].

Согласно нашему исследованию, не было выявлено межпопуляционных различий у следующих полиморфных вариантов: *rs1800497* (*Taq1*) гена *DRD2*, *rs4680* гена *COMT*, *rs6296* гена *HTR1B*, *rs6318* гена *HTR2C*.

При исследовании роли генов дофаминергической системы в отдельных этнических группах ассоциации БП и ее клинических проявлений были получены с полиморфными вариантами генов *DRD3*, *DRD4*, *MAO-B*, *COMT* (таблица 4.1).

В группе башкир обнаружена ассоциация аллеля *rs6280*С* гена *DRD3* с риском развития БП независимо от клинической формы и возраста манифестации ($p=0,041$; $OR=1,7$).

Было установлено, что в наших популяциях по локусу *VNTR 48bp* гена *DRD4* наиболее частым является аллель с 4 копиями повторов (*DRD4*4R*) и генотип **4*4*; также часто встречаются генотипы **2*4*, **2*2*, **3*4* и **4*7*. При этом у пациентов русской этнической принадлежности аллель *DRD4*4R* ассоциирован с повышенным риском развития заболевания ($p=0,0004$; $OR=1,83$), а аллели *DRD4*3R* и *DRD4*7R*, наоборот, являются протективными факторами в отношении развития БП ($OR=0,47$ и $OR=0,45$, соответственно) [542].

Установлено, что аллель *DRD4*L* полиморфного варианта *VNTR 120bp* гена *DRD4* является возможным маркером генетического риска развития заболевания после 60 лет ($p=0,048$, $OR=1,99$) у русских.

Таблица 4.1. Ассоциации полиморфных вариантов генов системы метаболизма моноаминов с развитием БП и ее клинических характеристик в трех различных этнических группах.

Ген (локус), минорный аллель*	Маркер риска или протекции в отношении БП	Клинический признак	OR (CI95%)	p	Частоты минорных аллелей в контроле	Частоты минорных аллелей в группе с БП	
Татары							
<i>COMT (rs4680), rs4680*A</i>	<i>rs4680*G</i>	развитие БП	1,736 (1,36-2,18)	0,000005	51,27	37,88	
	<i>rs4680*G/G</i>	развитие БП	2,22 (1,56-3,25)	0,000012 0,000036**			
	<i>rs4680*G</i>	АРД форма БП	2,86 (1,88-4,34)	0,000001			26,92
	<i>rs4680*G/G</i>	АРД форма БП	4,87 (2,78-8,53)	0,000001 0,000003**			
	<i>rs4680*G</i>	старше 60 лет	2,03 (1,41-2,92)	0,00012			34,18
	<i>rs4680*G/G</i>	старше 60 лет	2,51 (1,49-4,24)	0,00045 0,00135**			
<i>MAO-B (rs1799836), rs1799836*C</i>	<i>rs1799836*C (муж)</i>	АРД форм БП	2,88 (1,53-5,39)	0,0007	29,13	54,17	
<i>5-HTT (STin2), STin2*10</i>	<i>STin2*12</i>	развитие БП	1,33 (1,04-1,7)	0,023	38,9	33,07	
		АРД форма БП	2,27 (1,45-3,54)	0,0002		22,13	
		старше 60 лет	1,55 (1,12-2,14)	0,008		30,0	
	<i>STin2*12/12</i>	АРД форма БП	2,61 (1,49-4,6)	0,0007 0,0021**		22,13	
	<i>STin2*10</i>	АРД форма БП	0,46 (0,29-1,73)	0,0007		22,13	
<i>HTR1B (rs6296), rs6296*C</i>	<i>rs6296*G/C</i>	АР форма БП	0,26 (0,10-0,71)	0,0053 0,0159**	35,33	29,31	
<i>HTR2C (rs6318), rs6318*C</i>	<i>rs6318*C (жен)</i>	АРД форма	0,13 (0,02-0,93)	0,017	13,24	26,92	
	<i>rs6318*G/C (жен)</i>	АР форма БП	4,24 (1,29-13,90)	0,011 0,033**			
	<i>rs6318*G/G (жен)</i>		0,19 (0,06-0,62)	0,002 0,006**			
	<i>rs6318*C (муж)</i>	дебют от 45 до 60 лет	5,10 (1,92-13,54)	0,0004			11,57

	<i>rs6318*C/C (муж)</i>		5,10 (1,28-20,30)	0,012 0,036**		
<i>TPH1 (rs1800532), rs1800532*T</i>	<i>rs1800532*G</i>	развитие БП	1,36 (1,08-1,71)	0,01	48,23	40,74
	<i>rs1800532*G/G</i>		1,65 (1,16-2,35)	0,005 0,015**		
	<i>rs1800532*G/G</i>	АР форма БП	2,44 (1,16-5,13)	0,016 0,048**		38,46
	<i>rs1800532*G</i>	РД форма БП дебют от 45 до 60 лет	1,40 (1,00-1,95) 1,55 (1,08-2,24)	0,047 0,018		40,00 37,50
Русские						
<i>DRD4 (VNTR 48 bp)</i>	<i>DRD4*4R</i>	развитие БП	1,83 (1,31-2,53)	0,0004	-	-
	<i>DRD4*3R</i>		0,47 (0,23-0,93)	0,0271		
	<i>DRD4*7R</i>		0,45 (0,25-0,79)	0,0048		
<i>DRD4 (VNTR 120 bp), DRD4*S</i>	<i>DRD4*L</i>	старше 60 лет	1,99 (1,00-3,94)	0,048	16,46	9,02
<i>MAO-B (rs1799836), rs1799836*T</i>	<i>rs1799836*T (муж)</i>	АРД форма	4,5 (1,80-11,25)	0,0008	40,0	75,0
		старше 60 лет	2,19 (1,21-4,28)	0,021		
<i>HTR2A (rs6311), rs6311*A</i>	<i>HTR2A*A/A</i>	АР форма БП	6,68 (2,27-19,71)	0,0001 0,0003**	34,36	46,88
	<i>HTR2A*A/G</i>		0,07 (0,019-0,56)	0,0013 0,0039**		
<i>TPH1 (rs1800532), rs1800532*T</i>	<i>rs1800532*G</i>	АР форма БП	0,41 (0,19-0,87)	0,017	43,78	65,62
Башкиры						
<i>DRD3 (rs6280), rs6280*C</i>	<i>rs6280*C</i>	развитие БП	1,7 (1,02-2,83)	0,0407	17,22	26,11
<i>MAO-B (rs1799836), rs1799836*C</i>	<i>rs1799836*T (муж)</i>	развитие БП	2,25 (1,08-4,66)	0,0281	43,75	25,71
	<i>rs1799836*C (муж)</i>		0,45 (0,22-0,92)			
<i>HTR2A (rs6311), rs6311*A</i>	<i>HTR2A*G/G</i>	РД форма БП	3,31 (1,41-7,76)	0,0047 0,014**	40,32	26,67
	<i>HTR2A*A/G</i>		0,27 (0,11-0,68)	0,0039 0,012**		

*Примечание: в качестве минорного принят аллель, являющийся таковым в популяциях Европы (по данным <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>); ** - значение r с поправкой Бонферрони. Во всех исследованных локусах распределение частот генотипов соответствует равновесию Харди-Вайнберга.

В группе мужчин башкир аллель *T полиморфного локуса *rs1799836* гена *MAO-B* ассоциирован с повышенным риском развития БП ($p=0,028$; $OR=2,25$). В группе мужчин русской этнической принадлежности аллель *T сопряжен с риском развития развернутой (акинетико-ригидно-дрожательной) формы заболевания ($p=0,0008$; $OR=4,5$) после 60 лет ($p=0,021$; $OR=2,19$). У мужчин татар с риском развития акинетико-ригидно-дрожательной формы болезни Паркинсона ассоциирован аллель *C ($p=0,0007$; $OR=2,88$).

Исследование гена *COMT* представляло собой репликацию полученных ранее данных [15] на расширенных выборках больных и контроля (698 и 607 человек, соответственно). Результаты репликации в значительной степени подтвердили полученные ранее данные. Для лиц татарской этнической принадлежности была подтверждена выявленная ранее ассоциация генотипа *G/G ($P_{\text{Бонферрони}}=0,000036$; $OR=2,22$) и аллеля *G ($p=0,000005$; $OR=1,73$) гена *COMT* с развитием болезни Паркинсона и установлена аналогичная ассоциация генотипа *G/G ($P_{\text{Бонферрони}}=0,000003$; $OR=4,87$) и аллеля *G ($p=0,000003$; $OR=2,86$) с акинетико-ригидно-дрожательной формой заболевания. Повышенная частота генотипа *G/G и аллеля *G по сравнению с контролем установлена в группе пациентов с поздним началом заболевания (>60 лет) ($P_{\text{Бонферрони}}=0,00135$; $OR=2,51$ и $p=0,00012$; $OR=2,03$, соответственно) [532; 539; 542; 543; 544].

Анализ полиморфного локуса, содержащего (*TCAAT*)*n*-повторы в 1 экзоне гена *TH*, также был проведен в нашей лаборатории повторно с целью перепроверки полученных ранее результатов на расширенных выборках пациентов с БП (574 человека) и контроля (540 лиц) [15]. Однако при двукратном увеличении исследуемых выборок ассоциация генотип *6/8 гена *TH* с акинетико-ригидной формой БП не была воспроизведена [542]. Учитывая низкую частоту данного генотипа (от 3% до 7% в различных этнических группах) подобная ошибка не была исключена.

В результате анализа ассоциаций была выявлена вовлеченность генов серотонинергической системы (транспортера серотонина *5-HTT*, рецепторов серотонина *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C* и триптофангидроксилазы *TPH1*) в формирование клиничко-нейропсихологических особенностей у пациентов с БП в зависимости от половой и этнической принадлежности.

В группе пациентов татар обнаружена ассоциация аллеля *Stin2*12* гена *5-HTT* с развитием заболевания в целом ($p=0,023$; $OR=1,33$), а также акинетико-ригидно-дрожательной формы БП ($p=0,0002$; $OR=2,27$) с поздним возрастом манифестации ($p=0,008$; $OR=1,55$). Генотип *Stin2*12/12* также ассоциирован с развитием развернутой формы заболевания ($P_{\text{Бонферрони}}=0,0021$; $OR=2,62$), а протективным фактором в отношении развития этой формы заболевания можно считать аллель *Stin2*10* ($p=0,0007$; $OR=0,46$) [539].

При исследовании полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов обнаружено, что генотип **G/C* локуса *rs6318* в гене *HTR1B* является возможным протективным фактором в отношении развития акинетико-ригидной формы БП у татар ($P_{\text{Бонферрони}}=0,016$; $OR=0,26$).

Интересные данные получены при изучении ассоциаций локуса - *1438A>G* (*rs6311*) в гене *HTR2A*. У русских генотип *rs6311*A/A* может являться генетическим фактором риска развития акинетико-ригидной формы БП ($P_{\text{Бонферрони}}=0,0003$; $OR=6,68$), в то время как у башкир фактором риска развития ригидно-дрожательной формы заболевания может являться генотип **G/G* ($P_{\text{Бонферрони}}=0,014$; $OR=3,31$).

В результате сравнительного анализа полиморфного локуса *Cys23Ser* (*rs6318*) в гене *HTR2C* можно предполагать, что аллель **C* и генотип **C/C* являются факторами риска развития БП в возрасте манифестации от 45 до 60 лет у мужчин татар ($p=0,0004$; $OR=5,10$ и $P_{\text{Бонферрони}}=0,036$; $OR=5,10$, соответственно). Установлено, что в группе женщин татарской этнической принадлежности генотип *HTR2C*G/C* ($P_{\text{Бонферрони}}=0,033$; $OR=4,24$) может

являться генетическим фактором риска развития акинетико-ригидной формы БП, а генотип *HTR2C*G/G* – протективным фактором в отношении развития этой формы заболевания ($P_{\text{Бонферрони}}=0,006$; $OR=0,19$). Также у татарок аллель *HTR2C*G* может являться генетическим фактором риска развития развернутой акинетико-ригидно-дрожательной формы БП ($p=0,017$; $OR=7,91$). Полученные нами данные подтверждаются проведенным нами мета-анализом в трех выборках (башкир, русских и татар) (см. ниже).

В группе пациентов татарской этнической принадлежности обнаружена ассоциация аллеля **G* и генотипа **G/G* полиморфного локуса *rs1800532* гена *TPH1* с развитием БП ($p=0,01$; $OR=1,36$; и $P_{\text{Бонферрони}}=0,015$; $OR=1,65$, соответственно). Кроме того, аллель *rs1800532*G* может являться генетическим маркером риска развития ригидно-дрожательной формы заболевания ($p=0,047$; $OR=1,40$) в возрасте от 45 до 60 лет ($p=0,018$; $OR=1,55$) у татар, а генотип *rs1800532*G/G* - генетическим маркером риска развития акинетико-ригидной формы ($P_{\text{Бонферрони}}=0,048$; $OR=2,44$). У русских возможным маркером развития акинетико-ригидной формы БП является аллель *rs1800532*T* ($p=0,017$; $OR=2,45$) [539].

В исследуемую нами выборку пациентов с БП и здоровых лиц входили лица различной этнической принадлежности. В связи с этим для объединения результатов, полученных нами в различных этнических группах (башкир, русских и татар), был проведен мета-анализ результатов исследования полиморфных вариантов генов трех выборок.

По полиморфному локусу *rs6275* (*Nco1*) гена *DRD2* проведенный мета-анализ трех выборок с ранней манифестацией заболевания (до 45 лет) показал, что маркером повышенного риска развития БП до 45 лет является аллель *rs6275*G* ($OR_G=1,82$), маркером пониженного риска – аллель *rs6275*A* ($OR_A=0,63$).

По полиморфному локусу *rs6318* гена *HTR2C* проведенный мета-анализ результатов исследования с развернутой акинетико-ригидно-

дрожательной формой заболевания среди женщин показатель отношения шансов для аллеля *rs6318*G* (OR_G) составил 4,2254, для аллеля *rs6318*C* (OR_C) - 0,20; $p=0,0019$.

По полиморфному локусу *rs4680* гена *COMT* в результате мета-анализа установлено, что с развитием заболевания ассоциирован аллель *rs4680*G* ($OR_G=1,51$; $p=0,71^{-6}$). Мета-анализ выборок с наиболее распространенной ригидно-дрожательной формой также показал влияние на характер БП аллеля *rs4680*G* ($OR_G=1,36$; $p=0,0074$). При исследовании ассоциаций полиморфного локуса *rs4680* с наиболее тяжелой акинетико-ригидно-дрожательной формой обнаружены статистически значимые различия между выборками больных и здоровых (аллель *rs4680*G* ассоциирован с развитием развернутой формы БП, $OR_G=1,35$, $p=0,0029$) [532; 539; 542; 543; 544]. При проведении мета-анализа результатов исследования локуса *rs4680* гена *COMT* на выборках с возрастом манифестации от 45 до 60 лет различия между выборками также оказались статистически значимыми - $p=0,0019$ ($OR_G=1,56$) (таблица 4.2).

Таблица 4.2. Результаты мета-анализа исследованных полиморфных вариантов у пациентов с БП и индивидов контрольной группы башкирской, русской и татарской этнической принадлежности различных клинических форм и возраста манифестации.

Ген	№ rs	Клинические особенности	Аллели	Модель с фиксированным эффектом		Модель со случайным эффектом		Q	I ² , %
				p	OR	p(R)	OR(R)		
<i>DRD2</i>	<i>rs6275</i>	до 45 лет	<i>G</i>	0,042	1,82	-	-	0,68	0,0
			<i>A</i>		0,63		-		
<i>COMT</i>	<i>rs4680</i>	развитие БП	<i>G</i>	$0,71 \times 10^{-6}$	1,52	-	-	0,85	0,0
			<i>A</i>		0,71		-		
		РД	<i>G</i>	0,0074	1,36	-	-	0,54	0,0
			<i>A</i>		0,73		-		
		АРД	<i>G</i>	-	-	0,0029	1,35	0,10	56,35
			<i>A</i>		-		0,52		
		45-60 лет	<i>G</i>	0,0019	1,56	-	-	0,52	0,0
			<i>A</i>		0,68		-		
<i>HTR2C</i>	<i>rs6318</i>	АРД (жен)	<i>G</i>	0,0019	4,88	-	-	0,52	0,0
			<i>C</i>		0,20		-		

Примечание: РД – ригидно-дрожательная форма; АР – акинетико-ригидная форма; АРД – акинетико-ригидно-дрожательная форма; P – p-value fixed; P(R) – p-value random; OR – odds ratio fixed; OR(R) – odds ratio random; Q – критерий гетерогенности Кохрена; I² – критерий гетерогенности Хиггинса.

При исследовании ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем с развитием нейропсихологических расстройств выявлено модифицирующее влияние на нейропсихологические нарушения следующих полиморфных вариантов: *rs6275* гена *DRD2* (генотипа **A/A*) на развитие тревожности у больных (Р_{Геймс-Хоуэлла}=0,042); *rs6280* гена *DRD3* (генотип **T/T* может влиять на развитие депрессии при БП, особенно ее соматических проявлений (Р_{Геймс-Хоуэлла}=0,028)); полиморфизма (*TCAT*)*n-повторов* гена *TH* (более короткие аллели (*TH*6* и *TH*7*) могут влиять на развитие депрессии с определенными клиническими характеристиками: пессимизмом, слезливостью и раздражительностью, а также суицидальными идеями); генотип *rs4680*G/G* гена *COMT* является фактором, предрасполагающим к развитию у пациентов с БП деменции [532] (таблица 4.3).

Таблица 4.3. Результаты исследования влияния полиморфных локусов генов у пациентов с БП на развитие нейропсихологических нарушений.

Ген	№ rs	MMSE (p)	AOS (p)	Бека		Спилбергера		UPDRS (p)
				I (p)	II (p)	ЛТ(p)	РТ(p)	
<i>DRD1</i>	<i>rs4532</i>	0,443	0,298	0,168	0,217	0,731	0,328	0,727
<i>DRD2</i>	<i>rs1800497</i>	0,818	0,636	0,547	0,934	0,816	0,119	0,928
	<i>rs6275</i>	0,561	0,274	0,422	0,969	0,034*	0,912	0,04*
<i>DRD3</i>	<i>rs6280</i>	0,699	0,157	0,244	0,01*	0,623	0,689	0,053
<i>DRD4</i>	<i>VNTR 48bp</i>	0,778	0,584	0,62	0,173	0,735	0,551	0,896
	<i>VNTR 120bp</i>	0,446	0,927	0,892	0,808	0,486	0,058	0,506
	<i>rs747302</i>	0,471	0,073	0,797	0,939	0,566	0,268	0,661
<i>MAO-B</i>	<i>rs1799836</i>	0,515	0,33	0,892	0,133	0,465	0,84	0,828
<i>TH</i>	<i>(TCAT)n</i>	0,359	0,671	0,035*	0,283	0,675	0,415	0,352
<i>COMT</i>	<i>rs4680</i>	0,004*	0,4	0,454	0,393	0,061	0,091	0,184
<i>5-HTT</i>	<i>5-HTTLPR</i>	0,332	0,769	0,655	0,869	0,804	0,561	0,082
	<i>Stin2</i>	0,152	0,062	0,376	0,725	0,77	0,971	0,578
<i>HTR1B</i>	<i>rs6296</i>	0,905	0,418	0,987	0,731	0,644	0,395	0,783
<i>HTR2A</i>	<i>rs6311</i>	0,215	0,976	0,796	0,736	0,421	0,061	0,31
<i>HTR2C</i>	<i>rs6318</i>	0,613	0,691	0,792	0,765	0,997	0,942	0,783
<i>TPH1</i>	<i>rs1800532</i>	0,477	0,232	0,118	0,114	0,318	0,1	0,405

Примечание: MMSE – когнитивные нарушения; AOS – нарушения сна; Бека – депрессия (I – когнитивно-аффективная субшкала, II – соматическая субшкала); Спилбергера – тревожность (ЛТ – личностная тревожность, РТ – реактивная тревожность); UPDRS – субшкала I (психологического состояния) UPDRS.

При анализе сочетаний полиморфных вариантов генов системы метаболизма дофамина и серотонина в группе русских обнаружено 19

сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП. Они несут общий аллель *VNTR48(DRD4)*4R* или *rs4680(COMT)*G* плюс аллель *STin2(5-HTT)*12* или *rs1799836(MAO-B)*T*. Все сочетания трех из данных четырех аллелей (их 12) положительно ассоциированы с БП и имеют *p* меньше 0,0403. В случае, если в сочетании присутствуют сразу три аллеля *VNTR48(DRD4)*4R*, *rs4680(COMT)*G* и *rs1799836(MAO-B)*T*, ассоциация с развитием БП значительно увеличивается и *p* имеет значение в диапазоне от 0,001 до 0,0004. Наиболее значимым оказалось сочетание *VNTR48(DRD4)*4R + STin(5-HTT)*12 + rs4680(COMT)*G + rs1799836(MAO-B)*T* (*p*=0,0004; OR=5,81; 95%CI_{OR}=2,89-11,66).

В группе татар получено 13 сочетаний, ассоциированных с повышенным, и 1 – с пониженным риском развития БП. Негативно влияющие сочетания несут общий аллель или генотип *rs4680(COMT)*G* или *rs4680(COMT)*G/G* или аллель *rs6311(HTR2A)*A* или аллель *(TCAT)nTH*8* или *rs1800497(DRD2)*A2*. Все сочетания данных аллелей положительно ассоциированы с БП и имеют *p* меньше 0,0215. В случае, если в сочетании присутствуют хотя бы три аллеля из четырех, ассоциация с развитием БП значительно увеличивается и *p* имеет значение меньше 0,0172. Если же в сочетании присутствует аллель *rs4680(COMT)*G*, величина *p* имеет значение в диапазоне от 0,0136 до 0,0016. Наиболее значимым оказалось сочетание *rs4680(COMT)*H + (TCAT)nTH*8 + rs6311(HTR2A)*A + rs6296(HTR1B)*G* (*p*=0,0083; OR=9,57; 95%CI_{OR}=2,23-41,12). Единственным протективным сочетанием оказывается триаллельное сочетание *rs4532(DRD1)*T + rs4680(COMT)*A + rs1800532(TPH1)*T* (*p*=0,0042; OR=0,42; 95%CI_{OR}=0,28-0,61).

В группе башкир найдены более 30 аллельных сочетаний, поэтому ввиду их немногочисленности полученные результаты вызывают сомнения, поэтому мы в нашей работе их не приводим.

Таким образом, анализ с помощью алгоритма APSampler показал, что полиморфные варианты каждого гена в составе сочетаний с другими

аллелями/генотипами ассоциированы с развитием БП. При этом, если при сравнении распределений частот генотипов и аллелей по отдельным полиморфным маркерам статистически значимые результаты в группе русских были получены лишь для полиморфного маркера гена *DRD4*, а в группе татар – для генов *COMT*, *STin2* и *TPH1*, то в составе выявленных сочетаний в том или ином виде были представлены почти все исследованные нами полиморфные маркеры.

Таким образом, можно сделать вывод, что отдельные полиморфные варианты генов нейромедиаторной системы вносят определенный вклад в генетическую предрасположенность к болезни Паркинсона, оказывают влияние на возраст манифестации и течение заболевания. В силу многофакторности БП, существования различных ген-генных и ген-средовых взаимодействий, популяционной неоднородности по частотам аллелей и других региональных факторов, могут наблюдаться популяционные различия и по данным ассоциативных исследований заболевания с теми или иными генетическими маркерами. В результате проведенного исследования выявлено, что основной вклад в генетическую предрасположенность к развитию болезни Паркинсона и определенных его клинико-нейропсихологических характеристик вносят полиморфные варианты генов, затрагивающих основные ступени метаболизма моноаминов (дофамина и серотонина), – генов катехол-орто-метилтрансферазы, моноаминооксидазы типа В, тирозингидроксилазы и триптофангидроксилазы. Вероятно, относительно небольшое влияние полиморфных вариантов генов рецепторов моноаминов на предрасположенность к БП объясняется их большой распространенностью в ЦНС и относительной функциональной взаимозаменяемостью друг друга.

ВЫВОДЫ

1. Предикторами развития тяжелых когнитивных расстройств стали более поздняя стадия заболевания и клинически выраженная депрессия. Основными факторами, влияющими на развитие инсомнии, являются большая длительность и степень тяжести заболевания, степень двигательных нарушений, а также большой когнитивный дефицит и тревожно-депрессивные расстройства.
2. Клиническими предикторами развития депрессии и тревожности являются женский пол, поздняя стадия заболевания и низкий уровень повседневной активности, а также высокая степень двигательных нарушений. У мужчин одним из важных предрасполагающих факторов раннего развития депрессии также является ранняя манифестация.
3. Выявлена зависимость развития определенных нейропсихологических нарушений при БП от этнической принадлежности: у русских пациентов отмечаются более тяжелые депрессивные нарушения, у татар - более высокие показатели личностной тревожности; этнических различий по частоте когнитивных расстройств нами не установлено.
4. Согласно данным мета-анализа, для населения Республики Башкортостан ассоциации с клиническими особенностями БП и развитием заболевания в целом установлены с полиморфными локусами: *rs4680* гена *COMT* (аллель *rs4680*G* является маркером риска развития БП в целом, а также ригидно-дрожательной и акинетико-ригидно-дрожательной форм в возрасте от 45 до 60 лет); *rs6272* гена *DRD2* (аллель *rs6275*G* является генетическим маркером риска развития БП с ранней манифестацией); *rs6318* гена *HTR2C* у женщин (аллель *rs6318*G* - маркер риска развития акинетико-ригидно-дрожательной формы БП).

5. В отдельных этнических группах генетическими маркерами риска развития БП являются: у башкир - аллели *rs6280*C* гена *DRD3* и *rs1799836*T* гена *MAO-B* (у мужчин); у русских – аллель *DRD4*4R* (локуса *VNTR 48 bp* гена *DRD4*); у татар – аллель *rs4680*G* и генотип *rs4680*G/G* гена *COMT*; аллель *STin2*12* гена *5-HTT*, аллель *rs1800532*G* и генотип *rs1800532*G/G* гена *TPH1*.
6. Выявлено модифицирующее влияние полиморфных вариантов исследованных генов на развитие: тревожности (генотип *rs6275*A/A* гена *DRD2*); депрессии, особенно ее соматических проявлений (генотип *rs6280*T/T* гена *DRD3*); депрессии с определенными клиническими характеристиками: пессимизмом, слезливостью и раздражительностью, а также суицидальными идеями (аллели *TH*6* и *TH*7* полиморфного варианта *(TCAT)n-повторов* гена *TH*, $p=0,034$); деменции (генотип *rs4680*G/G* гена *COMT*).
7. В группе татар найдено 13 двух-четырех аллельных сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП, наиболее значимым из которых является сочетание *rs4680(COMT)*G + (TCAT)nTH*8 + rs6311(HTR2A)*A + rs6296(HTR1B)*G* ($p=0,0083$; OR=9,57). Протективным в отношении развития БП является сочетание *rs4532(DRD1)*T + rs4680(COMT)*A + rs1800532(TPH1)*T* ($p=0,0042$; OR=0,42). В группе русских обнаружено 19 сочетаний, ассоциированных с повышенным риском развития БП: наиболее значимыми из них являются *rs4680(COMT)*G + STin2(5-HTT)*12 + VNTR48(DRD4)*4R + 5-HTTLPR*S* ($p=0,0403$; OR=6,38) и *STin2(5-HTT)*12 + rs1800532(TPH1)*G + (TCAT)nTH*8* ($p=0,042$; OR=6,61).
8. Разработанное мобильное приложение «Паркинсон» подходит для контроля ежедневного самочувствия пациента с БП, учета выраженности тревожно-депрессивных проявлений и расстройств сна, дистанционной

коррекции дофаминергической терапии, а также повышает уровень следования пациентами рекомендациям врача.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При наблюдении пациентов с БП, наряду с общепринятым исследованием неврологического статуса, необходимо также проводить регулярное обследование на наличие нейропсихологических нарушений, в первую очередь, когнитивных расстройств (по шкале MMSE) и депрессии (по шкале депрессии Бека или другим).

Всем пациентам с БП целесообразно проведение генетического тестирования на наличие этноспецифических маркеров риска развития нейропсихологических нарушений. При выявлении маркеров генетического риска представляется целесообразным пациентам с БП раннее назначение антидепрессантов и/или антихолинэстеразных препаратов.

У здоровых лиц, имеющих близких родственников с БП, возможно проведение генотипирования по ДНК-локусам, подтвердившим свое влияние на развитие заболевания в соответствующей этнической группе. При выявлении маркеров генетического риска представляется целесообразным более тщательное и регулярное обследование у невролога (паркинсонолога) с целью раннего выявления БП.

Для оптимизации ведения пациентов с БП полезно использовать разработанное нами мобильное приложение «Паркинсон» с целью контроля ежедневного самочувствия пациента, учета выраженности тревожно-депрессивных проявлений и расстройств сна, дистанционной коррекции дофаминергической терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДР – агонисты дофаминовых рецепторов

БП – болезнь Паркинсона

ДДС - дофаминовый дизрегуляционный синдром

ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство

ПАВ – психоактивные вещества

ПДРФ – полиморфизм длины рестрикционных фрагментов

п.о. – пара оснований

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

РБ – Республика Башкортостан

СДВГ – синдром гиперактивности и дефицита внимания

СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТЦА - трициклические антидепрессанты

ЦНС – центральная нервная система

5-НТ – серотонин

5-НТТ – транспортер серотонина

COMT – катехол-орто-метилтрансфераза

DRD1-DRD4 - рецепторы D1, D2, D3 и D4 дофамина

HTR1B, HTR2A и HTR2C – рецепторы 1B, 2A и 2C серотонина

MAO – моноаминооксидаза

MMSE - Mini-mental scale examination

ТН – тирозингидроксилаза

ТРН - триптофангидроксилаза

UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

UTR – нетранслируемый регион гена

VNTR – варьирующее число tandemных повторов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемьев, Д.В. Нарушения высших психических функций при болезни Паркинсона / Д.В. Артемьев, Ж.М. Глозман // Достижения в нейрогериатрии / под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. – М., 1995. – Вып. 1. – С. 46-58.
2. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2С (HTR2C) с депрессивными расстройствами / Л.А. Левчук, И.С. Лосенков, Н.М. Вялова [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 1-2. - С. 299-303.
3. Багыева, Г.Х. Клинико-генетический и биохимический анализ болезни Паркинсона: Механизмы предрасположенности, экспериментальные модели, подходы к терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13 : 03.00.04 / Багыева Гульбахар Ходжаевна. – М., 2009. - 48 с.
4. Байтимеров, А.Р. Эпидемиологическое и клинико-генетическое изучение болезни Паркинсона в Республике Башкортостан: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 : 03.00.15 / Байтимеров Азамат Рамзович. - Уфа, 2007. – 22 с.
5. Болезнь Паркинсона : (Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Г.Н. Крыжановский, И.Н. Карабань, С.В. Магаева [и др.]. — М.: Медицина, 2002. — 335 с.
6. Василенко, А.Ф. Клинические подтипы болезни Паркинсона : моторно-немоторные сопоставления : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.11 / Василенко Андрей Федорович. - Пермь, 2015. - 46 с.
7. Вейн, А.М. Нарушение сна и бодрствования / А.М. Вейн, Я.И. Левин // Болезни нервной системы. – М.: Медицина, 2001. – С. 391-413.
8. Веревкина, И.А. Нейропсихологические расстройства на ранней стадии болезни Паркинсона : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Веревкина Ирина Александровна. – М., 2013. - 28 с.

9. Возрастные особенности нейропсихологических расстройств при болезни паркинсона / Ж.М. Глозман, Д.В. Артемьев, И.В. Дамулин, М.С. Ковязина // Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. - 1994. - № 3. - С. 25.
10. Гайсина, Д.А. Генетические факторы риска суицидального поведения / Д.А. Гайсина, З.Л. Халилова, Э.К. Хуснутдинова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2008. - Т. 108, № 1. - С. 87-91.
11. Гареева, А.Э. Анализ ассоциаций NCOL И TAQ 1A полиморфизма гена D2 рецептора дофамина с опийной наркоманией / А.Э. Гареева, Е.Б. Юрьев, Э.К. Хуснутдинова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2004. - Т. 104, № 4. - С. 46.
12. Гилязова, И.Р. Молекулярно-генетическое изучение болезни Паркинсона в Башкортостане : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.15 / Гилязова Ирина Ришатовна. - Уфа, 2004. - 24 с.
13. Глозман, Ж.М. Исследование уровня притязаний у больных с афазией / Ж.М. Глозман, Н.Г. Калита // Дефектология. - 1983. - № 1. - С. 3.
14. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение) / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев, Г.М. Дюкова. – М.: Издательство: «Медицинское информационное агентство», 2007.
15. Исследование ассоциации полиморфных вариантов ряда генов метаболизма дофамина с идиопатической болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан / И.Р. Гилязова, И.М. Хидиятова, В.Л. Ахметова [и др.] // Медицинская генетика. - 2008. - Т. 7, № 1. - С. 39-49.
16. Казанцева, А.В. Молекулярно-генетические основы черт темперамента и личности : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.15 / Казанцева Анастасия Валерьевна. - Уфа, 2008. – 23 с.
17. Кулуа, Т. Ночные симптомы болезни Паркинсона / Т. Кулуа // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей. – М., 2008. – С. 100—103.

18. Левин, О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова. - М., 2012. – 384 с.
19. Левин, О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова. - М., 2014. – 384 с.
20. Левин, О.С. Болезнь Паркинсона как нейропсихиатрическое заболевание / О.С. Левин // Болезнь Паркинсона и расстройства движения: руководство для врачей по материалам II Нац. конгресса. - М., 2011. - С. 99—104.
21. Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона / О.С. Левин, Л.А. Батукаева, И.Г. Смоленцева // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2008. - № 6. – С. 85-91.
22. Левин, О.С. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция / О.С. Левин // Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению. – М.: Медпресс-информ, 2002. – С. 125—151.
23. Нодель, М.Р. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона / М.Р. Нодель, И.М. Русакова, Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2010. - № 2. – С. 19-25.
24. Нодель, М.Р. Нарушения сна при болезни Паркинсона / М.Р. Нодель // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей. – М., 2008. – С. 277—278.
25. Структура когнитивных нарушений при разных стадиях болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, А.В. Шатова, О.С. Сологуб // Вестник Российской Военно–медицинской академии. – 2007. — № 3. – С. 21-29.
26. Технология ДНК-биочипов в анализе генетических маркеров болезни Паркинсона / М.И. Шадрина, Е.В. Филатова, Т. Никопенсиус [и др.] // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) / под ред. проф. С.Н. Иллариошкина, проф. О.С. Левина. – М., 2011. - С. 14-19.

27. Фасхутдинова, Г.Г. Молекулярно-генетическое изучение зависимости от психоактивных веществ : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.02.07 / Фасхутдинова Гульназ Габдулахатовна.- Уфа, 2010. – 22 с.
28. Шатова, А.В. Нарушение когнитивных функций при болезни Паркинсона : автореф. дис. ... канд. психол. наук : 19.00.02 / Шатова Александра Владимировна. – СПб., 2008. - 22 с.
29. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, В.И. Могильная, А.Ю. Емелин // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 12. – С. 21-29.
30. Яблонская, А.Ю. Влияние вегетативных расстройств на качество жизни больных болезнью Паркинсона : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Яблонская Анна Юрьевна. – М., 2011. - 24 с.
31. Яблонская, А.Ю. Влияние сульфата амантадина на когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона / А.Ю. Яблонская, Н.Ф. Федорова, М.Э. Бельгушева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 7. – С. 24- 30.
32. 5' UTR polymorphism of dopamine receptor D1 (DRD1) associated with severity and temperament of alcoholism / D.J. Kim, B.L. Park, S. Yoon [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2007. – Vol. 357, № 4. – P. 1135-41.
33. 5-HT1B receptor knock-out mice exhibit increased exploratory activity and enhanced spatial memory performance in the Morris water maze / G. Malleret, R. Hen, J.L. Guillou [et al.] // J. Neurosci. – 1999. – Vol. 19, № 14. – P. 6157-68.
34. A clinicopathological study of 100 cases of Parkinson's disease / A.J. Hughes, S.E. Daniel, S. Blankson, A.J. Lees // Arch. Neurol. – 1992. – Vol. 50. – P. 140–148.
35. A common haplotype of DRD3 affected by recent positive selection is associated with protection from schizophrenia / J. Costas, N. Carrera, E. Domínguez [et al.] // Hum. Genet. – 2009. – Vol. 124, № 6. – P. 607-13.

36. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy / K.J. Brookes, J. Mill, C. Guindalini [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 63. – P. 74–81.
37. A comprehensive model of health-related quality of life in Parkinson's disease / M. Visser, S.M. van Rooden, D. Verbaan [et al.] // *J. Neurol.* – 2008. – Vol. 255, № 10. – P. 1580-7.
38. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression / M. Menza, R.D. Dobkin, H. Marin [et al.] // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72, № 10. – P. 886-92.
39. A dimensional impulsive-aggressive phenotype is associated with the A218C polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene: a pilot study in well-characterized impulsive inpatients / L. Staner, G. Uyanik, H. Correa [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – Vol. 114. – P. 553–557.
40. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor / F. Jeanneteau, B. Funalot, J. Jankovic [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2006. – Vol. 103, № 28. – P. 10753-8.
41. A haplotype of the DRD1 gene is associated with alcohol dependence / P. Batel, H. Houchi, M. Daoust [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2008. – Vol. 32, № 4. – P. 567-72.
42. A human D1 dopamine receptor gene is located on chromosome 5 at q35.1 and identifies an EcoRI RFLP / D.K. Grandy, Q.Y. Zhou, L. Allen [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 1990. – Vol. 47, № 5. – P. 828-34.
43. A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia / J. Williams, G. Spurlock, P. Holmans [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 1998. – № 3. – P. 141–149.
44. A mitochondrial etiology of neurodegenerative diseases: evidence from Parkinson's disease / E. Khusnutdinova, I. Gilyazova, E. Ruiz-Pesini [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2008. – № 1147. – P. 1-20.

45. A proposal for a comprehensive grading of Parkinson's disease severity combining motor and non-motor assessments: meeting an unmet need / K. Ray Chaudhuri, J.M. Rojo, A.H.V. Schapira [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – № 8. – P. e57221.
46. A serine to glycine substitution at position 9 in the extracellular N-terminal part of the dopamine D3 receptor protein: no role in the genetic predisposition to bipolar affective disorder / M. Rietschel, M.M. Nöthen, L. Lannfelt [et al.] // Psychiatr. Res. – 1993. – Vol. 46, № 3. – P. 253-9.
47. A single human gene encoding multiple tyrosine hydroxylases with different predicted functional characteristics / B. Grima, A. Lamouroux, C. Boni [et al.] // Nature. – 1987. – Vol. 326, № 6114. – P. 707–711.
48. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Serotonergic Gene Polymorphisms and Obstructive Sleep Apnea Syndrome / H. Xu, J. Guan, H. Yi [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e86460.
49. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease / J.S. Reijnders, U. Ehrt, W.E. Weber [et al.] // Mov. Disord. – 2008. – Vol. 23, № 2. – P. 183–189.
50. A tetranucleotide polymorphic microsatellite, located in the first intron of the tyrosine hydroxylase gene, acts as a transcription regulatory element in vitro / R. Meloni, V. Albanese, P. Ravassard [et al.] // Hum. Molec. Genet. – 1998. – № 7. – P. 423-428.
51. A validation study of depressive syndromes in Parkinson's disease / S.E. Starkstein, M. Merello, R. Jorge [et al.] // Mov. Disord. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 538–546.
52. Abramson, J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential / J.H. Abramson // Epidemiol. Perspect. Innov. – 2011. – № 8. – P. 1.

53. Absence of dopamine D4 receptors results in enhanced reactivity to unconditioned, but not conditioned, fear / T.L. Falzone, D.M. Gelman, J.I. Young [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 15, № 1. – P. 158-64.
54. Adell, A. The role of 5-HT1B receptors in the regulation of serotonin cell firing and release in the rat brain / A. Adell, P. Celada, F. Artigas // *J. Neurochem.* – 2001. – Vol. 79, № 1. – P. 172-82.
55. Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extrastriatal D2 receptors: a PET study in schizophrenia / R. Mizrahi, P. Rusjan, O. Agid [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164, № 4. – P. 630-7.
56. Allain, H. Depression in Parkinson's disease : Must be properly diagnosed and treated to avoid serious morbidity / H. Allain, S. Schuck, N. Mauduit // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320, № 7245. – P. 1287–1288.
57. Allelic association between the DRD2 TaqI A polymorphism and Parkinson's disease / L. Grevle, C. Güzey, H. Hadidi [et al.] // *Mov. Disord.* – 2000. – Vol. 15, № 6. – P. 1070-4.
58. Allelic variation of a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and depression in Parkinson's disease / D.J. Burn, W. Tiangyou, L.M. Allcock [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 139-41.
59. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression / A. Heils, A. Teufel, S. Petri [et al.] // *J. Neurochem.* – 1996. – Vol. 66, № 6. – P. 2621-4.
60. Alternative splicing directs the expression of two D2 dopamine receptor isoforms / B. Giros, P. Sokoloff, M.P. Martres [et al.] // *Nature.* – 1989. – Vol. 342, № 6252. – P. 923-6.
61. Alu-insertion yb8nbc36 in the *knj6* gene is a risk factor for parkinson's disease / I. Gilyazova, I. Khidiyatova, V. Akhmetova [et al.] // *Balkan J. Med. Genetics.* - 2006. - Vol. 9, № 1-2. - P. 43-47.

62. An allelic association study of monoamine oxidase B in Parkinson's disease / S.L. Ho, A.L. Kapadi, D.B. Ramsden, A.C. Williams // *Ann. Neurol.* – 1995. – Vol. 37, № 3. – P. 403–5.
63. An association between a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene and aggression in schizophrenia and schizoaffective disorder / K.A. Nolan, J. Volavka, H.M. Lachman, T. Saito // *Psychiatr. Genet.* – 2000. – Vol. 10, № 3. – P. 109–115.
64. An association of the polymorphic repeat of tetranucleotide (TCAT) in the first intron of the human tyrosine hydroxylase gene with schizophrenia in a Japanese sample / A. Kurumaji, T. Kuroda, K. Yamada [et al.] // *J. Neural Transm. (Vienna)*. – 2001. – Vol. 108, № 4. – P. 489-95.
65. Analysis of COMT gene (Val 158 Met polymorphism) in the clinical response to SSRIs in depressive patients of European origin / B. Arias, A. Serretti, C. Lorenzi [et al.] // *J. Affect Disord.* – 2006. – Vol. 90. – P. 251–6.
66. Analysis of LRRK 2 G 2019 S and I 2020 T mutations in Parkinson's disease / M. Bialecka, S. Hui, G. Klodowska-Duda [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2005. – Vol. 390, № 1. – P. 1-3.
67. Anguelova, M. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior / M. Anguelova, C. Benkelfat, G. Turecki // *Mol. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 8, № 7. – P. 646-53.
68. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's Disease: a case-control study / M. Shiba, J.H. Bower, D.M. Maraganore [et al.] // *Mov. Disord.* – 2000. – Vol. 15. – P. 669–677.
69. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors / N.N.W. Dissanayaka, A. Sellbach, S. Matheson [et al.] // *Mov. Disord.* – 2010. – Vol. 25. – P. 838–845.
70. Apathy and depression in Parkinson disease / M. Oguru, H. Tachibana, K. Toda [et al.] // *J. Geriatr. Psychiatr. Neurol.* – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 35–41.

71. Apolipoprotein E (APOE), PARKIN and catechol-O-methyltransferase (COMT) genes and susceptibility to sporadic Parkinson's disease in Finland / J. Eerola, J. Launes, O. Hellström, P.J. Tienari // *Neurosci. Lett.* – 2002. – Vol. 330, № 3. – P. 296-8.
72. Association analysis of polymorphisms in the upstream region of the human dopamine D4 receptor gene (DRD4) with schizophrenia and personality traits / H. Mitsuyasu, N. Hirata, Y. Sakai [et al.] // *J. Hum. Genet.* - 2001. – Vol. 46. – P. 26–31.
73. Association analysis of the DRD4 and COMT genes in methamphetamine abuse / T. Li, C.K. Chen, X. Hu [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2004. – Vol. 129B, № 1. – P. 120–124.
74. Association and synergistic interaction between promoter variants of the DRD4 gene in Japanese schizophrenics / M. Nakajima, E. Hattori, K. Yamada [et al.] // *J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 52, № 1. – P. 86-91.
75. Association between 5HT2A receptor gene promoter region polymorphism and eating disorders in Japanese patients / N. Nishiguchi, S. Matsushita, K. Suzuki [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 50, № 2. – P. 123-8.
76. Association between 5-HT2A receptor polymorphisms and risk of obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhao, L. Tao, P. Nie [et al.] // *Gene.* – 2013. – Vol. 530, № 2. – P. 287-94.
77. Association between allelic variation of serotonin transporter function and neuroticism in anxious cluster C personality disorders / C.P. Jacob, A. Strobel, K. Hohenberger [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. - Vol. 161, № 3. – P. 569-72.
78. Association between ANKK1 (rs1800497) polymorphism of DRD2 gene and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis / Y.Q. Pan, L. Qiao, X.D. Xue, J.H. Fu // *Neurosci. Lett.* – 2015. – № 590. – P. 101-5.
79. Association between dopaminergic polymorphisms and borderline personality traits among at-risk young adults and psychiatric inpatients / Z. Nemoda, K. Lyons-Ruth, A. Szekely [et al.] // *Behav. Brain Funct.* – 2010. – № 6. – P. 4.

80. Association between DRD2 (rs1799732 and rs1801028) and ANKK1 (rs1800497) polymorphisms and schizophrenia: a meta-analysis / J. Yao, Y.Q. Pan, M. Ding [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2015. – Vol. 168B, № 1. – P. 1-13.
81. Association between DRD2/ANKK1 TaqIA polymorphism and common illicit drug dependence: evidence from a meta-analysis / X.D. Deng, H. Jiang, Y. Ma [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2015. – Vol. 76, № 1. – P. 42-51.
82. Association between DRD2/ANKK1 TaqIA Polymorphism and Susceptibility with Tourette Syndrome: A Meta-Analysis / A. Yuan, L. Su, S. Yu [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0131060.
83. Association between early-onset alcoholism and the dopamine D2 receptor gene / Y. Kono, H. Yoneda, T. Sakai [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 1997. – Vol. 74, № 2. – P. 179-82.
84. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior / T. Hallikainen, T. Saito, H.M. Lachman [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 4, № 4. – P. 385-8.
85. Association between the 120-bp duplication of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder: genetic and molecular analyses / E. Kereszturi, O. Kiraly, Z. Csapo [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2007. – Vol. 144B, № 2. – P. 231-236.
86. Association between the 5HT1B receptor gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD / J.W. Smoller, J. Biederman, L. Arbeitman [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 59, № 5. – P. 460-7.
87. Association between the A-1438G polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene and nonimpulsive suicide attempts / P.A. Saiz, M.P. Garcia-Portilla, B. Paredes [et al.] // *Psychiatr. Genet.* – 2008. – Vol. 18, № 5. – P. 213–218.
88. Association between the STin2 VNTR polymorphism and smoking behavior in oral cancer patients and healthy individuals / K. Alves de Lima, R. Guembarovski, J. Oda [et al.] // *Clin. Exp. Med.* – 2012. – Vol. 12. – P. 13–19.

89. Association between the TPH1 A218C polymorphism and antidepressant response: evidence from an updated ethnicity, antidepressant-specific, and ethnicity-antidepressant interaction meta-analysis / X. Zhao, Y. Huang, D. Li [et al.] // *Psychiatr. Genet.* – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. 1-8.
90. Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese Han population / J. Li, Y. Wang, R. Zhou [et al.] // *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiat. Genet.)* – 2006. – Vol. 141B. – P. 126-129.
91. Association of a duplicated repeat polymorphism in the 5'-untranslated region of the DRD4 gene with novelty seeking / G. Rogers, P. Joyce, R. Mulder [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2004. – Vol. 126B, № 1. – P. 95-98.
92. Association of A/G polymorphism in intron 13 of the monoamine oxidase B gene with schizophrenia in a Spanish population / P. Gasso, M. Bernardo, S. Mas [et al.] // *Neuropsychobiology.* – 2008. – Vol. 58. – P. 65–70.
93. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region / K.P. Lesch, D. Bengel, A. Heils [et al.] // *Science.* – 1996. – Vol. 274, № 5292. – P. 1527-31.
94. Association of DRD2 and DRD3 Polymorphisms with Parkinson's Disease in a Multiethnic Consortium / V. McGuire, S.K. Van Den Eeden, C.M. Tanner [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 307, № 1-2. – P. 22–29.
95. Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease / J.Y. Lee, E.K. Lee, S.S. Park [et al.] // *Mov. Disord.* – 2009. – Vol. 24, № 12. – P. 1803-10.
96. Association of long variants of the dopamine D4 receptor exon 3 repeat polymorphism with Parkinson's disease / M.H. Ricketts, R.M. Hamer, P. Manowitz [et al.] // *Clin. Genet.* – 1998. – Vol. 54, № 1. – P. 33-8.

97. Association of serotonin 2A receptor and lack of association of CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in a Turkish population / O. Boke, S. Gunes, N. Kara [et al.] // *DNA Cell Biol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 527-531.
98. Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: meta-analysis and new data / M.R. Munafo, B. Yalcin, S.A. Willis-Owen, J. Flint // *Biol. Psychiatry.* - 2008. - Vol. 63, № 2. P. 197–206.
99. Association study of dopamine receptor gene polymorphisms with drug-induced hallucinations in patients with idiopathic Parkinson's disease / A.J. Makoff, J.M. Graham, M.J. Arranz [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 2000. – Vol. 10, № 1. – P. 43-8.
100. Association study of monoamine oxidase A/B genes and schizophrenia in Han Chinese / Y.L. Wei, C.X. Li, S.B. Li [et al.] // *Behav. Brain Funct.* – 2011. – Vol. 7. – P. 42.
101. Association study of structural mutations of the tyrosine hydroxylase gene with schizophrenia and Parkinson's disease / H. Kunugi, Y. Kawada, M. Hattori [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 1998. – Vol. 81, № 2. – P. 131-3.
102. Attentional control in Parkinson's disease is dependent on COMT val 158 met genotype / C.H. Williams-Gray, A. Hampshire, R.A. Barker, A.M. Owen // *Brain.* – 2008. – Vol. 131, № Pt. 2. – P. 397-408.
103. Bakker, P.R. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions / P.R. Bakker, P.N. van Harten, J. van Os // *Mol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 13. – P. 544-556.
104. Barnes, N.M. A review of central 5-HT receptors and their function / N.M. Barnes, T. Sharp // *Neuropharmacology.* – 1999. – Vol. 38, № 8. – P. 1083-152.
105. Barr, W.B. Methodologic Issues in Neuropsychological Testing / W.B. Barr // *J. Athl. Train.* – 2001. – Vol. 36, № 3. – P. 297-302.

106. Behaviour of motor disabilities and appearance of visual hallucinations in patients with Parkinson's disease in a virtual environment / G. Albani, G. Riva, D. Bulla [et al.] // *Stud Health Technol. Inform.* – 2009. – Vol. 144. – P. 204-7.
107. Bellivier, F. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis / F. Bellivier, P. Chaste, A. Malafosse // *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiat. Genet.)*. – 2004. – Vol. 124B. – P. 87-91.
108. Bhaduri, N. Lack of significant association between -1021C-->T polymorphism in the dopamine beta hydroxylase gene and attention deficit hyperactivity disorder / N. Bhaduri, K. Mukhopadhyay // *Neurosci. Lett.* – 2006. – Vol. 402, № 1-2. – P. 12-6.
109. Borgundvaag, B. Dopamine inhibition of anterior pituitary adenylate cyclase is mediated through the high-affinity state of the D2 receptor / B. Borgundvaag, S.R. George // *Life Sci.* – 1985. – Vol. 37, № 4. – P. 379-86.
110. Bortolato, M. Behavioral outcomes of monoamine oxidase deficiency: preclinical and clinical evidence / M. Bortolato, J.C. Shih // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2011. – Vol. 100. – P. 13-42.
111. Bouwknecht, J.A. Male and female 5-HT(1B) receptor knockout mice have higher body weights than wildtypes / J.A. Bouwknecht // *Physiol. Behav.* – 2001. – Vol. 74, № 4-5. – P. 507-16.
112. Brain region-specific alterations of 5-HT2A and 5-HT2C receptors in serotonin transporter knockout mice / Q. Li, C.H. Wichems, L. Ma [et al.] // *J. Neurochem.* – 2003. – Vol. 84, № 6. – P. 1256-65.
113. Brain stem pathology in Parkinson's disease: an evaluation of the Braak staging model / A.E. Kingsbury, R. Bandopadhyay, L. Silveira-Moriyama [et al.] // *Mov. Disord.* – 2010. – Vol. 25, № 15. – P. 2508-15.
114. Bray, E.A. Genes commonly regulated by water-deficit stress in *Arabidopsis thaliana* / E.A. Bray // *J. Exp. Bot.* – 2004. – Vol. 55, № 407. – P. 2331-41.
115. Caap-Ahlgren, M. Insomnia and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. Relationship to health-related quality of life. An interview

study of patients living at home / M. Caap-Ahlgren, O. Dehlin // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2001. – Vol. 32, № 1. – P. 23-33.

116. Candidate Gene-Based Association Study of Antipsychotic-Induced Movement Disorders in Long-Stay Psychiatric Patients: A Prospective Study / P.R. Bakker, E. Bakker, N. Amin [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. e36561.

117. Candidate genes in panic disorder: meta-analyses of 23 common variants in major anxiogenic pathways / A.S. Howe, H.N. Buttenschøn, A. Bani-Fatemi [et al.] // Mol. Psychiatry. – 2016. – Vol. 21, № 5. – P. 665-79.

118. Cao, J. Associations of the 5-hydroxytryptamine (Serotonin) Receptor 1B Gene (HTR1B) with Alcohol, Cocaine, and Heroin Abuse / J. Cao, E. LaRocque, D. Li // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. – 2013. – № 2. – P. 169–176.

119. Case-control study of dopamine transporter-1, monoamine oxidase-B, and catechol-O-methyl transferase polymorphisms in Parkinson's disease / J.L. Goudreau, D.M. Maraganore, M.J. Farrer [et al.] // Mov. Disord. – 2002. – Vol. 17, № 6. – P. 1305-11.

120. Catechol-O-methyltransferase genotype and susceptibility to Parkinson's disease in Japan. Short communication / A. Yoritaka, N. Hattori, H. Yoshino Y. Mizuno // J. Neural Transm. (Vienna). – 1997. – Vol. 104, № 11-12. – P. 1313-7.

121. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior / J.A. Gogos, M. Morgan, V. Luine [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 1998. – Vol. 95, № 17. – P. 9991-6.

122. Cellular localization and expression of the serotonin transporter in mouse brain / D. Bengel, O. Jöhren, A.M. Andrews [et al.] // Brain Res. – 1997. – Vol. 778, № 2. – P. 338-45.

123. Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia / R.F. Peppard, W.R. Martin, G.D. Carr [et al.] // Arch. Neurol. – 1992. – Vol. 49, № 12. – P. 1262-8.

124. Chen, H. Chimeric dopamine D2/angiotensin AT1 receptors: role of the length of third intracellular loop of D2 receptors in conferring specificity of receptor binding and G-protein coupling / H. Chen, Y.Y. Zhang, Q.D. Han // *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* – 1997. – Vol. 18, № 3. – P. 209-13.
125. Chen, J.J. Depression in Parkinson's disease: identification and management / J.J. Chen, L. Marsh // *Pharmacotherapy.* – 2013. – Vol. 33, № 9. – P. 972-83.
126. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease / M. Rolinski, C. Fox, I. Maidment, R. McShane // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – № 3. - CD006504.
127. Civelli, O. Molecular diversity of the dopamine receptors / O. Civelli, J.R. Bunzow, D.K. Grandy // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1993. – Vol. 33. – P. 281-307.
128. Clinical availability of biological markers for diagnosis of schizophrenia: reactivity of frontal lobe function assessed with near-infrared spectroscopy / M. Fukuda, T. Uehara, I. Ida, M. Mikuni // *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* – 2006. – Vol. 108, № 6. – P. 646-53.
129. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson disease / M. Emre, D. Aarsland, R. Brown [et al.] // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1689—1707.
130. Clinical subtypes of Parkinson's disease / S.M. van Rooden, F. Colas, P. Martínez-Martín [et al.] // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 51-8.
131. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease / V. Isella, P. Melzi, M. Grimaldi [et al.] // *Mov. Disord.* – 2002. – Vol. 17. – P. 366–371.
132. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine / H.H. Van Tol, J.R. Bunzow, H.C. Guan [et al.] // *Nature.* – 1991. – Vol. 350, № 6319. – P. 610-4.

133. Cognitive impairments in advanced PD without dementia / J. Green, W.M. McDonald, J.L. Vitek [et al.] // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59, № 9. – P. 1320-4.
134. Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia / R. Biundo, L. Weis, S. Facchini [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 394-9.
135. Comella, C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview / C. Comella // *Mov. Dis.* – 2007. - Suppl. 17. – Vol. 22. – P. 367-73.
136. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease / L.M. Shulman, R.L. Taback, J. Bean [et al.] // *Mov. Disord.* – 2001. – Vol. 16. – P. 507–510.
137. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients / A.T. Beck, R.A. Steer, R. Ball, W.J. Ranieri // *Pers. Assess.* – 1996. – Vol. 67, № 3. – P. 588-97.
138. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / D. Devos, K. Dujardin, I. Poirot [et al.] // *Mov. Disord.* – 2008. – Vol. 23, № 6. – P. 850-7.
139. Complete coding sequence of human tryptophan hydroxylase / S. Boularand, M.C. Darmon, Y. Ganem [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 1990. – Vol. 18. – P. 4257.
140. Congdon, E. Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: implication for impulsivity / E. Congdon, K.P. Lesch, T. Canli // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatric Genet.* – 2008. – Vol. 147B. – P. 27–32.
141. Consortium IPDG, 2011
142. Converging evidence implicates the dopamine D3 receptor gene in vulnerability to schizophrenia / F. Zhang, H. Fan, Y. Xu [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2011. – Vol. 156B, № 5. – P. 613-9.

143. Conway, Ch.C. Daily stress reactivity and serotonin transporter gene (5-HTTLPR) variation: internalizing responses to everyday stress as a possible transdiagnostic phenotype / Ch.C. Conway, G.M. Slavich, C. Hammen // *Biol. Mood Anxiety Disord.* – 2014. - № 4. – P. 2.
144. Correlation of a set of gene variants, life events and personality features on adult ADHD severity / D.J. Muller, A. Chiesa, L. Mandelli [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2010. – Vol. 44. – P. 598–604.
145. Correlation of sleep disturbance and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease / E.J. Kim, J.H. Baek, D.J. Shin [et al.] // *J. Mov. Disord.* – 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 13-8.
146. Corticosterone responses in 5-HT1B receptor knockout mice to stress or 5-HT1A receptor activation are normal / J.A. Bouwknecht, J. van der Gugten, T.H. Hijzen [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2001. – Vol. 153, № 4. – P. 484-90.
147. Craddock, N. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology / N. Craddock, M.C. O'Donovan, M.J. Owen // *Schizophr. Bull.* – 2006. – Vol. 32. – P. 9–16.
148. Cummings, J.L. Depression in Parkinson's disease / J.L. Cummings // *Am. J. Psychiatry.* - 1992. - Vol. 149. - P. 443-454.
149. Cummings, J.L. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates / J.L. Cummings // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* – 1988. – Vol. 1, № 1. – P. 24-36.
150. D1 and D2 receptor antagonist injections in the prefrontal cortex selectively impair spatial learning in mice / A. Rinaldi, S. Mandillo, A. Oliverio, A. Mele // *Neuropsychopharmacology.* – 2007. – Vol. 32, № 2. – P. 309-19.
151. D1 dopamine receptor regulates alcohol-motivated behaviors in the bed nucleus of the stria terminalis in alcohol-preferring (P) rats / W.J. Eiler 2nd, R. Seyoum, K.L. Foster [et al.] // *Synapse.* – 2003. – Vol. 48, № 1. – P. 45-56.

152. D2 autoreceptors chronically enhance dopamine neuron pacemaker activity / J. Hahn, P.H. Kullmann, J.P. Horn, E.S. Levitan // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26, № 19. – P. 5240-7.
153. D2 dopamine receptor and GABA(A) receptor beta3 subunit genes and alcoholism / E.P. Noble, X. Zhang, T. Ritchie [et al.] // *Psychiatry Res.* – 1998. – Vol. 81, № 2. – P. 133-47.
154. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele / J. Thompson, N. Thomas, A. Singleton [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 1997. – Vol. 7, № 6. – P. 479-84.
155. Danna, C.L. Disruption of conditioned reward association by typical and atypical antipsychotics / C.L. Danna, G.I. Elmer // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2010. – Vol. 96, № 1. – P. 40-7.
156. de Lara, M. Mum, why do you keep on growing? Impacts of environmental variability on optimal growth and reproduction allocation strategies of annual plants / M. de Lara // *J. Math. Biol.* – 2006. – Vol. 52, № 5. – P. 633-66.
157. de Matos, L.P. Meta-analysis of dopamine receptor D1 rs4532 polymorphism and susceptibility to antipsychotic treatment response / L.P. de Matos, C.V. Santana, R.P. Souza // *Psychiatry Res.* – 2015. – Vol. 229, № 1-2. – P. 586-8.
158. Deng, H. Genetics of essential tremor / H. Deng, W. Le, J. Jankovic // *Brain.* – 2007. – Vol. 130, Pt. 6. – P. 1456-64.
159. Depression and disability in Parkinson's disease / S.A. Cole, J.L. Woodard, J.L. Juncos [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 1996. – № 8. – P. 20–25.
160. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease / S.E. Starkstein, G. Petracca, E. Chemerinski [et al.] // *Mov. Disord.* – 1998. – Vol. 13. – P. 29–33.
161. Depression in Parkinson's disease / S.E. Starkstein, T.J. Preziosi, P.L. Bolduc [et al.] // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1990. – Vol. 178. – P. 27–31.

162. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome / A. Rojo, M. Aguilar, M.T. Garolera [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2003. – Vol. 10, № 1. – P. 23-8.
163. Depression in Parkinson's disease: convergence from voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging in the limbic thalamus / E.F. Cardoso, F.M. Maia, F. Fregni [et al.] // *Neuroimage.* – 2009. – Vol. 47, № 2. – P. 467-72.
164. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations / A. Schrag, P. Barone, R.G. Brown [et al.] // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1077–1092.
165. Depressive and obsessive-compulsive symptoms in hyperserotonemic parents of children with autistic disorder / E.H. Cook Jr., D.A. Charak, J. Arida [et al.] // *Psychiatry Res.* – 1994. – Vol. 52, № 1. – P. 25-33.
166. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease / U. Ehrt, K. Bronnick, A.F. Leentjens [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 21, № 3. – P. 252–258.
167. Depressive symptoms in Parkinson's disease and in non-neurological medical illnesses / F.F. Assogna, S. Fagioli, L. Cravello [et al.] // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2013. - № 9. – P. 389–396.
168. Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects / T.S. Ehmann, R.J. Beninger, M.J. Gawel, R.J. Riopelle // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* – 1990. – № 3. – P. 3–9.
169. Dexter, D.T. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms / D.T. Dexter, P. Jenner // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 62. – P. 132–144.
170. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines / I. Litvan, J.G. Goldman, A.I. Tröster [et al.] // *Mov. Disord.* – 2012. – Vol. 27, № 3. – P. 349-56.

171. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force / B. Dubois, D. Burn, C. Goetz [et al.] // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol. 22, № 16. – P. 2314-24.
172. Dimensions of executive function in Parkinson's disease / D. Weintraub, P.J. Moberg, W.C. Culbertson [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2005. – Vol. 20, № 2-3. – P. 140-4.
173. Direct sequencing of the dopamine D2 receptor (DRD2) in schizophrenics reveals three polymorphisms but no structural change in the receptor / G. Sarkar, S. Kapelner, D.K. Grandy [et al.] // *Genomics.* – 1991. – Vol. 11, № 1. – P. 8-14.
174. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease / L. Kirsch-Darrow, H.F. Fernandez, M. Marsiske [et al.] // *Neurology.* – 2006. – Vol. 67. – P. 33–38.
175. DNA sequence polymorphisms in genes involved in the regulation of dopamine and serotonin metabolism in rhesus macaques / A. Trefilov, M. Krawczak, J. Berard, J. Schmidtke // *Electrophoresis.* – 1999. – Vol. 20, № 8. – P. 1771-7.
176. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study / B. Ravina, M. Putt, A. Siderowf [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 76. – P. 934–9.
177. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study / B. Dubois, E. Tolosa, R. Katzenschlager [et al.] // *Mov. Disord.* – 2012. – Vol. 27. – P. 1230–8.
178. Dopamine D2 receptor gene Ser311Cys variant and schizophrenia: association study and meta-analysis / E.G. Jönsson, A. Sillén, M. Vares [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2003. – Vol. 119B, № 1. – P. 28-34.
179. Dopamine D3 and D4 receptor gene polymorphisms and Parkinson's disease / S. Nanko, M. Hattori, A. Ueki, K. Ikeda // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342, № 8865. – P. 250.

180. Dopamine D3 receptor Ser9Gly and catechol-o-methyltransferase Val158Met polymorphisms and acute pain in sickle cell disease / E. Jhun, Y. He, Y. Yao [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2014. – Vol. 119, № 5. – P. 1201-7.
181. Dopamine D4 receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli / S.C. Dulawa, D.K. Grandy, M.J. Low [et al.] // *J. Neurosci.* – 1999. – Vol. 19, № 21. – P. 9550-9556.
182. Dopamine receptor D1 gene -48A/G polymorphism is associated with bipolar illness but not with schizophrenia in a Polish population / M. Dmitrzak-Weglarczyk, J.K. Rybakowski, A. Słopien [et al.] // *Neuropsychobiology.* – 2006. – Vol. 53, № 1. – P. 46-50.
183. Dopamine receptor D3 expressed on CD4+ T cells favors neurodegeneration of dopaminergic neurons during Parkinson's disease / H. González, F. Contreras, C. Prado [et al.] // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 190, № 10. – P. 5048-56.
184. Dopamine receptors: from structure to function / C. Missale, S.R. Nash, S.W. Robinson [et al.] // *Physiol. Rev.* – 1998. – Vol. 78, № 1. – P. 189-225.
185. Doxepin and cognitive behavioural therapy for insomnia in patients with Parkinson's disease -- a randomized study / S.R. Romanets, L. Creti, C. Fichten [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2013. – Vol. 19, № 7. – P. 670-5.
186. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients / S. Zainal Abidin, E.L. Tan, S.C. [et al.] // *BMC Neurol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 59.
187. DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism (rs1800497) has opposing effects on D2/3receptor binding in healthy controls and patients with major depressive disorder / J. Savitz, C.A. Hodgkinson, Ch. Martin-Soelch [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 16, № 9. – P. 2095–2101.
188. DRD3, but Not BDNF, Genotype Affects Treatment Response to Paroxetine in Major Depressive Disorder: A Preliminary Study / S. Tsuchimine, N. Yasui-

Furukori, T. Nakagami [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 724–726.

189. DRD3, but not COMT or DRD2, genotype affects executive functions in healthy and first-episode psychosis adolescents / I. Bombin, C. Arango, M. Mayoral [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2008. – Vol. 147B, № 6. – P. 873-9.

190. DRD4 promoter SNPs and gender effects on extraversion in African Americans / E.B. Bookman, R.E. Taylor, L. Adams-Campbell, R.A. Kittles // *Mol. Psychiatry.* - 2002. – № 7. – P. 786–789.

191. Ebstein, R.P. The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires / R.P. Ebstein // *Mol. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 11, № 5. – P. 427-45.

192. Effect of dopamine uptake inhibition on brain catecholamine levels and locomotion in catechol-O-methyltransferase-disrupted mice / M. Huotari, M. Santha, L.R. Lucas [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 303, № 3. – P. 1309-16.

193. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study / C. Medeiros, P. Carvalhedo de Bruin, L. Lopes [et al.] // *J. Neurol.* – 2007. – Vol. 254. – P. 459–464.

194. Effects of acute hyperammonemia in vivo on oxidative metabolism in nonsynaptic rat brain mitochondria / E. Kosenko, V. Felipo, C. Montoliu [et al.] // *Metab. Brain Dis.* – 1997. – Vol. 12, № 1. – P. 69-82.

195. Effects of craving and DRD4 VNTR genotype on the relative value of alcohol: an initial human laboratory study / J. Mackillop, D.P. Menges, J.E. McGeary, S.A. Lisman // *Behav. Brain Funct.* – 2007. – № 3. – P. 11.

196. Emre, M. Dementia associated with Parkinson's disease / M. Emre // *Lancet Neurol.* – 2003. – № 2. – P. 229—237.

197. Emre, M. Treatment of dementia associated with Parkinson's disease / M. Emre // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2007. – Vol. 13, Suppl. 3. – P. S457-61.
198. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a meta-analysis / A. Priyadarshi, S.A. Khuder, E.A. Schaub [et al.] // *Environ Res.* – 2001. – Vol. 86. – P. 122–127.
199. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence / K. Wirdefeldt, H.O. Adami, P. Cole [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 26, Suppl 1. – P. S1-58.
200. Erdal, K.J. Depressive symptom patterns in patients with Parkinson's disease and other older adults / K.J. Erdal // *J. Clin. Psychol.* – 2001. – Vol. 57, № 12. – P. 1559–1569.
201. Evidence for both impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson's disease / D. Weintraub, P.J. Moberg, W.C. Culbertson [et al.] // *Cogn. Behav. Neurol.* – 2004. – Vol. 17. – P. 195–200.
202. Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) / J.T. McCracken, S.L. Smalley, J.J. McGough [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 5, № 5. – P. 531-6.
203. Evidence that genetic variation in 5-HT transporter expression is linked to changes in 5-HT_{2A} receptor function / K.A. Jennings, W.J. Sheward, A.J. Harmar, T. Sharp // *Neuropharmacology.* – 2008. – Vol. 54, № 5. – P. 776-83.
204. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort / C.H. Williams-Gray, T. Foltynie, C.E. Brayne [et al.] // *Brain.* – 2007. – Vol. 130, Pt. 7. – P. 1787-98.
205. Fahn, S. UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale / S. Fahn, R.L. Elton // *Recent Developments in Parkinson's Disease* / eds. S. Fahn, C.D. Marsden, D. Calne, M. Goldstein. - Macmillan Health Care Information; Florham Park N.J., 1987. – P. 153–163.

206. Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani G., Ochs M.F. // *Genetics*. 2005. V. 171. № 4. P. 2113–2121.
207. Fiskerstrand, C.E. An intronic polymorphic domain often associated with susceptibility to affective disorders has allele dependent differential enhancer activity in embryonic stem cells / C.E. Fiskerstrand, E.A. Lovejoy, J.P. Quinn // *FEBS Lett.* – 1999. – Vol. 458, № 2. – P. 171-4.
208. 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. – № 12. – P. 196–198.
209. Four novel mutations in the tyrosine hydroxylase gene in patients with infantile parkinsonism / R.J. Swaans, P. Rondot, W.O. Renier [et al.] // *Ann. Hum. Genet.* – 2000. – Vol. 64, Pt. 1. – P. 25-31.
210. Frequency of long allele in serotonin transporter gene is increased in depressed suicide victims / L. Du, G. Faludi, M. Palkovits [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 46, № 2. – P. 196-201.
211. Friedman, J.H. Historical perspective on movement disorders / J.H. Friedman // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65, Suppl. 9. – P. 3-8.
212. Friedman, J.H. Sleep disturbances and Parkinson’s disease / J.H. Friedman, R.P. Millman // *CNS Spectr.* – 2008. – Vol. 13, № 3. – P. 12—17.
213. Functional effects of a tandem duplication polymorphism in the 5’flanking region of the DRD4 gene / U.M. D’Souza, C. Russ, E. Tahir [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 56, № 9. – P. 691-697.
214. Functional polymorphisms of the MAO gene with Parkinson disease susceptibility: a meta-analysis / Y.X. Sun, X.H. Wang, A.H. Xu, J.H. Zhao // *J. Neurol. Sci.* – 2014. – Vol. 345, № 1-2. – P. 97-105.
215. G/A1947 polymorphism in catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in Parkinson's disease / T. Xie, S.L. Ho, L.S. Li, O.C. Ma // *Mov. Disord.* – 1997. – Vol. 12, № 3. – P. 426-7.

216. Garrick, N.A. Species differences in the deamination of dopamine and other substrates for monoamine oxidase in brain / N.A. Garrick, D.L. Murphy // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 1980. – Vol. 72, № 1. – P. 27-33.
217. Gender difference in the interaction of smoking and monoamine oxidase B intron 13 genotype in Parkinson's disease / S.N. Kelada, P. Costa-Mallen, L.G. Costa [et al.] // *Neurotoxicology*. – 2002. – Vol. 23, № 4–5. – P. 515–9.
218. Gene expression profiling of substantia nigra dopamine neurons: further insights into Parkinson's disease pathology / F. Simunovic, M. Yi, Y. Wang [et al.] // *Brain*. – 2009. – Vol. 132, Pt. 7. – P. 1795-809.
219. Genetic and molecular analysis of chromatin domains / J. Vazquez, G. Farkas, M. Gaszner [et al.] // *Cold Spring Harb. Symp. Quant Biol.* – 1993. – Vol. 58. - P. 45-54.
220. Genetic association between the dopamine D3 receptor gene polymorphism (Ser9Gly) and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia: a reevaluation in East Asian populations / K. Utsunomiya, T. Shinkai, S. Sakata [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2012. – Vol. 507, № 1. – P. 52-6.
221. Genetic association study of treatment response with olanzapine/fluoxetine combination or lamotrigine in bipolar I depression / R.H. Perlis, D.H. Adams, B. Fijal [et al.] // *J. Clin. Psychiatr.* – 2010. – Vol. 71. – P. 599–605.
222. Genetic evaluation of the serotonergic system in chronic fatigue syndrome / A.K. Smith, I. Dimulescu, V.R. Falkenberg [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2008. – Vol. 33, № 2. – P. 188-97.
223. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase (COMT): correlation of genotype with individual variation of S-COMT activity and comparison of the allele frequencies in the normal population and parkinsonian patients in Finland / A.C. Syvänen, C. Tilgmann, J. Rinne, I. Ulmanen // *Pharmacogenetics*. – 1997. – Vol. 7, № 1. – P. 65-71.
224. Genetic polymorphism of dopamine D2 receptors in Parkinson's disease and interactions with cigarette smoking and MAO-B intron 13 polymorphism / P.

- Costa-Mallen, L.G. Costa, T. Smith-Weller [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 69, № 4. – P. 535–7.
225. Genetic polymorphisms involved in dopaminergic neurotransmission and risk for Parkinson's disease in a Japanese population / C. Kiyohara, Y. Miyake, M. Koyanagi [et al.] // *BMC Neurol.* – 2011. – № 11. – P. 89.
226. Genetic susceptibility to Parkinson's disease among South and North Indians: I. Role of polymorphisms in dopamine receptor and transporter genes and association of DRD4 120-bp duplication marker / R.C. Juyal, M. Das, S. Punia [et al.] // *Neurogenetics.* – 2006. – Vol. 7, № 4. – P. 223-9.
227. Genetic variant of HTR2A associates with risk of impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Parkinsonism* / J.Y. Lee, B.S. Jeon, H.J. Kim, S.S. Park // *Relat. Disord.* – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 76-8.
228. Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dosage requirements of methadone substitution / A. Doehring, N.V. Hentig, J. Graff [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2009. – Vol. 19, № 6. – P. 407–414.
229. Genetic variants of neurotransmitter-related genes and miRNAs in Egyptian autistic patients / A.M. Salem, S. Ismail, W.A. Zarouk [et al.] // *Sci. World J.* – 2013. - 2013. – P. 670621. doi: 10.1155/2013/670621
230. Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam / C. Helmstaedter, Y. Mihov, M.R. Toliat [et al.] // *Epilepsia.* – 2013. – Vol. 54, № 1. – P. 36-44.
231. Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review / B. Le Foll, A. Gallo, Y. Le Strat [et al.] // *Behav. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 20, № 1. – P. 1-17.
232. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease / J. Simón-Sánchez, C. Schulte, J.M. Bras [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41, № 12. – P. 1308-12.

233. Genome-wide linkage survey for genetic loci that affect the risk of suicide attempts in families with recurrent, early-onset, major depression / G.S. Zubenko, B.S. Maher, H.B. Hughes 3rd [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2004. – Vol. 129 B, № 1. – P. 47-54.
234. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters / J. Tenhunen, M. Salminen, K. Lundström [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 1994. – Vol. 11, № 3. – P. 1049–1059.
235. Gjerstad, M.D. Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease / M.D. Gjerstad, D. Aarsland, J.P. Larsen // *Neurology.* – 2002. – Vol. 58, № 10. – P. 1544—1546.
236. Gotham, A.M. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis / A.M. Gotham, R.G. Brown, C.D. Marsden // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1986. – Vol. 49, № 4. – P. 381-9.
237. Götz, M. Transmitting transmitter phenotypes in brain development / M. Götz // *Perspect. Dev. Neurobiol.* – 1998. – Vol. 5, № 2-3. – P. 145-57.
238. Gurevich, E.V. Developmental regulation of expression of the D3 dopamine receptor in rat nucleus accumbens and islands of Calleja / E.V. Gurevich, J.W. Himes, J.N. Joyce // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999. – Vol. 289, № 1. – P. 587-98.
239. Haplotype analysis reveals tryptophan hydroxylase (TPH) 1 gene variants associated with major depression / R. Gizatullin, G. Zaboli, E.G. Jonsson [et al.] // *Biol. Psychiat.* – 2006. – Vol. 59. – P. 295-300.
240. Happe, S. The association between disease severity and sleep-related problems in patients with Parkinson's disease / S. Happe, P. Lüdemann, K. Berger // *Neuropsychobiology.* – 2002. – Vol. 46, № 2. – P. 90-6.
241. Harada, K.H. Environmental and biological monitoring of persistent fluorinated compounds in Japan and their toxicities / K.H. Harada, A. Koizumi // *Environ. Health Prev. Med.* – 2009. – Vol. 14, № 1. – P. 7-19.

242. Heils, A. The human serotonin transporter gene polymorphism--basic research and clinical implications / A. Heils, R. Mössner, K.P. Lesch // *J. Neural Transm. (Vienna)*. – 1997. – Vol. 104, № 10. – P. 1005-14.
243. Heritability of Parkinson disease in Swedish twins: a longitudinal study / K. Wirdefeldt, M. Gatz, C.A. Reynolds [et al.] // *Neurobiol. Aging*. - 2011b. – Vol. 32, № 10. – P. e1-8.
244. Herman, A. Polymorphisms of the serotonin transporter and receptor genes: susceptibility to substance abuse / A. Herman, K. Balogh // *Subst. Abuse Rehabil.* – 2012. – Vol. 20, № 2–3. – P. 49–57.
245. Hesse, M. Integrated psychological treatment for substance use and comorbid anxiety or depression vs. treatment for substance use alone. A systematic review of the published literature / M. Hesse // *BMC Psychiatry*. – 2009. – № 9. – P. 6.
246. Higgins, J.P. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis / J.P. Higgins, S.G. Thompson // *Stat. Med.* – 2002. – Vol. 21, № 11. – P. 1539-58.
247. High cerebrospinal tau levels are associated with the rs242557 tau gene variant and low cerebrospinal β -amyloid in Parkinson disease / Y. Compta, M. Ezquerra, E. Muñoz [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2011. – Vol. 487, № 2. – P. 169-73.
248. Higher dopamine transporter density in Parkinson's disease patients with depression / A.C. Felicio, T.S. Moriyama, C. Godeiro-Junior [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 27-31.
249. Histamine N-methyltransferase Thr105Ile is not associated with Parkinson's disease or essential tremor / B.H. Keeling, C. Vilariño-Güell, A.I. Soto-Ortolaza [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 112-4.
250. Hoehn, M.M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality / M.M. Hoehn, M.D. Yahr // *Neurology*. – 1967. – Vol. 17. – P. 427–442.
251. Hoogland, 1992
252. Hoyer, S. The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD). A

mini-review / S. Hoyer // *J. Neural Transm. (Vienna)*. – 2002. – Vol. 109, № 7-8. – P. 991-1002.

253. HTR2C (cys23ser) polymorphism influences early onset in bipolar patients in a large European multicenter association study / I. Massat, B. Lerer, D. Souery [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 12, № 9. – P. 797-8.

254. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up / O. Lindvall, S. Rehnström, P. Brundin [et al.] // *Arch. Neurol.* – 1989. – Vol. 46, № 6. – P. 615–631.

255. Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization / J. Grimsby, K. Chen, L.J. Wang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 1991. – Vol. 88, № 9. – P. 3637-41.

256. Human Tyrosine Hydroxylase Isoforms / J. Alterio, P. Ravassard, J. Haavik [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 11, № 17. – P. 10196–10201.

257. Identification of ANKK1 rs1800497 variant in schizophrenia: new data and meta-analysis / C. Zhang, J. Zhang, J. Fan [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet.* – 2014. – Vol. 165, № 7. – P. 564–571.

258. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease / J.C. Gomez-Esteban, B. Tijero, J. Somme [et al.] // *J. Neurol.* – 2011. – Vol. 258. – P. 494–499.

259. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies / M.A. Nalls, V. Plagnol, D.G. Hernandez [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – P. 641-649.

260. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene / A. Caspi, K. Sugden, T.E. Moffitt [et al.] // *Science*. – 2003. – Vol. 30, № 5631. – P. 386-9.

261. Insomnia and Sleepiness in Parkinson Disease: Associations with Symptoms and Comorbidities / S. Chung, N.I. Bohnen, R.L. Albin [et al.] // *J. Clin. Sleep Med.* – 2013. – Vol. 9, № 11. – P. 1131–1137.
262. Interaction between a serotonin transporter gene promoter region polymorphism and stress predicts depressive symptoms in Chinese adolescents: a multi-wave longitudinal study / Q.S. Ming, Y. Zhang, Q.L. Chai [et al.] // *BMC Psychiatry.* – 2013. – № 13. – P. 142.
263. Investigation of serotonin-related genes in antidepressant response / E.J. Peters, S.L. Slager, P.J. McGrath [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2004. – № 9. – P. 879–89.
264. Investigation of the functional effect of monoamine oxidase polymorphisms in human brain / J. Balciuniene, L. Emilsson, L. Oreland [et al.] // *Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 110. – P. 1–7.
265. Inzellberg, R. Association between amantadine and onset of dementia in Parkinson disease / R. Inzellberg, U. Bonuccelli, E. Schechtman // *Mov. Disord.* – 2006. – Vol. 21. – P. 1375—1379.
266. Iwamoto, K. RNA editing of serotonin 2C receptor in human postmortem brains of major mental disorders / K. Iwamoto, T. Kato // *Neurosci. Lett.* – 2003. – Vol. 346, № 3. – P. 169-72.
267. Jellinger, K.A. Clinico-pathological correlations in Parkinson's disease / K.A. Jellinger, W. Paulus // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 1992. – Vol. 94, Suppl. – P. S86-8.
268. Jensen, N.H. Therapeutic potential of 5-HT_{2C} receptor ligands / N.H. Jensen, T.I. Cremers, F. Sotty // *Sci. World J.* – 2010. – № 10. – P. 1870-85.
269. Kaasinen, V. Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease / V. Kaasinen, J.O. Rinne // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2002. – Vol. 26, № 7. – P. 785-93.

270. Kaul, S. Impaired pentagon drawing is an early predictor of cognitive decline in Parkinson's disease / S. Kaul, R.J. Elble // *Mov. Disord.* – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 427-8.
271. Keibian, J.W. Multiple receptors for dopamine / J.W. Keibian, D.B. Calne // *Nature.* – 1979. – Vol. 277, № 5692. – P. 93-6.
272. Komarova, A.V. The case for mRNA 5' and 3' end cross talk during translation in a eukaryotic cell / A.V. Komarova, M. Brocard, K.M. Kean // *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* – 2006. – Vol. 81. – P. 331–67.
273. Korsgaard, S. Behavioral aspects of serotonin-dopamine interaction in the monkey / S. Korsgaard, J. Gerlach, E. Christensson // *Eur. J. Pharmacol.* – 1985. – Vol. 118, № 3. – P. 245-52.
274. Kumar, S. Sleep disorders in Parkinson's disease / S. Kumar, M. Bhatia, M. Behari // *Mov. Dis.* – 2002. – Vol. 17. – P. 775—781.
275. Kummer, A. Frequency of social phobia and psychometric properties of the Liebowitz social anxiety scale in Parkinson's disease / A. Kummer, F. Cardoso, A.L. Teixeira // *Mov. Disord.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1739–1743.
276. Lack of allelic association of dopamine D4 receptor gene polymorphisms with Parkinson's disease in a Chinese population / D.C. Wan, L.K. Law, D.T. Ip [et al.] // *Mov. Disord.* – 1999. – Vol. 14, № 2. – P. 225-9.
277. Lack of association between serotonin 5-HT1B receptor gene polymorphism and suicidal behavior / D. Rujescu, I. Giegling, T. Sato, H.J. Möller // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2003. – Vol. 116B, № 1. – P. 69-71.
278. Landolt, H.P. Antagonism of serotonergic 5-HT2A/2C receptors: mutual improvement of sleep, cognition and mood? / H.P. Landolt, R. Wehrle // *Eur. J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 29, № 9. – P. 1795-809.
279. Larsen, J.P. Sleep disorders in Parkinson's disease / J.P. Larsen // *Adv. Neurol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 329-34.

280. Leentjens, A.F. Markers for depression in Parkinson's disease / A.F. Leentjens, R. Lousberg, F.R. Verhey // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2002. – Vol. 106, № 3. – P. 196-201.
281. Leentjens, A.F.G. Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges / A.F.G. Leentjens // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* - 2004. – Vol. 17. – P. 120-126.
282. Lees, A.J. The nighttime problems of Parkinson's disease / A.J. Lees, N.A. Blackburn, V.L. Campbell // *Clin. Neuropharmacol.* – 1988. – Vol. 11, № 6. – P. 512-9.
283. Lees, A.J. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease / A.J. Lees, E. Smith // *Brain.* – 1983. – Vol. 106, Pt. 2. – P. 257-70.
284. Lesch, K.P. Antidepressants and gene expression profiling: how to SNARE novel drug targets / K.P. Lesch, A. Schmitt // *Pharmacogenomics J.* – 2002. – Vol. 2, № 6. – P. 346-8.
285. Levin, B.E. Cognitive impairments in Parkinson's disease / B.E. Levin, R. Tomer, G.J. Rey // *Neurol. Clin.* – 1992. – Vol. 10, № 2. – P. 471-85.
286. Lewis, D. Four isoforms of tyrosine hydroxylase are expressed in human brain / D. Lewis, D. Melchitzky, J. Haycock // *Neuroscience.* – 1993. – Vol. 11, № 2. – P. 477-492.
287. Li, D. Further clarification of the contribution of the tryptophan hydroxylase (TPH) gene to suicidal behavior using systematic allelic and genotypic meta-analyses / D. Li, L. He // *Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 119. – P. 233-240.
288. Li, W. Relationship between polymorphism of monoamine oxidase B gene intron 13 G/A and Parkinson disease / W. Li // *J. Clin. Neurol.* – 2011. – Vol. 24, № 4. – P. 261-3.
289. Lieberman, A. Depression in Parkinson's disease – a review / A. Lieberman // *Acta Neurol. Scand.* – 2006. – Vol. 113, № 1. – P. 1-8.
290. Lill, C.M. Towards unveiling the genetics of neurodegenerative diseases / C.M. Lill, L. Bertram // *Semin. Neurol.* – 2011. – Vol. 31, № 5. – P. 531-41.

291. Linkage disequilibrium between dopamine D1 receptor gene (DRD1) and bipolar disorder / X. Ni, J.M. Trakalo, E. Mundo [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 52, № 12. – P.1144-50.
292. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations / J. Lappalainen, J.C. Long, M. Eggert [et al.] // *Arch. Gen. Psychiat.* – 1998. – Vol. 55, № 11. – P. 989—994.
293. Linking dopamine neurotransmission and neurogenesis: the evolutionary history of the NTAD (NCAM1-TTC12-ANKK1-DRD2) gene cluster / N.R. Mota, E.V. Araujo-Jnr, V.R. Paixão-Côrtes [et al.] // *Genet. Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 35, № 4, suppl. – P. 912–918.
294. Localization of the human tyrosine hydroxylase gene to 11p15: gene duplication and evolution of metabolic pathways / S.P. Craig, V.J. Buckle, A. Lamouroux [et al.] // *Cytogenet. Cell Genet.* – 1986. – Vol. 42. – P. 29-32.
295. Localization of the human tyrosine hydroxylase gene to chromosome 11p15. (Abstract) / S.P. Craig, V.J. Buckle, I.W. Craig [et al.] // *Cytogenet. Cell Genet.* – 1985. – Vol. 40. – P. 610.
296. Longitudinal study of levodopa in Parkinson's disease: effects of the advanced disease phase / G. Ganga, J.E. Alty, B.G. Clissold [et al.] // *Mov. Disord.* – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 476-81.
297. Männistö, P.T. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors / P.T. Männistö, S. Kaakkola // *Pharmacol. Rev.* – 1999. – Vol. 11, № 4. – P. 593–628.
298. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y) / C.D. Spielberger, R.L. Gorsuch, R. Lushene [et al.]. - Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
299. Martin, I. Recent advances in the genetics of Parkinson's disease / I. Martin, V.L. Dawson, T.M. Dawson // *Annu Rev. Genomics Hum. Genet.* – 2011. – № 12. – P. 301-25.

300. Mathew, C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA / C.C. Mathew // *Methods in Molecular Biology* / ed. Walker J.M. – N.-Y.: Human Press, – 1984. – Vol. 2. – P. 31-34.
301. MDS Study Group on the Validation of PD-MCI Criteria. Parkinson's disease mild cognitive impairment: application and validation of the criteria / G.J. Geurtsen, J. Hoogland, J.G. Goldman [et al.] // *J. Parkinsons Dis.* – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 131-7.
302. Mehta, M.A. Dopaminergic Enhancement of Cognitive Function / M.A. Mehta, W.J. Riedel // *Curr. Pharm. Des.* - 2006. - № 12. - P. 2487—2500.
303. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease / G. Dowling, J. Mastick, E. Colling [et al.] // *Sleep Med.* – 2005. – № 6. – P. 459–466.
304. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / M. Emre, M. Tsolaki, U. Bonuccelli [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2010. – № 9. – P. 969–77.
305. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / D. Aarsland, C. Ballard, Z. Walker [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2009. – № 8. – P. 613–8.
306. Menza, M.A. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression / M.A. Menza, D.E. Robertson-Hoffman, A.S. Bonapace // *Biol. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 34. – P. 465–470.
307. Mergl, R. Neurological soft signs in patients with obsessive-compulsive disorder / R. Mergl, U. Hegerl // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 2005. – Bd. 73, № 9. – S. 504-16.
308. Meta-analyses of seven *GIGYF2* polymorphisms with Parkinson's disease / D. Dai, Y. Wang, X. Zhou [et al.] // *Biomed. Rep.* – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 886-892.
309. Meta-analysis of association between the -1438A/G (rs6311) polymorphism of the serotonin 2A receptor gene and major depressive disorder / C. Jin, W. Xu, J. Yuan [et al.] // *Neurol. Res.* – 2013. – Vol. 35. – P. 7–14.

310. Meta-analysis of six genes (BDNF, DRD1, DRD3, DRD4, GRIN2B and MAOA) involved in neuroplasticity and the risk for alcohol dependence / D.A. Forero, S. López-León, H.D. Shin [et al.] // *Drug. Alcohol. Depend.* – 2015. – Vol. 149. – P. 259-63.
311. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder / S.V. Faraone, A.E. Doyle, E. Mick, J. Biederman // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1052–1057.
312. Meta-analysis of the influence of DRD3 Ser9Gly variant on susceptibility for essential tremor / X. Mao, T. Wang, M. Liu [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* – 2013. – Vol. 20, № 12. – P. 1644-9.
313. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) / D. Li, P.C. Sham, M.J. Owen, L. He // *Hum. Mol. Genet.* – 2006. – Vol. 15. – P. 2276–2284.
314. Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase / R.M. Weinshilboum, D.M. Otterness, C.L. Szumlanski // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1999. – Vol. 39. – P. 19–52.
315. Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine / M. Rubinstein, T.J. Phillips, J.R. Bunzow [et al.] // *Cell.* – 1997. – Vol. 90, № 6. – P. 991-1001.
316. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis / D. Aarsland, K. Bronnick, C. Williams-Gray [et al.] // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75, № 12. – P. 1062-9.
317. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics / A.B. Sollinger, F.C. Goldstein, J.J. Lah [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 177–80.

318. Millan, M.J. Serotonin 5-HT_{2C} receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies / M.J. Millan // *Therapie*. – 2005. – Vol. 60, № 5. – P. 441-60.
319. Modulation of dopamine release by striatal 5-HT_{2C} receptors / K.D. Alex, G.J. Yavarian, H.G. McFarlane [et al.] // *Synapse*. – 2005. – Vol. 55, № 4. – P. 242-51.
320. Modulation of serotonin 2C receptor editing by sustained changes in serotonergic neurotransmission / I. Gurevich, M.T. Englander, M. Adlersberg [et al.] // *J. Neurosci*. – 2002. – Vol. 22, № 24. – P. 10529-32.
321. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D₃) as a target for neuroleptics / P. Sokoloff, B. Giros, M.P. Martres [et al.] // *Nature*. – 1990. – Vol. 347, № 6289. – P. 146-51.
322. Molinoff, P.B. Biochemistry of catecholamines / P.B. Molinoff, J. Axelrod // *Annu Rev. Biochem*. – 1971. – Vol. 40. – P. 465–500.
323. Monoamine oxidase B polymorphism, cigarette smoking and risk of Parkinson's disease: a study in an Asian population / E.K. Tan, A. Chai, S.Y. Lum [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*. – 2003. – Vol. 120B, № 1. – P. 58–62.
324. Monoamine transporter gene polymorphisms affect susceptibility to depression and predict antidepressant response / W. Min, T. Li, X. Ma [et al.] // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2009. – № 205. – S. 409–17.
325. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study / A. Feldmann, Z. Illes, P. Kosztolanyi [et al.] // *Mov. Disord*. – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 42-6.
326. MPP⁺ (1-methyl-4-phenylpyridine) is a neurotoxin to dopamine-, norepinephrine- and serotonin-containing neurons / I. Namura, P. Douillet, C.J. Sun [et al.] // *Eur. J. Pharmacol*. – 1987. – Vol. 136, № 1. – P. 31-7.

327. Multigene interactions and the prediction of depression in the Wisconsin Longitudinal Study / N.S. Roetker, J.A. Yonker, C. Lee [et al.] // *BMJ Open*. – 2012. – № 2. – P. e000944.
328. Multivariate analysis of dopaminergic gene variants as risk factors of heroin dependence / A. Vereczkei, Z. Demetrovics, A. Szekely [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. e66592.
329. Mutation, sequence analysis, and association studies of alpha-synuclein in Parkinson's disease / A. Parsian, B. Racette, Z.H. Zhang [et al.] // *Neurology*. – 1998. – Vol. 51, № 6. – P. 1757-9.
330. Nagatsu, T. Comparative studies on the structure of human tyrosine hydroxylase with those of the enzyme of various mammals / T. Nagatsu, H. Ichinose // *Comp. Biochem. Physiol.* – 1991. – Vol. 98. – P. 203-210.
331. Nemoda, Z. Psychopathological aspects of dopaminergic gene polymorphisms in adolescence and young adulthood / Z. Nemoda, A. Szekely, M. Sasvari-Szekely // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2011. – Vol. 35, № 8. – P. 1665-86.
332. Neuroanatomic basis of amnesic MCI differs in patients with and without Parkinson disease / J.E. Lee, H.J. Park, S.K. Song [et al.] // *Neurology*. – 2010. – Vol. 75, № 22. – P. 2009-16.
333. Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease / D. Weintraub, J. Doshi, D. Koka [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2011. – Vol. 68, № 12. – P. 1562-8.
334. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress / D. Aarsland, K. Brønnick, U. Ehrt [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 78, № 1. – P. 36–42.
335. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease / D.M. Jacobs, K. Marder, L.J. Côté [et al.] // *Neurology*. – 1995. – Vol. 45, № 9. – P. 1691-6.

336. Neuropsychological correlates of mild to severe hallucinations in Parkinson's disease / G. Llebaria, J. Pagonabarraga, M. Martínez-Corral [et al.] // *Mov. Disord.* – 2010. – Vol. 25, № 16. – P. 2785-91.
337. Neuropsychological Outcomes Following Psychosocial Intervention for Depression in Parkinson's disease / R.D. Dobkin, A.I. Tröster, J.T. Rubino [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 57–63.
338. Neurotransmitter systems and neurotrophic factors in autism: association study of 37 genes suggests involvement of DDC / C. Toma, A. Hervás, N. Balmaña [et al.] // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 516-27.
339. Neville, M.J. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1 / M.J. Neville, E.C. Johnstone, R.T. Walton // *Hum. Mutat.* – 2004. – Vol. 23, № 6. – P. 540–545.
340. Newman, E.J. Geographical difference in Parkinson's disease prevalence within West Scotland / E.J. Newman, K.A. Grosset, D.G. Grosset // *Mov. Disord.* – 2009. – Vol. 24. – P. 401–406.
341. Ng, N.K. Regulation of striatal dopamine release through 5-HT1 and 5-HT2 receptors / N.K. Ng, H.S. Lee, P.T. Wong // *J. Neurosci. Res.* – 1999. – Vol. 55, № 5. – P. 600-7.
342. Nichols, C.D. Molecular genetic responses to lysergic acid diethylamide include transcriptional activation of MAP kinase phosphatase-1, C/EBP-beta and ILAD-1, a novel gene with homology to arrestins / C.D. Nichols, E. Sanders-Bush // *J. Neurochem.* – 2004. – Vol. 90, № 3. – P. 576-84.
343. Nielsen, B.H. Low-dose dopamine--no good? / B.H. Nielsen // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1997. – Vol. 41, № 3. – P. 434.
344. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease / D. Verbaan, S.M. van Rooden, M. Visser [et al.] // *Mov. Disord.* – 2008. – Vol. 23. – P. 35–41.
345. NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: Report of an

- NINDS/NIMH Work Group / L. Marsh, W.M. McDonald, J. Cummings, B. Ravina // *Mov. Disord.* – 2006. – Vol. 21, № 2. – P. 148–158.
346. No allelic association between Parkinson's disease and dopamine D2, D3, and D4 receptor gene polymorphisms / S. Nanko, A. Ueki, M. Hattori [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 1994. – Vol. 54, № 4. – P. 361-4.
347. No association between Parkinson's disease and low-activity alleles of catechol O-methyltransferase / F. Hoda, D. Nicholl, P. Bennett [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 228, № 3. – P. 780-4.
348. No association between the DRD3 Ser9Gly polymorphism and schizophrenia / F. Fathalli, G.A. Rouleau, L. Xiong [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2008. – Vol. 98. – P. 98-104.
349. No association between the tryptophan hydroxylase gene polymorphism and major depressive disorders and antidepressant response in a Korean population / B.J. Ham, M.S. Lee, H.J. Lee [et al.] // *Psychiatr. Genet.* – 2005. – Vol. 15, № 4. – P. 299-301.
350. No evidence for heritability of Parkinson disease in Swedish twins / K. Wirdefeldt, M. Gatz, M. Schalling, N.L. Pedersen // *Neurology.* – 2004. – Vol. 63, № 2. – P. 305-11.
351. No evidence for the association of DRD4 with ADHD in a Taiwanese population within-family study / K.J. Brookes, X. Xu, C.K. Chen [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2005. – № 6. – P. 31.
352. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications / A. Storch, C.B. Schneider, M. Wolz [et al.] // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80. – P. 800–9.
353. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease / L.M. Shulman, R.L. Taback, A.A. Rabinstein, W.J. Weiner // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2002. – Vol. 8, № 3. – P. 193–197.

354. Novak, G. Exposure to nicotine produces an increase in dopamine D2(High) receptors: a possible mechanism for dopamine hypersensitivity / G. Novak, P. Seeman, B. Le Foll // *Int. J. Neurosci.* – 2010. – Vol. 120, № 11. – P. 691-7.
355. Occurrence risk and structure of depression in Parkinson disease with and without dementia: results from the GEPAD Study / O. Riedel, I. Heuser, J. Klotsche [et al.] // *J. Geriatr. Psychiatr. Neurol.* – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 27–34.
356. Olanow, C.W. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines / C.W. Olanow, R.L. Watts, W.C. Koller // *Neurology.* – 2001. – Vol. 56, № 11, Suppl. 5. – P. S1-S88.
357. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease / N.I. Bohnen, M.L. Müller, V. Kotagal [et al.] // *Brain.* – 2010. – Vol. 133, Pt. 6. – P. 1747-54.
358. Organization of the human serotonin transporter gene / K.P. Lesch, U. Balling, J. Gross [et al.] // *J. Neural Transm. Gen. Sect.* – 1994. – Vol. 95, № 2. – P. 157-62.
359. Pan, Y. Association of dopamine D1 receptor gene polymorphism with schizophrenia: a meta-analysis / Y. Pan, J. Yao, B. Wang // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2014. – № 10. – P. 1133-9.
360. Parkinson Study Group DATATOP Investigators. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort / E.Y. Uc, M.P. McDermott, K.S. Marder [et al.] // *Neurology.* – 2009. – Vol. 73, № 18. – P. 1469-77.
361. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD / I. Arnulf, E. Konofal, M. Merino-Andreu [et al.] // *Neurology.* – 2002. – Vol. 58, № 7. – P. 1019—1024.
362. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness--a narcolepsy-like disorder? / C. Baumann, L. Ferini-Strambi, D. Waldvogel [et al.] // *J. Neurol.* – 2005. – Vol. 252, № 2. – P. 139-45.

363. Parkinson's disease / T.R. Mhyre, J.T. Boyd, R.W. Hamill, K.A. Maguire-Zeiss // *Subcell Biochem.* – 2012. – Vol. 65. – P. 389-455.
364. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective / M. Politis, K. Wu, S. Molloy [et al.] // *Mov. Disord.* – 2010. – Vol. 25, № 11. – P. 1646-51.
365. Peroutka, S.J. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles / S.J. Peroutka, T. Wilhoit, K. Jones // *Neurology.* – 1997. – Vol. 49, № 1. – P. 201-6.
366. Pharmacogenetics of parkinsonism, rigidity, rest tremor, and bradykinesia in African-Caribbean inpatients: differences in association with dopamine and serotonin receptors / A.F. Al Hadithy, B. Wilffert, R.E. Stewart [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2008. – Vol. 147B, № 6. – P. 890-7.
367. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism / B. Lerer, R.H. Segman, H. Fangerau [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2002. – Vol. 27, № 1. – P. 105-19.
368. Piribedil improves apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease / C. Ardouin, E. Lhomme, S. Thobois [et al.] // *Mov. Disord.* – 2009. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. S233.
369. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses / S. Purcell, B. Neale, K. Todd-Brown [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 81, № 3. – P. 559-75.
370. Polymorphism in environment responsive genes and association with Parkinson disease / M. Singh, A.J. Khan, P.P. Shah [et al.] // *Mol. Cell Biochem.* – 2008. – Vol. 312, № 1–2. – P. 131–8.
371. Polymorphism of MAO-B gene and NAD(P)H: quinone oxidoreductase gene in Parkinson's disease / B. Chen, M. Shao, Z.L. Liu, E.X. Tao // *Chin. J. Med. Genet.* – 2001. – Vol. 18, № 2. – P. 122–4.

372. Polymorphisms in the 5'-untranslated region of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene affect gene expression / J. Duan, A.R. Sanders, J.E. Molen [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 8, № 11. – P. 901-10.
373. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers / E.G. Jönsson, M.M. Nöthen, F. Grünhage [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 4, № 3. – P. 290-6.
374. Polymorphisms in the dopamine D4 and D2 receptor genes and reproductive and sexual behaviors / D.T.A. Eisenberg, B. Campbell, J. MacKillop [et al.] // *Evol. Psychol.* – 2007. – № 5. – P. 696–715.
375. Polymorphisms in the dopamine D4 receptor gene (DRD4) contribute to individual differences in human sexual behavior: desire, arousal and sexual function / I.Z.B. Zion, R. Tessler, L. Cohen [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2006. – № 11. – P. 782–786.
376. Polymorphisms of catechol-O-methyltransferase (COMT), monoamine oxidase B (MAOB), N-acetyltransferase 2 (NAT2) and cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) gene in patients with early onset of Parkinson's disease / M. Bialecka, G. Klodowska-Duda, K. Honczarenko [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 224–9.
377. Polymorphisms of catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase B genes among Chinese patients with Parkinson's disease / H. Hao, M. Shao, J. An [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. – 2015. – Vol. 32, № 1. – P. 1-5.
378. Polymorphisms of dopamine receptor and transporter genes and Parkinson's disease / S. Higuchi, T. Muramatsu, H. Arai [et al.] // *J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. Sect.* – 1995. – Vol. 10, № 2-3. – P. 107-13.
379. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor and response to antipsychotic drugs / B.M. Cohen, D.J. Ennulat, F. Centorrino [et al.] // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1999. – Bd. 14, № 1. – S. 6-10.

380. Polymorphisms of the main genes of neurotransmitter systems: I. the dopaminergic system / M.A. Kulikova, N.V. Maliuchenko, M.A. Timofeeva [et al.] // *Fiziol. Cheloveka.* – 2007. – Vol. 33, № 6. – P. 105-12.
381. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study / I. Rektorová, I. Rektor, M. Bares [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2003. – Vol. 10, № 4. – P. 399-406.
382. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / P. Barone, W. Poewe, S. Albrecht [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2010. – Vol. 9, № 6. – P. 573-80.
383. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide / G. Turecki, R. Briere, K. Dewar [et al.] // *Am. J. Psychiatr.* – 1999. – Vol. 156. – P. 1456—1458.
384. Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort / M.T. Hu, K. Szewczyk-Królikowski, P. Tomlinson [et al.] // *Mov. Disord.* – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 351-9.
385. Prefrontal D1 dopamine signaling is required for temporal control / N.S. Narayanan, B.B. Land, J.E. Solder [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2012. – Vol. 109, № 50. – P. 20726-31.
386. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study / D. Aarsland, K. Andersen, J.P. Larsen [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2003. – Vol. 60. – P. 387–392.
387. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study / D. Aarsland, J.P. Larsen, J.L. Cummings, K. Laake // *Arch. Neurol.* – 1999. – Vol. 56. – P. 595–601.
388. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease / G.M. Pontone, J.R. Williams, K.E. Anderson [et al.] // *Mov. Disord.* – 2009. – Vol. 24, № 9. – P. 1333-8.

389. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease / J.R. Slaughter, K.A. Slaughter, D. Nichols [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2001. – Vol. 13, № 2. – P. 187-96.
390. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 / E.R. Dorsey, R. Constantinescu, J.P. Thompson [et al.] // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68, № 5. – P. 384-6.
391. Promoter and functional polymorphisms of HTR2C and suicide victims / A. Videtic, T.T. Peternelj, T. Zupanc [et al.] // *Genes Brain Behav.* – 2009. – Vol. 8, № 5. – P. 541-5.
392. Promoter organization and activity of human monoamine oxidase (MAO) A and B genes / Q.S. Zhu, J. Grimsby, K. Chen, J.C. Shih // *J. Neurosci.* – 1992. – Vol. 12, № 11. – P. 4437-46.
393. PSG-PROGENI and GenePD Investigators, Coordinators and Molecular Genetic Laboratories. Genomewide association study for susceptibility genes contributing to familial Parkinson disease / N. Pankratz, J.B. Wilk, J.C. Latourelle [et al.] // *Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 124, № 6. – P. 593-605.
394. Psychiatric aspects of Parkinson's disease / S. Grover, M. Somaiya, S. Kumar, A. Avasthi // *J. Neurosci. Rural Pract.* – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 65-76.
395. Psychopathological symptoms of depression in Parkinson's disease compared to major depression / U. Merschdorf, D. Berg, I. Costi [et al.] // *Psychopathology.* – 2003. – Vol. 36, № 5. – P. 221–225.
396. Quantitative effects on gene silencing by allelic variation at a tetranucleotide microsatellite / V. Albanese, N.F. Biguet, H. Kiefer [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2001. – № 10. – P. 1785-1792.
397. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease / R. Djaldetti, A. Shifrin, Z. Rogowski [et al.] // *Neurology.* – 2004. – Vol. 62, № 12. – P. 2171-5.
398. Radioligand binding to brain dopamine and serotonin receptors and transporters in Parkinson's disease: relation to gene polymorphisms / C. Güzey, P.

- Allard, T. Brännström, O. Spigset // *Int. J. Neurosci.* – 2012. – Vol. 122, № 3. – P. 124-32.
399. Ramesh, K.V. Assessing reliability of regional climate projections: the case of Indian monsoon / K.V. Ramesh, P. Goswami // *Sci. Rep.* – 2014. – № 4. – P. 4071.
400. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease / I. Leroi, R. Overshott, E.J. Byrne [et al.] // *Mov. Disord.* – 2009. – Vol. 24, № 8. – P. 1217-21.
401. Ratsma, J.E. Neurochemical markers of alcoholism vulnerability in humans / J.E. Ratsma, O. Van Der Stelt, W.B. Gunning // *Alcohol Alcohol.* – 2002. – Vol. 37, № 6. – P. 522-33.
402. Recessively inherited L-DOPA-responsive dystonia caused by a point mutation (Q381K) in the tyrosine hydroxylase gene / P.M. Knappskog, T. Flatmark, J. Mallet [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1995. – Vol. 4, № 7. – P. 1209-1212.
403. Recessively inherited L-DOPA-responsive parkinsonism in infancy caused by a point mutation (L205P) in the tyrosine hydroxylase gene / B. Lüdecke, P.M. Knappskog, P.T. Clayton [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1996. – Vol. 5, № 7. – P. 1023-8.
404. Recognition and diagnosis of sleep disorders in Parkinson's disease / M. Louter, W.C.C.A. Aarden, J. Lion [et al.] // *J. Neurol.* – 2012. – Vol. 259, № 10. – P. 2031–2040.
405. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease / D. Weintraub, P.J. Moberg, J.E. Duda [et al.] // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* – 2003. – Vol. 16. – P. 178–183.
406. Regulation of the human serotonin transporter. Cholera toxin-induced stimulation of serotonin uptake in human placental choriocarcinoma cells is accompanied by increased serotonin transporter mRNA levels and serotonin

- transporter-specific ligand binding / S. Ramamoorthy, D.R. Cool, V.B. Mahesh [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268, № 29. – P. 21626-31.
407. Relationship between adverse effects of antipsychotic treatment and dopamine D(2) receptor polymorphisms in patients with schizophrenia / R. Kaiser, P.B. Tremblay, F. Klufmüller [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 7, № 7. – P. 695-705.
408. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease / C. Pacchetti, R. Manni, R. Zangaglia [et al.] // *Mov. Disord.* – 2005. – Vol. 20, № 11. – P. 1439-48.
409. Relationship between polymorphism of monoamine oxidase B gene and Parkinson's disease in Xinjiang, China of Uyghurs and Hans / X.Y. Zhang, Y.Y. Li, W.J. Zeng [et al.] // *Chin. J. Clin. Neurosci.* – 2013. – Vol. 21, № 4. – P. 394–400.
410. Relationship between polymorphism of monoamine oxidase type B gene and Parkinson's disease in Chinese / X.H. Jiang, Q.Y. Xu, H. Yang, B. Chen // *Chin. J. Neurol.* – 2004. – Vol. 37, № 3. – P. 239–42.
411. Relationship of psychopathology to the human serotonin1B genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue / Y.Y. Huang, R. Grailhe, V. Arango [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 1999. – Vol. 21, № 2. – P. 238-46.
412. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease / S.E. Starkstein, H.S. Mayberg, T.J. Preziosi [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 1992. – № 4. – P. 134–139.
413. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia / M. Vendette, J.-F. Gagnon, A. Dècary [et al.] // *Neurology.* – 2007. – Vol. 69. – P. 1843–1849.
414. Reward deficiency syndrome / K. Blum, J.G. Cull, E.R. Braverman, D.E. Comings // *Am. Sci.* – 1996. – Vol. 84. – P. 132–145.
415. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors / K. Blum, E.R.

- Braverman, J.M. Holder [et al.] // *J. Psychoactive Drugs*. – 2000. – Vol. 32, Suppl. i-iv. – P. 1-112.
416. Richard, I. The under-recognition of depression in Parkinson's disease / I. Richard, R. Kurlan // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2006. – Vol. 2, № 3. – P. 349-53.
417. Risk factors for depression in Parkinson disease / E. Tandberg, J.P. Larsen, D. Aarsland [et al.] // *Arch. Neurol.* – 1997. – Vol. 54, № 5. – P. 625-30.
418. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study / D. Aarsland, K. Andersen, J.P. Larsen [et al.] // *Neurology*. – 2001. – Vol. 56, № 6. – P. 730-6.
419. Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study / C.C. Shen, S.J. Tsai, C.L. Perng [et al.] // *Neurology*. – 2013. – Vol. 81, № 17. – P. 1538-44.
420. Rousset, F. Genepop'007: a complete reimplementaion of the Genepop software for Windows and Linux / F. Rousset // *Mol. Ecol. Resources*. – 2008. – № 8. – P. 103-106.
421. Salzman, C.D. Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex / C.D. Salzman, S. Fusi // *Annu Rev. Neurosci.* – 2010. – Vol. 33. – P. 173–202.
422. Sanders, A.R. DNA variation and psychopharmacology of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene / A.R. Sanders, J. Duan, P.V. Gejman // *Pharmacogenomics*. – 2002. – Vol. 3, № 6. – P. 745-62.
423. Sawaguchi, T. D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory / T. Sawaguchi, P.S. Goldman-Rakic // *Science*. – 1991. – Vol. 251, № 4996. – P. 947-50.
424. Schinka, J.A. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety / J.A. Schinka, R.M. Busch, N. Robichaux-Keene // *Mol. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 9, № 2. – P. 197-202.

425. Schinka, J.A. DRD4 and novelty seeking: results of meta-analyses / J.A. Schinka, E.A. Letsch, F.C. Crawford // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – Vol. 114, № 6. – P. 643-8.
426. Schlesselman, J. Case-control studies: Design, conduct, analysis / J. Schlesselman. – N.Y.: Oxford University Press, 1982.
427. Schwab, R.S. Projection techniques for evaluating surgery in Parkinson's Disease / R.S. Schwab, A.C. England Jr. // *Third Symposium on Parkinson's Disease, Royal College of Surgeons in Edinburgh, May 20–22, 1968* / eds. I.M.L. Gillingham, E. Donaldson. - S. Livingstone Ltd, 1969. - P. 152–157.
428. Screening the dopamine D1 receptor gene in 131 schizophrenics and eight alcoholics: identification of polymorphisms but lack of functionally significant sequence changes / Q. Liu, J.L. Sobell, L.L. Heston, S.S. Sommer // *Am. J. Med. Genet.* - 1995. – Vol. 60. – P. 165.
429. Sentence comprehension and praxis deficits in Parkinson's disease / M. Grossman, S. Carvell, S. Gollomp [et al.] // *Neurology.* – 1991. – Vol. 41, № 10. – P. 1620-6.
430. Sequencing of canine 5-hydroxytryptamine receptor(5-HTR) 1B, 2A, 2C genes and identification of polymorphisms in the 5-HTR1B gene / K. Masuda, C. Hashizume, N. Ogata [et al.] // *J. Vet. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 66. – P. 965–972.
431. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample / Z. Hawi, M. Dring, A. Kirley [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 7, № 7. – P. 718-25.
432. Serotonin activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via serotonin 2C receptor stimulation / L.K. Heisler, N. Pronchuk, K. Nonogaki [et al.] // *J Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, № 26. – P. 6956-64.
433. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) L allele interacts with stress to increase anxiety symptoms in Chinese adolescents: a multiwave

- longitudinal study / Q. Ming, Y. Zhang, J. Yi [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2015. – № 15. – P. 248.
434. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response / D.K. Kim, S.W. Lim, S. Lee [et al.] // *Neuroreport*. – 2000. – Vol. 11, № 1. – P. 215-9.
435. Serotonin transporter gene polymorphisms: effects on serotonin transporter availability in the brain of suicide attempters / J. Bah, M. Lindström, L. Westberg [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2008. – Vol. 162. – P. 221–229.
436. Serotonin transporter polymorphic region 5-HTTLPR modulates risk for Parkinson's disease / X. Zhang, X. Cheng, Y.B. Hu [et al.] // *Neurobiol. Aging*. – 2014. – Vol. 35, № 8. – P. 1957.
437. Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression / D. Hranilovic, J. Stefulj, S. Schwab [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 55, № 11. – P. 1090-4.
438. Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life Parkinsonism / R.A. Lawson, A.J. Yarnall, G.W. Duncan [et al.] // *Relat. Disord.* – 2014. – Vol. 20, № 10. – P. 1071–1075.
439. Sexually dimorphic interaction between the DRD1 and COMT genes in schizophrenia / J. Hoenicka, E. Garrido, G. Ponce [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2010. – Vol. 153B, № 4. – P. 948-54.
440. Sidenberg, D.G. Analysis of new D4 dopamine receptor (DRD4) coding region variants and TH microsatellite in the Old Order Amish family (OOA110) / D.G. Sidenberg, N. King, J.L. Kennedy // *Psychiatr. Genet.* – 1994. – Vol. 4, № 2. – P. 95-9.
441. Significant association of DRD1 with nicotine dependence / W. Huang, J.Z. Ma, T.J. Payne [et al.] // *Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 123. – P. 133–40.
442. SLC6A4 STin2 VNTR genetic polymorphism is associated with tobacco use disorder, but not with successful smoking cessation or smoking characteristics: a case control study / M.R. Pizzo de Castro, M. Maes, R. Losi Guembarovski [et al.] // *BMC Genet.* – 2014. – Vol. 15. – P. 78.

443. SLC6A4 variation and citalopram response / D.A. Mrazek, A.J. Rush, J.M. Biernacka [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2009. - Vol. 150B. – P. 341–51.
444. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease / S.A. Factor, T. McAlarney, J.R. Sanchez-Ramos, W.J. Wiener // *Mov. Disord.* – 1990. – № 5. – P. 280—285.
445. Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study / M.A. Brodsky, J. Godbold, T. Roth [et al.] // *Mov. Disord.* – 2003. – Vol. 18, № 6. – P. 668-72.
446. Smith, C.T. Genetic polymorphisms regulating dopamine signaling in the frontal cortex interact to affect target detection under high working memory load / C.T. Smith, T. Swift-Scanlan, C.A. Boettiger // *J. Cogn. Neurosci.* – 2014. – Vol. 26, № 2. – P. 395-407.
447. Smoking, genes encoding dopamine pathway and risk for Parkinson's disease / Z. Gu, X. Feng, X. Dong, P. Chan // *Neurosci. Lett.* – 2010. – Vol. 482, № 1. – P. 31–4.
448. Somatodendritic localization of 5-HT1A and preterminal axonal localization of 5-HT1B serotonin receptors in adult rat brain / M. Riad, S. Garcia, K.C. Watkins [et al.] // *J. Comp. Neurol.* – 2000. – Vol. 417, № 2. – P. 181-94.
449. Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies / J.M. Gatt, K.L. Burton, L.M. Williams, P.R. Schofield // *J. Psychiatr. Res.* – 2015. – Vol. 60. – P. 1-13.
450. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak, K. Del Tredici, U. Rub [et al.] // *Neurol. Aging.* – 2003. – Vol. 24. – P. 197-210.
451. Structure of the human tyrosine hydroxylase gene: alternative splicing from a single gene accounts for generation of four mRNA types / K. Kobayashi, N. Kaneda, H. Ichinose [et al.] // *J. Biochem.* – 1988. – Vol. 103. – P. 907-912.
452. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors / D.E. Comings, R. Gade, S. Wu [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 1997. – № 2. – P. 44–56.

453. Subjectively reported sleep quality and excessive daytime somnolence in Parkinson's disease with and without dementia, dementia with Lewy body and Alzheimers disease / F. Boddy, E.N. Rowan, D. Lett [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatr.* – 2007. – Vol. 22. – P. 529-35.
454. Substance abuse disorder and major depression are associated with the human 5-HT1B receptor gene (HTR1B) G861C polymorphism / Y.Y. Huang, M.A. Oquendo, J.M. Friedman [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2003. – Vol. 28, № 1. – P. 163-9.
455. Suicidal and death ideation in Parkinson's disease / S. Nazem, A.D. Siderowf, J.E. Duda [et al.] // *Mov. Disord.* – 2008. – № 10. – P. 1573–1579.
456. Suicidal behavior in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism / K.A. Nolan, J. Volavka, P. Czobor [et al.] // *Psychiatr. Genet.* – 2000. – Vol. 10, № 3. – P. 117—124.
457. Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype / A.S. New, J. Gelernter, M. Goodman [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 50. – P. 62—65.
458. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1 / A.J. Bobb, A.M. Addington, E. Sidransky [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2005. – Vol. 134B, № 1. – P. 67-72.
459. Survival of Parkinson's disease patients in a large prospective cohort of male health professionals / H. Chen, S.M. Zhang, M.A. Schwarzschild [et al.] // *Mov. Disord.* – 2006. – Vol. 2, № 7. – P. 1002-7.
460. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients / E. Dupont, A. Andersen, J. Boas [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 1996. – Vol. 93, № 1. – P. 14-20.
461. Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study / A.F. Leentjens, K. Dujardin, L. Marsh [et al.] // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 484–492.
462. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform / D.J. Walther, J.U. Peter, S. Bashammakh [et al.] // *Science.* – 2003. – Vol. 299. – P. 76.

463. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database / N.C. Allen, S. Bagade, M.B. McQueen [et al.] // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 827-834.
464. Systematic review of genome-wide gene expression studies of bipolar disorder / F. Seifuddin, M. Pirooznia, J.T. Judy [et al.] // *BMC Psychiatry.* – 2013. – Vol. 13. – P. 213.
465. Tandberg, E. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study / E. Tandberg, J.P. Larsen, K. Karlsen // *Mov. Dis.* – 1999. – Vol. 14, № 6. – P. 922-6.
466. Tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) / M.I. Seaman, J.B. Fisher, F. Chang, K.K. Kidd // *Am. J. Med. Genet.* – 1999. – Vol. 88, № 6. – P. 705-709.
467. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia / A.F. Al Hadithy, S.A. Ivanova, P. Pechlivanoglou [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 33. – P. 475-481.
468. Tarter, R.E. Genetics and primary prevention of drug and alcohol abuse / R.E. Tarter // *Int. J. Addict.* – 1995. – Vol. 30, № 11. – P. 1479-84.
469. Taylor, S. Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies / S. Taylor // *Mol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 18, № 7. – P. 799-805.
470. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity / M.J. Parsons, U.M. D'Souza, M.J. Arranz [et al.] // *Biol. Psychiatry.* - 2004. – Vol. 56, № 6. – P. 406-10.
471. The 7R polymorphism in the dopamine receptor D4 gene (DRD4) is associated with financial risk-taking in men / A. Dreber, C.L. Apicella, D.T.A. Eisenberg [et al.] // *Evol. Hum. Behav.* – 2009. – Vol. 30. – P. 85–92.
472. The accuracy of diagnosis of major depression in patients with Parkinson's disease: a comparative study among the UPDRS, the geriatric depression scale and

- the Beck depression inventory / V. Tumas, G.G. Rodrigues, T.L. Farias, J.A. Crippa // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2008. – Vol. 66, № 2A. – P. 152–156.
473. The association of attempted suicide with genetic variants in the SLC6A4 and TPH genes depends on the definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis / R.C. Clayden, A. Zaruk, D. Meyre [et al.] // *Transl. Psychiatry.* – 2012. – № 2. – P. e166.
474. The association of functional catechol-O-methyltransferase haplotypes with risk of Parkinson's disease levodopa treatment response and complications / M. Bialecka, M. Kurzawski, G. Klodowska-Duda [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2008. – Vol. 18, № 9. – P. 15–21.
475. The association of serotonin transporter gene polymorphism and geriatric depression: a meta-analysis / Z. Gao, H. Yuan, M. Sun [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2014. – № 578. – P. 148-52.
476. The catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism affects short-term treatment response to mirtazapine, but not to paroxetine in major depression / A. Szegedi, D. Rujescu, A. Tadic [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2005. – № 5. – P. 49–53.
477. The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in Parkinson's disease: a discriminant analytic approach / A.F. Leentjens, J. Marinus, J.J. Van Hilten [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2003. – Vol. 15, № 1. – P. 74–77.
478. The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with comorbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder / B.R. Lawford, R. Young, E.P. Noble [et al.] // *Eur. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 21. – P. 180–185.
479. The D4 dopamine receptor (DRD4) maps to distal 11p close to HRAS / J. Gelernter, J.L. Kennedy, H.H. van Tol [et al.] // *Genomics.* – 1992. – Vol. 13, № 1. – P. 208-10.

480. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort / C.H. Williams-Gray, J.R. Evans, A. Goris [et al.] // *Brain*. – 2009. – Vol. 132, № Pt. 11. – P. 2958-69.
481. The dopamine D2 receptor gene and depressive and anxious symptoms in childhood: associations and evidence for gene-environment correlation and gene-environment interaction / E.P. Hayden, D.N. Klein, L.R. Dougherty [et al.] // *Psychiatr. Genet.* – 2010. – Vol. 20. – P. 304–310.
482. The dopamine D2 receptor gene is a susceptibility locus for Parkinson's disease / R.L. Oliveri, G. Annesi, M. Zappia [et al.] // *Mov. Disord.* – 2000. – Vol. 15, № 1. – P. 127-31.
483. The dopamine D4 receptor (DRD4) gene exon III polymorphism, problematic alcohol use and novelty seeking: direct and mediated genetic effects / L.A. Ray, A. Bryan, J. MacKillop [et al.] // *Addict. Biol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 238–244.
484. The dopamine transporter protein gene (SLC6A3): primary linkage mapping and linkage studies in Tourette syndrome / J. Gelernter, D. Vandenberg, S.D. Kruger [et al.] // *Genomics*. – 1995. – Vol. 30. – P. 459-463.
485. The DRD4 receptor Exon 3 VNTR and 5' SNP variants and mRNA expression in human post-mortem brain tissue / J. Simpson, G. Vetuz, M. Wilson [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2010. – Vol. 153B, № 6. – P. 1228-33.
486. The EcoR V polymorphism of human monoamine oxidase A is not associated with idiopathic Parkinson's disease in a Shanghai Han population / H.J. Xie, X.H. Wang, Y.X. Hao [et al.] // *Chin. J. Med. Genet.* – 2002. – Vol. 19, № 4. – P. 329–31.
487. The effect of genetic variation of the serotonin 1B receptor gene on impulsive aggressive behavior and suicide / H. Zouk, A. McGirr, V. Lebel [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2007. – Vol. 144 B, № 8. – P. 996-1002.

488. The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study / H.A. Hanagasi, H. Gurvit, P. Unsalan [et al.] // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 26. – P. 1851–8.
489. The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP / D.K. Grandy, M. Litt, L. Allen [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 1989. – Vol. 45, № 5. – P. 778-85.
490. The human serotonin 5-HT_{2C} receptor: complete cDNA, genomic structure, and alternatively spliced variant / E. Xie, L. Zhu, L. Zhao, L.S. Chang // *Genomics.* – 1996. – Vol. 35, № 3. – P. 551-61.
491. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants / M. Nakamura, S. Ueno, A. Sano, H. Tanabe // *Mol. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 5, № 1. – P. 32-8.
492. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease / B. Ravina, R. Camicioli, P.G. Como [et al.] // *Neurology.* – 2007. – Vol. 69. – P. 342–347.
493. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease / R.M. Zweig, J.E. Cardillo, M. Cohen [et al.] // *Neurology.* – 1993. – Vol. 43, № 5. – P. 986-91.
494. The monoamine oxidase B gene exhibits significant association to ADHD / J. Li, Y. Wang, S. Hu [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2008. – Vol. 147, № 3. – P. 370-4.
495. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease / K. Seppi, D. Weintraub, M. Coelho [et al.] // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 26. – P. S42–80.
496. The neurobiological link between OCD and ADHD / S. Brem, E. Grünblatt, R. Drechsler [et al.] // *Atten. Defic. Hyperact. Disord.* – 2014. – Vol. 6, № 3. – P. 175–202.
497. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study / E. Tandberg, J.P. Larsen, D. Aarsland, J.L. Cummings // *Arch. Neurol.* - 1996. - Vol. 53. - P. 175–179.

498. The Parkinson's disease-associated H50Q mutation accelerates α -Synuclein aggregation in vitro / D. Ghosh, M. Mondal, G.M. Mohite [et al.] // *Biochemistry*. – 2013. – Vol. 52, № 40. – P. 6925-7.
499. The Priamo study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease / P. Barone, A. Antonini, C. Colosimo [et al.] // *Mov. Disord.* – 2009. – Vol. 24, № 11. – P. 1641–1649.
500. The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motor disability and quality of life / A. Antonini, P. Barone, R. Marconi [et al.] // *J. Neurol.* – 2012. – Vol. 259, № 12. – P. 2621-31.
501. The quantification of COMT mRNA in post mortem cerebellum tissue: diagnosis, genotype, methylation and expression / E.L. Dempster, J. Mill, I.W. Craig, D.A. Collier // *BMC Med. Genet.* – 2006. – № 7. – P. 10.
502. The relationship between DRD2 gene polymorphisms (C957T and C939T) and schizophrenia: a meta-analysis / L. Liu, D. Fan, N. Ding [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2014. – Vol. 583. – P. 43-8.
503. The relationship between EcoRV site polymorphism of monoamine oxidase type A gene and Parkinson disease in Chinese / X.H. Jiang, Q.Y. Xu, J.F. Yang [et al.] // *Chin. J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 19, № 4. – P. 255–9.
504. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder / J.F. Quist, C.L. Barr, R. Schachar [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 8, № 1. – P. 98-102.
505. The serotonin receptor HTR1B: gene polymorphisms in attention deficit hyperactivity disorder / A. Ickowicz, Y. Feng, K. Wigg [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2007. – Vol. 144B, № 1. – P. 121-5.
506. The serotonin transporter gene: polymorphism and haplotype analysis in Russian suicide attempters / D. Gaysina, A. Zainullina, R. Gabdulhakov [et al.] // *Neuropsychobiology*. – 2006. – Vol. 54. – P. 70–4.

507. The structure and signalling properties of 5-HT receptors: an endless diversity? / G.R. Martin, R.M. Eglen, M.W. Hamblin [et al.] // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1998. – Vol. 19, № 1. – P. 2-4.
508. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years / M.A. Hely, W.G. Reid, M.A. Adena [et al.] // *Mov. Disord.* – 2008. – Vol. 23. – P. 837–844.
509. Thorpy, M.J. Sleep disorders in Parkinson's disease / M.J. Thorpy // *Clin. Cornerstone.* – 2004. – № 6, Suppl. 1A. – P. S7-15.
510. Todd, R.D. Family, genetic, and imaging studies of early-onset depression / R.D. Todd, K.N. Botteron // *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N Am.* – 2001. – Vol. 10, № 2. – P. 375-90.
511. Tolleson, C. The function of tyrosine hydroxylase in the normal and Parkinsonian brain / C. Tolleson, D. Classen // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* – 2012. – Vol. 11, № 4. – P. 381-6.
512. TPH2 in the ventral tegmental area of the male rat brain / N. Carkaci-Salli, U. Salli, K.L. Kuntz-Melcavage [et al.] // *Brain Res. Bulletin.* – 2011. – Vol. 84. – P. 376–380.
513. Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with DRD4 and DRD5 / V. Kustanovich, J. Ishii, L. Crawford [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 9, № 7. – P. 711–717.
514. Tremor and clinical fluctuation are related to sleep disorders in Chinese patients with Parkinson's disease / H. Zhou, C. Shen, J. Chen [et al.] // *Transl. Neurodegener.* – 2014. – № 3. – P. 21.
515. Tremor in Parkinson's disease is not associated with the DRD3 Ser9Gly polymorphism / S. Paus, F. Gadow, O. Kaut [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 381-3.
516. Tripp, G. Neurobiology of ADHD / G. Tripp, J.R. Wickens // *Neuropharmacology.* – 2009. – Vol. 57. – P. 579–589.

517. Tripp, G. Research review: dopamine transfer deficit: a neurobiological theory of altered reinforcement mechanisms in ADHD / G. Tripp, J.R. Wickens // *J. Child Psychol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 49, № 7. – P. 691-704.
518. Twelve-year retrospective analysis of outpatients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Shanghai / L. Jiang, Y. Li, X. Zhang [et al.] // *Shanghai Arch. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 25, № 4. – P. 236-42.
519. Underwood, M.D. Serotonergic and noradrenergic neurobiology of alcoholic suicide / M.D. Underwood, J.J. Mann, V. Arango // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2004. – Vol. 28, № 5, Suppl. – P. 57S-69S.
520. Use of antidepressants and the risk of Parkinson's disease: a prospective study / A. Alonso, L.A.G. Rodriguez, G. Logroscino, M.A. Hernan // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 80. – P. 671–675.
521. Van Hilten, J.J. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease / J.J. Van Hilten, M. Weggman, E.A. Velde // *J. Neurol. Transm. Park Dis. Dement. Sect.* – 1993. – № 5. – P. 235—244.
522. Variability in the Effect of 5-HTTLPR on Depression in a Large European Population: The Role of Age, Symptom Profile, Type and Intensity of Life Stressors / G. Juhasz, X. Gonda, G. Hullam [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0116316.
523. Visual hallucinations in Parkinson's disease are not influenced by polymorphisms of serotonin 5-HT_{2A} receptor and transporter genes / L. Kiferle, R. Ceravolo, L. Petrozzi [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2007. – Vol. 422, № 3. – P. 228-31.
524. Wang, J. Association study of dopamine D₂, D₃ receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD / J. Wang, Z.L. Liu, B. Chen // *Neurology.* – 2001. – Vol. 56, № 12. – P. 1757-9.
525. Weber, E.T. Htr2a Gene and 5-HT(2A) Receptor Expression in the Cerebral Cortex Studied Using Genetically Modified Mice / E.T. Weber, R. Andrade // *Front. Neurosci.* – 2010. – № 4. – P. 36.

526. Williams, J. Bringing ontology to the gene ontology / J. Williams, W. Andersen // *Comp. Funct. Genomics*. – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 90-3.
527. Working conditions, serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety disorders: a prospective cohort study / B. Liu, C. Lavebratt, T. Nordqvist [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2013. – Vol. 151, № 2. – P. 652-9.
528. Wu, G. Prediction of presence and absence of two- and three-amino-acid sequences of human monoamine oxidase from its amino acid composition according to the random mechanism / G. Wu, S. Yan // *Biomol. Eng.* – 2001. – Vol. 18, № 1. – P. 23-7.
529. Xie, T. Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription / T. Xie, S.L. Ho, D. Ramsden // *Mol. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 56, № 1. – P. 31-8.
530. Zhang, J.L. No association between polymorphism of serotonin transporter gene and depression in Parkinson's disease in Chinese / J.L. Zhang, J.F. Yang, P. Chan // *Neurosci. Lett.* – 2009. – Vol. 455, № 3. – P. 155-8.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

531. Ахмадеева, Г.Н. Исследование влияния полиморфных вариантов гена DRD4 на развитие и течение болезни Паркинсона / Г.Н. Ахмадеева, И.М. Хидиятова, А.З. Садыкова, И.Р. Гилязова, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова // **Научный журнал «Известия Самарского научного центра РАН»**. 2011. – Т. 13. № 3-5. – С. 228.
532. Хидиятова, И.М. Исследование влияния полиморфизма гена COMT на характер клинического течения болезни Паркинсона // И.М. Хидиятова, Г.Н. Ахмадеева, И.Р. Гилязова, Т.Р. Насибуллин, И.А. Туктарова, А.Р. Байтимеров, Н.Д. Демчук, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова // **Неврологический журнал**. - 2013. -№ 3.-С. 22-27.

533. Путенихина К.В. Репликация данных полногеномных анализов ассоциации с болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан / К.В. Путенихина, И.М. Хидиятова, Г.Н. Ахмадеева, Э.К. Хуснутдинова // Вестник Челябинского государственного университета. 2013. - № 7 (298). Вып. 2. С. 42–43.
534. Ахмадеева, Г.Н. Изучение возможных факторов риска возникновения тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан / Г.Н. Ахмадеева, Г.Н. Таюпова, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, И.М. Хидиятова // **Неврологический вестник**. - 2015. - № 1. - С. 27-31.
535. Ахмадеева, Г.Н. Тревожно-депрессивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан / Г.Н. Ахмадеева, Р.В. Магжанов // **Уральский медицинский журнал**. – 2015. - № 2. С. 44-48.
536. Ахмадеева, Г.Н. Факторы риска возникновения когнитивных нарушений и расстройств ночного сна у пациентов с болезнью Паркинсона / Г.Н. Ахмадеева, Г.Н. Таюпова, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, И.М. Хидиятова // **Неврологический вестник**. – 2015. - № 3. - С. 5-10.
537. Ахмадеева, Г.Н. Клинические особенности, диагностика и лечение когнитивных расстройств при болезни Паркинсона / Г.Н. Ахмадеева, Р.В. Магжанов, Г.Н. Таюпова, А.Р. Байтимеров // **Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика**. 2017. - №9 (1). С. 101-105.
538. Ахмадеева, Г.Н. Депрессия и тревожность при болезни Паркинсона / Г.Н. Ахмадеева, Р.В. Магжанов, Г.Н. Таюпова, А.Р. Байтимеров, И.М. Хидиятова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2017. - в печати.
539. Хидиятова, И.М. Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма (глава «Молекулярно-генетическое изучение болезни Паркинсона в Республике Башкортостан»): монография / И.М. Хидиятова, И.Р. Гилязова, Г.Н. Ахмадеева, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, Э.К.

Хуснутдинова; под общ. ред. М.В. Угрюмова. – Москва: Научный мир, 2014.- Т. 1. – С. 305-316.

540. Хуснутдинова, Э.К. Поиск генетических маркеров риска развития Болезни Паркинсона / Э.К. Хуснутдинова, И.М. Хидиятова, Г.Н. Ахмадеева, И.Р. Гилязова / Научная конференция «Нейродегенеративные заболевания: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении» Москва, ИБР, 12-13 мая 2010 г.

541. Gilyazova, I. Role of Monoamine Metabolizing Enzyme Gene Polymorphisms in Parkinson's Disease Development in Bashkortostan Republic of Russia / I. Gilyazova, I. Khidiyatova, G. Akhmadeeva, A. Baitimerov, R. Magzhanov, E. Khusnutdinova // HUGO Human Genome Meeting 2011. Dubai, UAE 14th-17th March.

542. Akhmadeeva, G.N. The study of a role of genes catechol-*O*-methyltransferase (Val108Met), tyrosine hydroxylaseTH (VNTR in 1 exon), and a dopamine receptor DRD4 (VNTR in 5'UTR-areas) in development of disease and neuropsychological abnormalities at Parkinson's disease patients // G.N. Akhmadeeva, I.M. Hidiyatova, A.Z. Sadyikova, I.R. Gilyzova, A.R. Baytimerov, R.V. Magzhanov, E.K. Husnutdinova // European Journal of Human Genetics, 2011.

543. Ахмадеева, Г.Н. Исследование влияния полиморфных вариантов гена катехол-орто-метилтрансферазы (COMT) на развитие заболевания и когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона / Г.Н. Ахмадеева, И.М. Хидиятова, И.Р. Гилязова, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова // Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии". 17-19 мая 2011 года, г. Курск. С. 28-29.

544. Ахмадеева, Г.Н. Модифицирующее влияние полиморфизма Val108Met гена COMT на развитие и течение болезни Паркинсона / Г.Н. Ахмадеева, И.М. Хидиятова, И.Р. Гилязова, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, Э.К.

Хуснутдинова // II Национальный Конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движения // 21-23 сентября 2011 г.

545. Байтимеров, А.Р. Мониторинг работы специализированного паркинсонологического приема в Республике Башкортостан / А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, Г.Н. Ахмадеева, Г.Н. Суфьянова, Э.К. Хуснутдинова, И.М. Хидиятова // II Национальный Конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движения // 21-23 сентября 2011 г.

546. Ахмадеева, Г.Н. Модифицирующая роль полиморфных вариантов гена рецептора дофамина D4 на характер клинического течения болезни Паркинсона // Г.Н. Ахмадеева, И.М. Хидиятова, А.З. Садыкова, А.Р. Сафиуллина, И.Р. Гилязова, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова // Материалы II Всероссийской школы-конференции, 27-29 сентября 2011 г. Уфа. БИОМИКА. 2011. – Т. 1. - № 2.

547. Хуснутдинова, Э.К. Поиск генетических маркеров риска развития параноидной шизофрении, униполярной депрессии и болезни Паркинсона / Э.К. Хуснутдинова, И.М. Хидиятова, А.Э. Гареева, Г.Н. Ахмадеева // Фундаментальные науки – медицине. Тезисы докладов на конференциях и семинарах по научным направлениям Программы в 2011 году. М.: Фирма «Слово», 2011. – 340 с.

548. Ахмадеева, Г.Н. Характеристика инсомнии и когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан / Г.Н. Ахмадеева, Р.В. Магжанов // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (43-й конференции молодых ученых и 67-й студенческой научной конференции Смоленского государственного медицинского университета). Смоленский медицинский альманах. – 2015. - № 1. - С. 119.

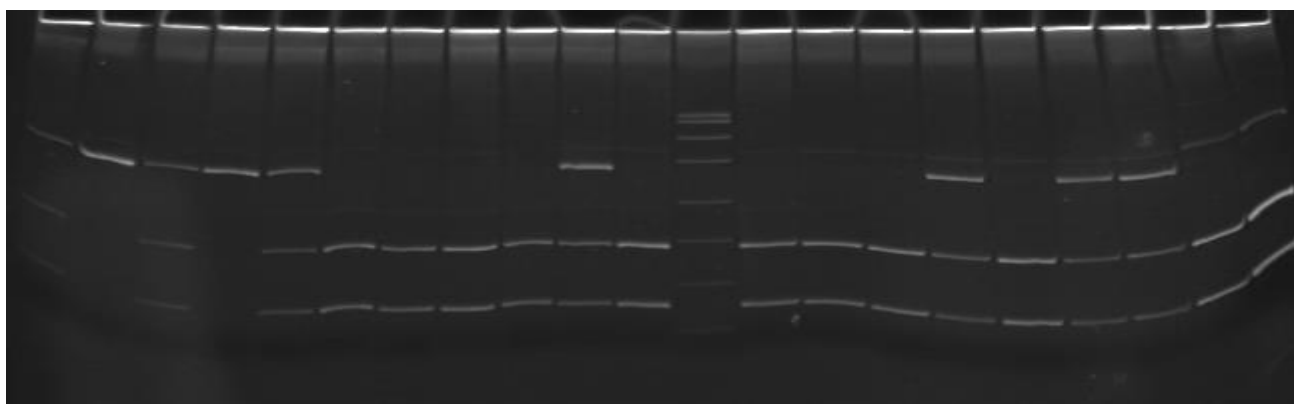
549. Ахмадеева, Г.Н. Репликативное исследование по данным полногеномного анализа ассоциаций с болезнью Паркинсона в Республике

Башкортостане / Г.Н. Ахмадеева, И.М. Хидиятова, И.Р. Гилязова, Р.В. Магжанов, Э.К. Хуснутдинова // Тезисы VII съезда Российского общества медицинских генетиков, Санкт-Петербург, 19-23 мая 2015 г. и 3-й Всероссийской конференции с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы», Санкт-Петербург, 19-20 мая 2015 г. - Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14. - № 2. – С. 12-13.

550. Ахмадеева, Г.Н. Нарушения сна и бодрствования при болезни Паркинсона / Г.Н. Ахмадеева, Р.В. Магжанов, И.М. Хидиятова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2015. - № 5. – С. 14-22.

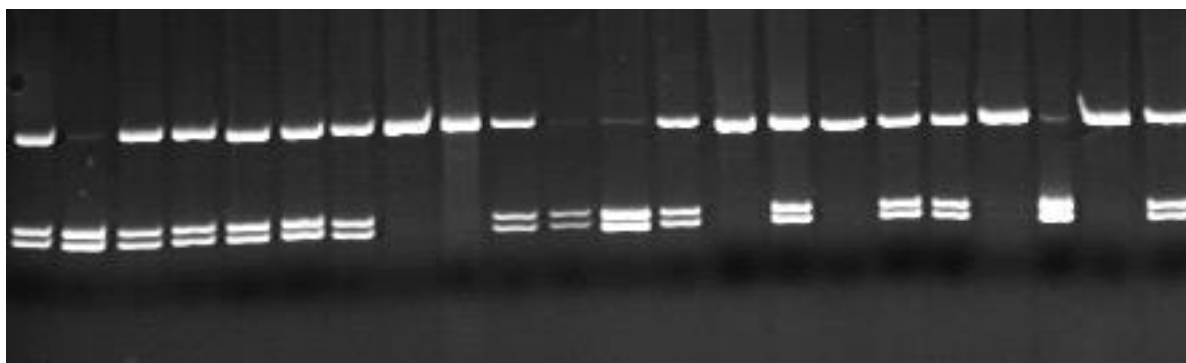
551. Таюпова, Г.Н. Вегетативные и когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан / Г.Н. Таюпова, Г.Н. Ахмадеева, А.Р. Байтимеров, Р.В. Магжанов // Тезисы XVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Давиденковские чтения», Санкт-Петербург, 29-30 сентября 2016 г. Издательство «Человек и его здоровье». – 2016. – С. 248-249.

ПРИЛОЖЕНИЯ



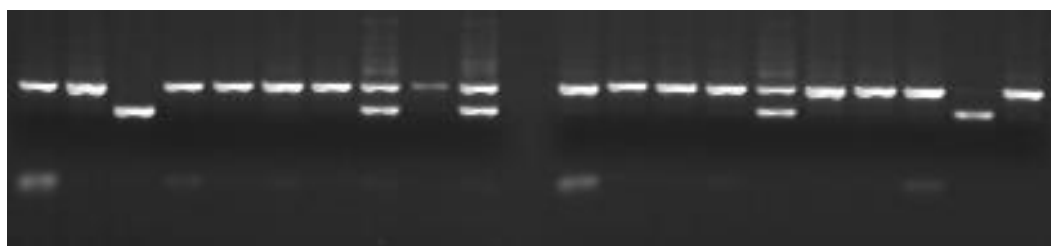
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

Рис.1. Электрофореграмма, демонстрирующая генотипирование полиморфного локуса 32806C>T (*TaqI*) гена *DRD2*. Дорожки 2 и 4 – генотип *A1/A1, 1,3,5,10,16, 18 и 19 – генотип *A1/A2, дорожка 12 - маркер молекулярного веса (Puc19/*MspI*), все остальные дорожки – генотип *A2/A2.



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22

Рис.2. Электрофореграмма, демонстрирующая генотипирование полиморфного локуса *rs6275* (*NcoI*) гена *DRD2*. Дорожки 2, 11, 12 и 20 – генотип *N2/N2, 8, 9, 14, 16, 19 и 21 – генотип *N1/N1, все остальные дорожки – генотип *N1/N2



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

Рис.3. Электрофореграмма, демонстрирующая генотипирование полиморфного локуса *VNTR 120bp* в 5'-UTR гена *DRD4*. Дорожки 3 и 20 – генотип *120/120, дорожки 8, 10 и 16 – генотип *120/240, остальные дорожки – генотип *240/240.

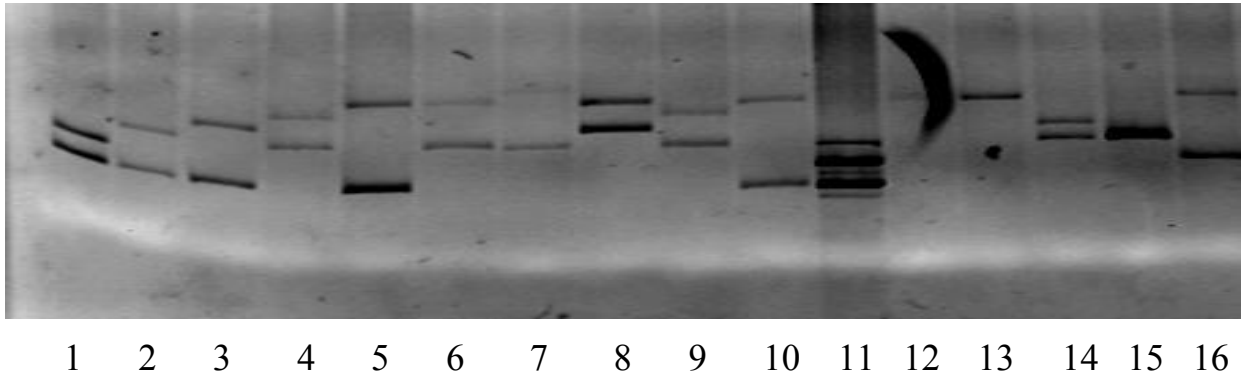


Рис. 4. Электрофореграмма, демонстрирующая генотипирование полиморфного локуса *VNTR* 48bp гена *DRD4*. Дорожка 1 - генотип *2R/3R, дорожка 2 – генотип *2R/4R, дорожка 3 – генотип *2R/5R, дорожка 4 – генотип *4R/6R, дорожки 5 и 10 – генотип *2R/7R, дорожка 6 – генотип *4R/7R, дорожка 7 – генотип *4R/8R, дорожка 8 – генотип *5R/7R, дорожка 9 – генотип *4R/6R, дорожки 12 и 13 – генотип *7R/7R, дорожка 14 – генотип *4R/5R, дорожка 15 – генотип *4R/4R, дорожка 16 – генотип *3R/7R.

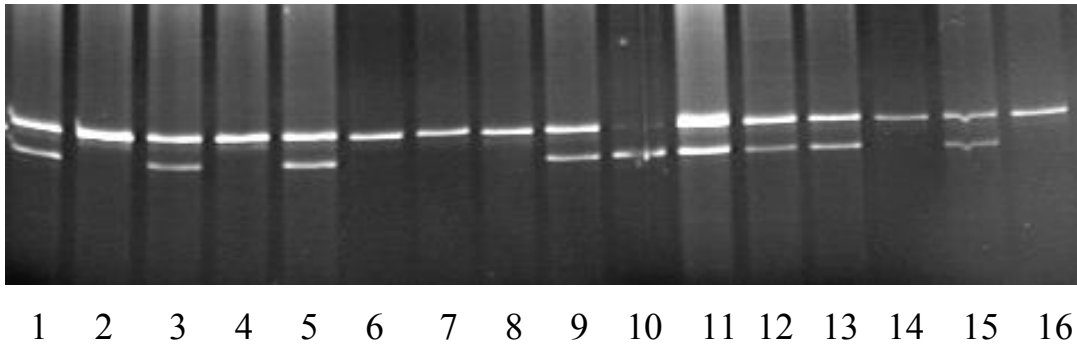


Рис.5. Электрофореграмма, демонстрирующая генотипирование полиморфного локуса *rs747302* (616C>T) гена *DRD4*. Дорожки 1, 3, 5, 9, 10, 11, 12, 13 и 15 – генотип *C/G, дорожки 2, 4, 6, 7, 8, 14 и 16 – генотип *C/C.

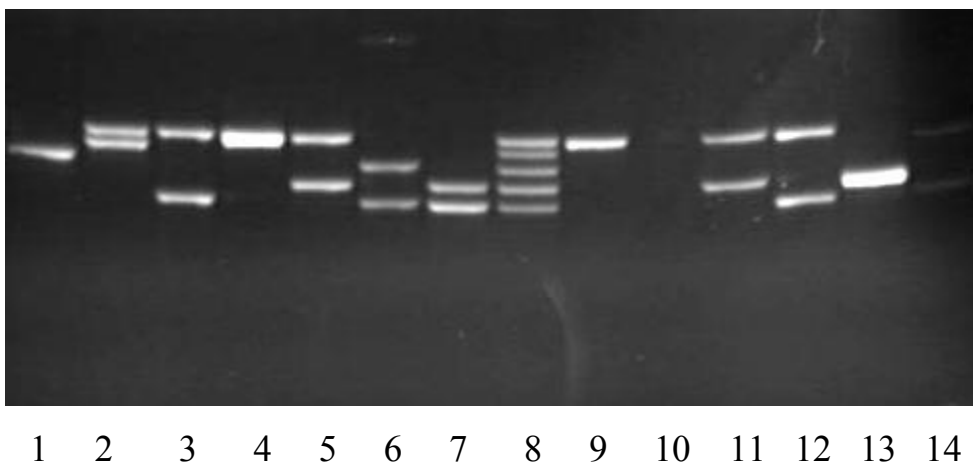


Рис.6. Электрофореграмма, демонстрирующая генотипирование полиморфного локуса тетра nukлеотидных повторов (TCAT)_n гена *TH*. Дорожка 1 - генотип *2R/3R, дорожка 2 – генотип *2R/4R, дорожка 3 – генотип *2R/5R, дорожка 4 – генотип *4R/6R, дорожки 5 – генотип *2R/7R, дорожка 6 – генотип *4R/7R, дорожка 7 – генотип *4R/8R, дорожка 8 –

маркер молекулярного веса (2-Log Ladder, New England Biolabs), дорожка 9 – генотип $*4R/6R$, дорожки 11 – генотип $*7R/7R$, дорожка 12 – генотип $*4R/5R$, дорожка 13 – генотип $*4R/4R$.

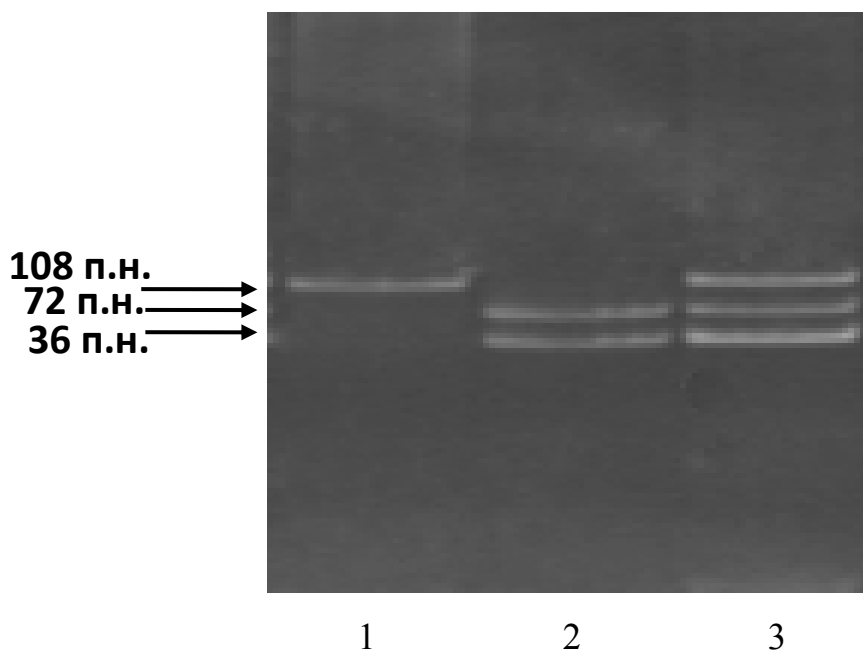


Рис. 7. Электрофореграмма, демонстрирующая генотипирование полиморфного локуса *rs4680* гена *COMT*. Дорожка 1 – генотип $*G/G$, 2 – генотип $*A/A$, 3 – генотип $*G/A$.

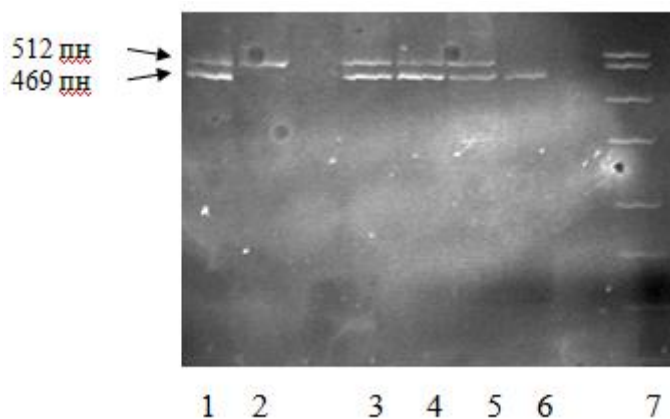


Рис. 8. Электрофореграмма, демонстрирующая генотипирование полиморфного локуса *5-HTT LPR* гена *5-HTT*. Дорожки 1,3, 4, 5 – генотип $*S/L$; дорожка 2 – генотип $*L/L$; дорожка 6 – генотип $*S/S$; дорожка 7 – маркер молекулярного веса (Puc19/MspI).

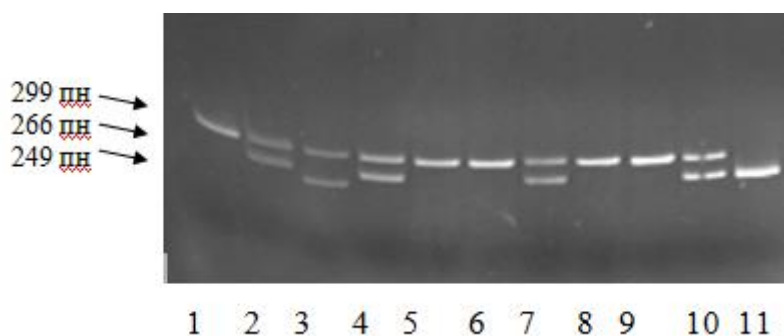


Рис. 9. Электрофореграмма, демонстрирующая генотипирование полиморфного локуса *STin2* гена *5-HTT*. Дорожки 1, 5, 6, 8 и 9 - генотип *STin2*12/12*, дорожки 2, 4, 7, 10 - генотип *STin2*10/12*, дорожка 3 – генотип *STin2*9/12*, дорожка 11 – генотип *STin2*10/10*.

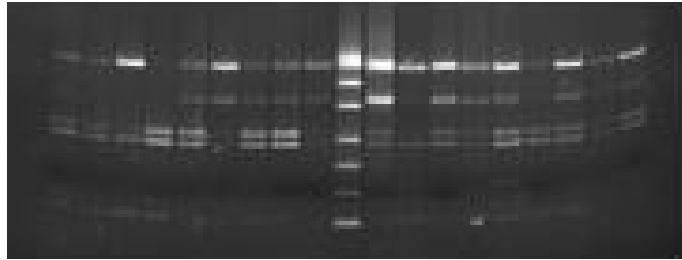


Рис.10. Электрофореграмма, демонстрирующая генотипирование полиморфного локуса - *1438A>G (rs6311)* гена *HTR2A*. Дорожки 1, - генотип **G/G*, дорожки 2 - генотип **A/G*, дорожка 3 – генотип **A/A*, дорожка 11 – маркер молекулярного веса (Puc19/MspI).

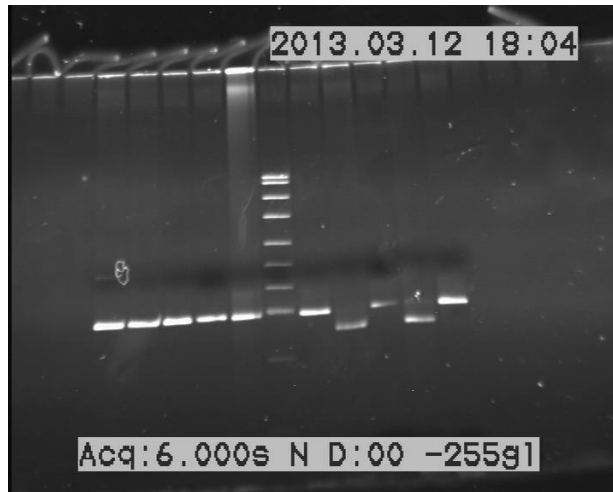


Рис. 11. Электрофореграмма, демонстрирующая генотипирование полиморфного локуса *Cys23Ser (rs6318)* гена *HTR2C*. Дорожки 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 и 11 - генотип **Cys/Cys*, дорожки 8 - генотип **Ser/Ser*, дорожка 10 – генотип **Cys/Ser*, дорожка 6 – маркер молекулярного веса (Puc19/MspI).

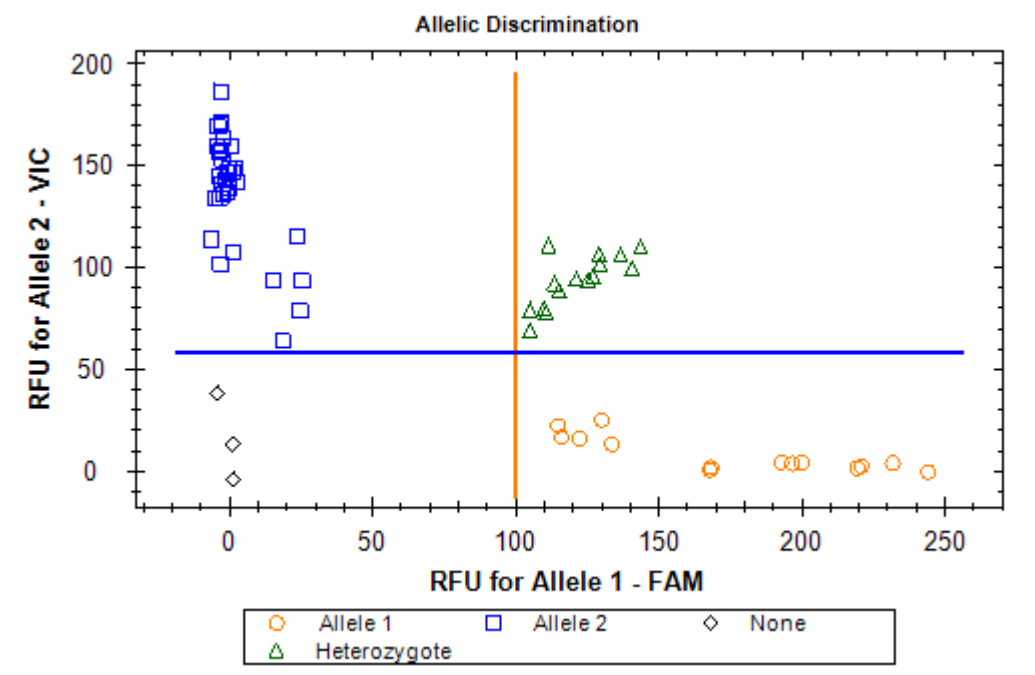


Рис. 12. Картина анализа проведенной амплификации методом ПЦР с флуоресцентной детекцией (FLASH/RTAS), типичная для исследуемых полиморфных локусов генов *DRD1*, *DRD3*, *MAO-B*, *HTR1B* и *TPH1*.

Таблица 1.

Полиморфные локусы, последовательности праймеров и номенклатура аллелей маркеров, анализируемых с помощью электрофореза

Ген (SNP)	Последовательность праймеров	Метод детекции	Аллели (размер фрагментов, п.н.)	Ссылка
<i>DRD2</i> (<i>TaqI</i> или <i>rs1800497</i> или <i>32806C>T</i>)	5'- acggctggccaagttgtcta -3' 5'- ccttctgagtgatca -3'	ПЦР/ПДРФ (<i>TaqI</i>)	*A1 (310) *A2 (180 + 130)	Chen, 1997
<i>DRD2</i> (<i>rs6275</i> или <i>NcoI</i>)	5'- cttgtccggctttacc -3' 5'- atcctgcagccatgg -3'	ПЦР/ПДРФ (<i>Bsp19I</i>)	*N1 (454) *N2 (274 + 180)	Chen, 1997
<i>DRD4</i> (<i>VNTR 48bp</i>)	5'- gcgactacgtggtctactcg -3' 5'- aggaccctcatggccttg -3'	ПЦР	*2R (379) *3R (427) *4R (475) *5R (523) *6R (571) *7R (619) *8R (667)	Ding, 2002
<i>DRD4</i> (<i>VNTR 120bp</i>)	5'- gaactctaagccgaccagag -3' 5'- gtgagcctcacacaggacaag -3'	ПЦР	*S (274) *L (394)	Primer3 ^a
<i>DRD4</i> (<i>rs747302</i> или <i>616C>T</i>)	5'- tcaactgtgcaacgggtg -3' 5'- gagaaccgacaaggatggag -3'	ПЦР/ПДРФ (<i>AvaII</i>)	*C (380) *G (326 + 54)	Bookman, 2002
<i>TH1</i> ((<i>TCAT</i>) <i>n</i> -повторы)				
<i>COMT</i> (<i>rs4680</i> или <i>1947G>A</i> или <i>Val108Met</i>)	5'- gagctgggggectactgt -3' 5'- catgcacacctgtccttga -3'	ПЦР/ПДРФ (<i>BstAcl</i>)	*A (Met) (152) *G (Val) (131 + 22)	Primer3 ^a
<i>5-HTT</i>	5'- tcctccgctttggcgctcttcc -3'	ПЦР	*S (469)	Wendland,

(5-HTTLPR)	5'- tggggggttcaggggagatcctg -3'		*L (512)	2006
5-HTT (STin2)	5'- gtcagtatcacaggtcgcgag -3' 5'- tggctctagctctacgccagtg -3'	ПЦР	STin2*9 (249) STin2*10 (266) STin2*12 (299)	Fiskerstrand, 1999
HTR2A (rs6311 или -1438A>G)	5'- aagctgcaaggtagcaacagc -3' 5'- aaccaactatttctaccac -3'	ПЦР/ПДРФ (MspI)	*A (469) *G (243 + 226)	Nakamura, 1999
HTR2C (rs6318 или Cys23Ser)	5'- ttggcctattggttgggaat -3' 5'- gtctgggaattgaagcgtccac -3'	ПЦР/ПДРФ (HinfI)	*A (Cys) (104) *G (Ser) (86 + 18)	Lappalainen, 1995

Примечание: ^a – праймеры, подобранные с помощью программы Primer3 (<http://fokker.wi.mit.edu/primer3/input.htm>)

Таблица 2.

Условия амплификации анализируемых ДНК-локусов

Ген (SNP)	N	Температура	Время	Количество циклов
DRD2 (TaqI или rs1800497 или 32806C>T)	1	94°C	5 мин	1
	2	94°C	1 мин	35
		50°C 72°C	1 мин 1 мин	
DRD2 (rs6275 или NcoI)	3	72°C	5 мин	1
	1	94°C	3 мин	1
		94°C	30 сек	
2	59°C 72°C	30 сек 1 мин	34	
	3	72°C		5 мин
DRD4 (VNTR 48bp)	1	96°C	4 мин	1
	2	94°C 55°C 72°C	30 сек 1 мин 1 мин 30 сек	35
		3	72°C	
DRD4 (VNTR 120bp)	1	94°C	3 мин	1
	2	94°C 60°C 72°C	30 сек 30 сек 1 мин	35
		3	72°C	
DRD4 (rs747302 или 616C>T)	1	94°C	3 мин	1
	2	94°C 59°C 72°C	30 сек 30 сек 1 мин	35
		3	72°C	
TH1 (TCAT)n-повторы)				
COMT (rs4680 или 1947G>A или Val108Met)	1	94°C	4 мин	1
	2	94°C 62°C 72°C	30 сек 30 сек 30 сек	35
		3	72°C	
5-HTT (5-HTTLPR)	1	94°C	4 мин	1
	2	94°C 66°C	30 сек 1 мин 30 сек	35

		72°C	1 мин	
	3	72°C	10 мин	1
<i>5-HTT (STin2)</i>	1	95°C	3 мин	1
	2	95°C	30 сек	34
		55°C	30 сек	
	3	72°C	1 мин	1
<i>HTR2A (rs6311 или -1438A>G)</i>	1	94°C	4 мин	1
	2	94°C	20 сек	35
		60°C	1 мин	
3	72°C	30 сек	1	
<i>HTR2C (rs6318 или Cys23Ser)</i>	1	95°C	5 мин	1
	2	94°C	30 сек	33
		54°C	30 сек	
3	72°C	30 сек	1	

Таблица 3.

Полиморфные локусы, последовательности праймеров и номенклатура аллелей маркеров, анализируемых с помощью системы TaqMan

Ген (SNP)	Условия	Длина	Праймеры и условия
<i>DRD1 (rs4532)</i>	60C	160, 62C	DRD1-rs4532-FJ, CTTCCTAAGAGAAAGCACA DRD1-rs4532-RJ, TCCTCTCATGGAATGTTG
	65C		DRD1-rs4532-FAM, FAM- tcaagtTccCaaGcagg –BHQ-1 DRD1-rs4532-VIC, VIC- tcaagtTccTaaGcagg –BHQ-2
<i>DRD3 (rs6280)</i>	62C	157, 64C	DRD3-rs6280-FJ2, GTAGGAGAGGGCATAGTAG DRD3-rs6280-RJ2, CTGTCTCCTCACAGGAAG
	66C		DRD3-rs6280-FAM2, FAM- caggtggcCactcagct –BHQ-1 DRD3-rs6280-VIC2, VIC- caggtggcTactcagct –BHQ-2
<i>MAOB (rs1799836)</i>	59C	185, 58C	MAOB-rs1799836-FJ, GGATCTGAAATGAAAGAACA MAOB-rs1799836-RJ, CCTCTTATACCACAGGAG
	68C		MAOB-rs1799836-FAM, FAM- agcaaAagTgaCacca –BHQ-1 MAOB-rs1799836-VIC, VIC- agcaaAagCgaCacca –BHQ-2
<i>HTR1B (rs6296)</i>	59C	169, 61C	HTR1B-rs6296-FJ, CTCCCAAATGATCCCTA HTR1B-rs6296-RJ, TCGGTCACCTCTATTAAC
	61C		HTR1B-rs6296-FAM, FAM- acttgGttCacAtacac –BHQ-1 HTR1B-rs6296-VIC, VIC- acttgGttGacAtacac –BHQ-2
<i>TPH1 (rs1800532)</i>	58C	72, 52C	TPH1-rs1800532-FJ, CAGTGTACATTCCTATG TPH1-rs1800532-RJ, AGCCATTATGATTATTAATTGAC
	64C		TPH1-rs1800532-FAM, FAM- agcagCtaGcaCctaa –BHQ-1 TPH1-rs1800532-VIC, VIC- agcagCtaTcaCctaa –BHQ-2