

системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020; 120 (6): 7–16). DOI: 10.17116/jnevro20201200617.

6. Kutashov VA, Ulyanova OV. A rare neurological disease that leads to cerebrovascular accident. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (1): 360–3. Russian (Куташов В.А., Ульянова О.В. Редкое неврологическое заболевание, приводящее к нарушению мозгового кровообращения. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (1): 360–3).

7. Ulyanova OV, Sharova IV, Chevychalov SF. New coronavirus infection (COVID-19) as a cerebrovascular risk factor. *Scientific and medical bulletin of the Central Chernozem region*. 2021; (86): 50–5. Russian (Ульянова О.В., Шарова И.В., Чевычалов С.Ф. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) как фактор цереброваскулярных рисков. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья 2021; (86): 50–5).

8. Kolokolov OV, Salina EA, Yudina VV, et al. Infections, pandemics and sleep disorders. *S.S. Korsakov Journal of*

Neurology and Psychiatry. Special issues 2021; 121 (4-2): 68–74. Russian (Колоколов О.В., Салина Е.А., Юдина В.В. и др. Инфекции, пандемии и нарушения сна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски 2021; 121 (4-2): 68–74). DOI: 10.17116/jnevro202112104268.

9. Jha NK, Ojha S, Jha SK, et al. Evidence of coronavirus (CoV) pathogenesis and emerging pathogen SARS-CoV-2 in the nervous system: A review on neurological impairments and manifestations. *J Mol Neurosci* 2021; 71 (11): 2192–2209. DOI: 10.1007/s12031-020-01767-6.

10. Maleev YuV, Ulyanova OV. The basis for prevention of all diseases is rational diet. In: *Modern medicine, new approaches and current research: collection of materials of the international scientific and practical conference*. Grozny: Publishing House of the Chechen State University, 2020; p. 480–8. Russian (Малеев Ю.В., Ульянова О.В. Основа профилактики всех заболеваний — рациональное питание. В кн.: Современная медицина новые подходы и актуальные исследования: сб. материалов междунар. науч.-практ. конференции. Грозный: Изд-во Чечен. гос. ун-та, 2020; с. 480–8). DOI: 10.36684/33-2020-1-480-488.

УДК 616.8-091.818

Обзор

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

С.А. Шпилева — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии; **В.А. Калинин** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, доктор медицинских наук; **И.Е. Повереннова** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, профессор, доктор медицинских наук; **С.П. Наталевич** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии.

GENETIC ASPECTS OF PARKINSON'S DISEASE

S.A. Shpileva — Samara State Medical University, Post-graduate Student of the Department of Neurology and Neurosurgery; **V.A. Kalinin** — Samara State Medical University, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, DSc; **I.E. Poverennova** — Samara State Medical University, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Professor, DSc; **S.P. Natalevich** — Samara State Medical University, Post-graduate Student of the Department of Neurology and Neurosurgery.

Дата поступления — 10.01.2022 г.

Дата принятия в печать — 18.02.2022 г.

Шпилева С.А., Калинин В.А., Повереннова И.Е., Наталевич С.П. Генетические аспекты болезни Паркинсона. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2022; 18 (1): 155–159.

Цель: анализ генетических мутаций у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Для реализации поставленной цели изучены статьи и диссертационные исследования российских авторов, а также зарубежные литературные источники, размещенные в научных базах данных, таких как PubMed и Medscape. Список литературы состоит из 25 научных работ, изданных с 2015 по 2022 г. В результате обобщения и систематизации данных выявлено: мутации в различных локусах генов приводят к разным клиническим фенотипам болезни Паркинсона, что может помочь спрогнозировать течение заболевания. Установлено, что мутация в гене GBA является наиболее часто встречающимся генетическим дефектом в российской популяции. Определение генетических мутаций, вызывающих болезнь Паркинсона, в реальной клинической практике позволит на премоторной стадии поставить диагноз и начинать лечение заболевания, особенно у людей с отягощенным семейным анамнезом.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, GBA, LRRK2, SNCA, Parkin.

Shpileva SA, Kalinin VA, Poverennova IE, Natalevich SP. Genetic aspects of Parkinson's disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2022; 18 (1): 155–159.

Objective: to analyze of genetic mutations in patients suffering from Parkinson's disease. To achieve this objective, domestic articles and dissertations were studied, as well as foreign literary sources placed in scientific databases such as PubMed and Medscape. The list of references consists of 25 scientific researchs published from 2015 to 2022. In a result of generalization and systematization of the data, it was found that mutations in different gene loci lead to different clinical phenotypes of Parkinson's disease, which can help predict the course of the disease. It was also determined that the mutation in the GBA gene is the most common genetic defect in the Russian population. Determination of genetic mutations that cause Parkinson's disease in real clinical practice will allow diagnosis and treatment of the disease at the premotor stage, especially in people with a burdened family history.

Key words: Parkinson's disease, GBA, LRRK2, SNCA, Parkin.

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности после болезни Альцгеймера нейродегенеративным заболеванием. Во всем мире за последние 20 лет количество пациентов с БП возросло примерно в 2,5 раза. Поскольку возраст — определяющий фактор риска возникновения заболевания, прогнозируется, что распространенность БП будет продолжать увеличиваться [1]. При анализе данного показателя в разных странах мира выявлено, что наибольшая распространенность отмечается в Северной Америке, Австралии и в некоторых странах Западной Европы. Это может объясняться высокой продолжительностью жизни в этих странах [2].

Важную роль для прогноза выживаемости пациента играет возраст начала болезни: при дебюте заболевания до 66 лет он составляет 21 год у мужчин и 31 год у женщин, а при дебюте старше 66 лет — 6 и 9 лет соответственно. Доказано также, что мужской пол является фактором риска возникновения БП [2].

Наличие БП у одного близкого родственника повышает риск возникновения заболевания в 2–2,5 раза, а при наличии двух больных родственников данный показатель становится в 5 раз выше. Вероятность возникновения симптомов БП у одного из монозиготных близнецов при наличии заболевания у второго составляет 55%, у dizиготных близнецов — 18%. Четкое отслеживание семейной отягощенности может быть затруднено при рецессивном наследовании, низкой пенетрантности гена, при гибели пациента до развития клинических проявлений БП [3].

Целью данного обзора является анализ генетических мутаций у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Проанализированы статьи и диссертационные исследования российских авторов, а также зарубежные литературные источники, размещенные в научных базах данных, таких как PubMed и Medscape. Библиографический список состоит из 25 научных работ (с 2015 по 2022 г.). Отбор научных данных для обзора производился на основании результатов генетических исследований при различных вариантах течения БП. Основными способами оценки результатов, опубликованных в статьях, являлись сопоставления клинических особенностей БП с выявленными мутациями.

Болезнь Паркинсона характеризуется агрегацией телец Леви, содержащих α -синуклеин, в центральной и периферической нервной системе. Данные изменения приводят к дофаминергической недостаточности, наиболее выраженной в черной субстанции [4]. Заболевание проявляется двигательными симптомами, формирующими классическую картину заболевания, а также рядом немоторных симптомов: аносмией, запором, расстройством поведения во сне в фазе быстрых движений глаз, когнитивными нарушениями и другими, причем некоторые немоторные симптомы предшествуют моторным, что доказывается гистологическими исследованиями: отложение телец Леви начинается в нижних структурах ствола мозга и обонятельных луковицах [5].

Возникновение БП — результат взаимодействия нескольких факторов: генетического, возрастного и окружающей среды [6]. За последние десятилетия было выявлено множество вариантов генов, которые в значительной степени влияют на возникновение и течение БП, и в том числе семейный паркинсонизм:

SNCA, LRRK2, Parkin, PINK1, DJ1, ATP13A2, PLA2G6, FBXO7, UCHL1, GIGYF2, HTRA2 и EIF4G1 и другие. Кроме того, было доказано, что мутации в шести генах становятся факторами риска спорадической БП: GBA, MAPT, BST1, PARK16, GAK и HLA [7]. Мутации в указанных генах изменяют митохондриальные процессы, приводящие к протеолизу, аутофагии и окислительному стрессу. Роль этих белков в идиопатической БП является областью активного изучения и, по-видимому, объектом новых терапевтических стратегий [8]. Развитие генетических методов диагностики БП с внедрением их в реальную клиническую практику позволит начать своевременное лечение, поможет спрогнозировать и модифицировать течение болезни, а также определить риски возникновения такой у людей с отягощенным семейным анамнезом по БП [9].

Наследование по моногенному аутосомному типу при БП встречается в 20% случаев и связано с мутацией в 22 генетических локусах [10]. Мутации в генах SNCA (PARK1, 4q21, 4q23), LRRK2 (PARK8, 12p12), UCHL1 (PARK5, 4p14), SPN (PARK3, 2p13), HTRA2 (PARK13, 2p12), VPS35 (PARK17, 16q11.2), EIF4G1 (PARK18, 3q27.1), DNAJC13 (PARK21, 3q22.1) имеют аутосомно-доминантный тип наследования. Мутации в генах PRKN (PARK2, 6q25.2–27), PINK1 (PARK6, 1p35–p36), DJ-1 (PARK7, 1p36.23), ATP 13A2 (PARK9, 1p36.13), PLA2G6 (PARK14, 22q13.1), FBXO7 (PARK15, 22q12–q13), DNAJC6 (PARK19, 1p31.3), SYNJ1 (PARK20, 21q22.11) определяют аутосомно-рецессивный тип наследования [11, 12].

Одной из первых была определена мутация в гене SNCA (локус PARK1, хромосомы 4q21 и 4q23), отвечающем за белок α -синуклеин. Данный белок содержит 140 аминокислот, имеет тенденцию к α -спиральной укладке, при определенных условиях образует агрегаты. Функция белка α -синуклеина — участие в везикулярном транспорте в пресинаптических окончаниях нигростриарных клеток и хранение дофамина. В случае мутации происходит агрегация белка и формирование телец Леви в нигральных нейронах, которые обладают нейротоксичностью и имеют прионные свойства. Данная мутация связана с аутосомно-доминантным типом наследования [10, 13]. Мутации в гене SNCA представлены в виде точечных мутаций и в виде мультипликаций (дупликации и трипликации). Выделено семь миссенс-мутаций в SNCA, которые были описаны как причины семейной БП: A53T, A30P, E46K, H50Q, G51D, A53E и A53V. Экспериментальным путем было определено, что при E46K, H50Q и A53T отмечается большее количество включений α -синуклеина, а при A30P, G51D и A53E выявляется снижение способности мутантного α -синуклеина взаимодействовать с кислыми фосфолипидами [4]. Данные генетические дефекты, различающиеся по клиническим проявлениям, были описаны в разных семьях. Мутация A53T вызывает тяжелую форму БП с выраженной деменцией. Данная мутация встречалась в семьях из Греции, Италии, Кореи и Швеции. При мутации A30P, описанной в немецкой семье, заболевание начинается в более позднем возрасте и сопровождается легкой деменцией. Генетические дефекты A53E и G51D вызывают БП, имеющие черты, сходные с мультисистемной атрофией. При данных типах заболевание начинается в возрасте 40–45 лет. Мутация G51D была определена в одной семье из Великобритании. Клиническая картина, развивающаяся при мутации E46, имеет раннее начало и напоминает деменцию

Ответственный автор — Шпилева Светлана Александровна
Тел.: +7 (927) 6122118
E-mail: svetlana.shpileva1@yandex.ru

с тельцами Леви. Данная мутация была идентифицирована в испанской семье. Мутация H50Q характеризуется леводопой-чувствительным паркинсонизмом и деменцией [3, 4].

Мультипликации гена SNCA представлены дупликациями и трипликациями. Частота данного типа мутаций возникает в 2% случаев всех семейных форм БП, они встречаются значительно чаще точечных мутаций. При дупликации возникает классический вариант БП с более выраженными когнитивными нарушениями, при трипликации развивается БП с ранним началом, а также более выраженными когнитивными и психиатрическими симптомами [11].

Мутация в гене LRRK2 (локус PARK8, хромосома 12p12), которая также наследуется по аутосомно-доминантному типу, является возрастзависимой. При этом пенетрантность в 40–50 лет составляет 30%, в 50–60 лет — 50% и в 60–70 лет — 75%. У лиц старше 70 лет данные мутации единичны [10]. Ген LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2) кодирует белок дардарин, являющийся цитоплазматической ГТФ-зависимой киназой. Он состоит из 2527 аминокислот, имеет ферментативную активность (гуанозинтрифосфатазу и протеинкиназу) [4]. Дардарин принимает участие в процессинге белков и везикулярном транспорте, в росте и ветвлении аксонов, а также в функционировании аппарата Гольджи, лизосом и митохондрий [14]. В случае мутации происходит патологическое усиление киназной активности дардарина, нарушение регуляции макроаутофагии и митохондриальные аномалии. Клинические проявления при данном типе схожи с классическим течением БП с поздним началом заболевания и хорошим ответом на леводопу [8, 10].

Выделяют несколько мутаций гена LRRK2: G2019S, R1441, G2385R, R1628P. Мутация G2019S, которая была описана самой первой, характеризуется заменой глицина на серин в позиции 2019. Данная мутация имеет особенности в распространении: в Северной Африке в 34–41% случаев, у евреев ашкенази встречается в 10–25%, в Европе — в 1–7%, в России — в 5,9%, в странах Северной Америки и Азии — по 1–3% и менее 1% случаев соответственно. Мутация R1441 в популяции встречается достаточно редко. Однако у жителей Северной Испании данный вариант мутации гена LRRK2 отмечен в 20% случаев семейных форм БП. Мутации G2385R и R1628P чаще обнаруживаются у жителей азиатских стран. В Корее мутация G2385R определяется в 8,9% случаев, в Китае — у 8% пациентов с семейной формой БП. Есть данные, что данная мутация определялась у пациентов из Тайваня и Японии [3]. Мутация в гене LRRK2 может приводить не только к семейной форме БП, но и к спорадическим случаям. Частота встречаемости у пациентов с семейными формами составляет 5–20%, при спорадической БП — 1–5% случаев [3].

Изменения в гене UCH-L1 или ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (локус PARK5, хромосома 4p14) приводят к нарушению убиквитин-протеасомной системы и накоплению аномальных белков. Белок, кодируемый геном UCH-L1, отвечает за гидролиз C-концевой части убиквитина и регулирует передачу α -синуклеина от клетки к клетке [15]. Фенотипически данная мутация проявляется классическим вариантом БП. Встречается достаточно редко [12].

Патология гена SPN (PARK3, 2p13), который кодирует сепиаптеринредуктазу, приводит к нарушению синтеза дофамина. Клиническая картина характе-

ризуется поздним началом БП с частым развитием деменции [3].

Мутации гена PS35 (PARK17, 16q11.2) были описаны у пациентов из Австрии, Швейцарии и Германии: D620N, P316S и R524W. Все они характеризуются классическим течением БП [3]. Ген HTRA2 в локусе PARK13 хромосомы 2p13 кодирует митохондриальную сериновую протеазу. Изменения в данном гене приводят к формированию аутосомно-доминантной БП с поздним началом [3, 12]. Для мутации в гене EIF4G1 (локус PARK18, хромосома 3q27.1) характерен классический фенотип БП, при этом его распространенность невысока. Нарушения в гене DNAJC13 (локус PARK21, хромосома 3q22.1) клинически проявляются БП с поздним началом [12].

Среди генов, определяющих аутосомно-рецессивный тип наследования, наиболее распространен PRKN (локус PARK2, хромосома 6q25.2–27). Он кодирует белок паркин, который обладает E3-лигазной активностью, а в его функции входит участие в полиубиквитинировании — переносе молекул убиквитина к белковым молекулам [3]. Клинически данная мутация проявляется ранним началом (до 40–45 лет) с медленным доброкачественным прогрессированием и симметричной симптоматикой, наличием статокINETического тремора рук, дневных флуктуаций, гиперрефлексии. Данный тип реже сопровождается вегетативными и когнитивными нарушениями. Мутация в гене PRKN характеризуется высокой чувствительностью к леводопе, а также быстрым возникновением лекарственных дискинезий, даже на небольших дозах препарата [3, 10]. Выявлено более 170 вариантов мутаций данного гена: к ним относятся делеции, инсерции, мультипликации и точечные мутации. Частота встречаемости данного генетического дефекта уменьшается по мере увеличения возраста начала заболевания [3]. Мутации паркина были обнаружены в случаях аутосомно-рецессивного паркинсонизма с ранним началом (младше 45 лет) у 20–50% пациентов, в спорадических случаях с ранним началом у 2–18% и при спорадических случаях с возрастом появления симптомов после 60 лет у 11% больных [7, 10].

Нарушение работы лизосомальной АТФ-азы связано с мутацией в гене ATP13A2 (локус PARK9). Данный фермент участвует в ауто- и митофагии, а в случае мутации нарушается процесс лизосомального пути деградации белков в дофамин-продуцирующих нигральных нейронах [9]. В экспериментах, проведенных на мышах, было доказано, что развивающаяся эндолизосомальная дисфункция при мутации в гене ATP13A2 не влияет на гомеостаз α -синуклеина [16]. Клинически данная мутация проявляется атипичным течением БП с развитием синдрома Куффера — Рейкеба с ранним началом, акинезией, выраженной деменцией, наличием пирамидных нарушений и надъядерным параличом зрения. Впервые она была описана в двух семьях из Иордании и Чили [3, 12].

Мутация в гене PINK1 (локус PARK6, хромосома 1p35-p36) представлена G309D миссенс- и W437X нонсенс-мутациями, выявленными у нескольких семей в Италии и Испании [3]. Данный ген кодирует серин-треониновую киназу, состоящую из 584 аминокислот. Ее можно назвать клеточным сенсором здоровья митохондрий [17]. Клиническая картина характеризуется ранним началом заболевания, высокой чувствительностью к леводопе, медленным прогрес-

сированием, наличием леводопа-индуцированных дискинезий [10].

Значительно реже причиной БП является генетический дефект в гене DJ-1 (локус PARK7, хромосома 1p36.23), описанный у двух голландских и итальянских семей. Изменения в гене представлены делецией, укорочениями, мутациями по типу сплайсинга и гомозиготными миссенс-мутациями (L10P, M26I, E64D, P158D, E163K, L166P and L172Q). Ген DJ-1 кодирует белок, обеспечивающий нейропротекцию в случае оксидативного стресса, путем его перехода из цитоплазмы на наружную мембрану митохондрий [3, 18].

Общим для мутаций в генах PLA2G6 (PARK14, 22q13.1), FBX07 (PARK15, 22q12-q13) и SYNJ1 (PARK20, 21q22.11) является раннее начало заболевания. Однако генетические нарушения в гене PLA2G6 будут проявляться паркинсонизмом с дистонией, а в гене FBX07 — паркинсонизмом с пирамидными симптомами. В популяции данные мутации проявляются редко [12].

В последние годы были выявлены гены, мутации в которых становятся факторами риска развития и модификации течения БП: GBA, ATXN2, C9orf72, FMR1, LINGO1. При формировании мутаций в данных генах наблюдается полигенное влияние [10]. Ген GBA (хромосома 1q22-23) кодирует глюкоцереброзидазу, которая расщепляет глюкозилцерамид на глюкозу и церамид внутри лизосом [4]. Данный ген при мутациях в обоих аллелях по аутодоминантно-рецессивному типу вызывает болезнь Гоше, которая является лизосомальной болезнью накопления. В случае гетерозиготного носительства риск развития БП возрастает в 6–10 раз и составляет примерно 7%. При этом 5–7% пациентов с болезнью Гоше к 70 годам имеют признаки БП [10]. Сегодня известно более 300 мутаций в гене GBA. Одни из самых распространенных — N370S и L444P, встречающиеся в 70% случаев. Описаны полиморфные мутации E326K и T369M гена GBA, которые повышают риск возникновения БП в два раза, не вызывая при этом болезнь Гоше [13]. Такие мутации некоторые авторы называют «легкими», в то время как «тяжелые» мутации увеличивают вероятность возникновения БП в 13 раз [19]. В 2020 г. группой ученых было проведено большое рандомизированное исследование по выявлению GBA-мутаций у пациентов с БП и с деменцией с тельцами Леви, а также у людей, не страдающих данными заболеваниями. В результате исследования было выявлено, что из 180355 человек контрольной группы GBA-мутация определялась у 7624 человека, что составляет 4,2%. По полученным результатам можно предположить, что в скором времени появится возможность генетического скрининга БП на доклинической стадии [20].

Названные ранее мутации приводят к снижению активности фермента глюкоцереброзидазы, что увеличивает уровень α -синуклеина, приводит к накоплению β -амилоидного белка и амилоидного белка-предшественника, усиливает окислительный стресс и восприимчивость нейронов к ионам металлов, микроглиальной и иммунной активации. Такие процессы ведут к гибели нейронов [21]. Эти данные подтверждаются посмертными исследованиями ткани головного мозга пациентов с GBA-ассоциированной БП, где обнаруживалось повышенное содержание митохондрий, выраженный окислительный стресс и нарушение аутофагии в клетках [22]. Клинические симптомы при дефекте в гене GBA схожи с проявля-

ниями при идиопатической БП, но отличаются более ранним началом с медленным прогрессированием, наличием более выраженных когнитивных, нейропсихологических и психотических нарушений в виде развития тревожно-депрессивных и галлюцинаторно-бредовых расстройств. Помимо этого, мутации гена GBA характеризуется хорошим ответом на леводопу, частым возникновением моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий. Замечены отличия в клинической картине между мутациями N370S и L444P гена GBA. Так, L444P характеризуется более тяжелым течением с ранним началом и быстрым прогрессированием в отличие от мутации N370S [3, 23, 24]. Частота встречаемости дефектов в гене GBA у евреев-ашкенази составляет 18%, в российской популяции это значение равно 1,85% [10]. Смертность при GBA-ассоциированной БП несколько выше, чем при БП, вызванной другими генетическими маркерами [25].

Ведутся многочисленные исследования по предотвращению дисфункции глюкоцереброзидазы путем уменьшения распада мутантного GBA и увеличения количества белков, достигающих лизосом. Расщепление глюкоцереброзидазы может быть уменьшено при снижении способности белков теплового шока распознавать мутантный фермент. Другой способ сохранения стабильности мутантного GBA — использование фармакологических шаперонов. Эти молекулы при взаимодействии с ферментом предотвращают его распад, тем самым обеспечивая проникновение белка в лизосомы. После попадания в лизосому молекула шаперона отсоединяется от белка, позволяя ферменту начать работу. Данные методы лечения являются перспективными для БП, независимо от мутационного статуса [21].

Мутации гена ATXN2 при полной экспансии три-нуклеотидных повторов (при числе копий больше 34) приводят к формированию спиноцеребеллярной атаксии 2-го типа. В случае промежуточного числа повторов (повторов CAG-копий от 28–33) может сформироваться синдром паркинсонизма, а также повышается вероятность возникновения других заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия [10].

Другой ген, повышающий риск возникновения БП, — это C9orf72. Синдром паркинсонизма возникает при промежуточной экспансии данного гена. Помимо БП, нарушения в данном гене являются причиной возникновения лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера, оливопонтocereбеллярной дегенерации, кортикобазального синдрома, болезни Гентингтона, бокового амиотрофического склероза [10]. При мутации с промежуточной экспансией гена FMR1, характеризующейся числом CGG-повторов от 39 до 55, формируется БП. Однако данный тип генетических нарушений может провоцировать не только БП, но и деменцию с мнестическими нарушениями, атипичный эссенциальный тремор [10].

По данным некоторых исследований, в российской популяции наиболее распространены мутации в генах GBA (11,6%), LRRK2 (4,6%), PARK2 (2,6%), SNCA (0,3%) и PINK1 (0,3%). Частота встречаемости мутаций в гене GBA при БП значительно выше, чем в других генах моногенного паркинсонизма. Подобные результаты выявляются в других странах мира: в популяции евреев-ашкенази — в 15–30%, в китайской популяции в 4,3%, в японской — в 9,4%, в смешанной европейской — в 6,7%. Эти данные

свидетельствуют о высокой значимости этого гена в развитии БП [10].

Заключение. Генетический фактор играет значимую роль в развитии БП. Обобщение и систематизация исследований последних лет показали, что мутации в разных генах приводят к различным клиническим фенотипам заболевания. При раннем определении генетического дефекта возможно точно поставить диагноз на премоторных стадиях болезни, а также спрогнозировать течение болезни. В мировой и российской популяциях в развитии БП большое значение имеют мутации в гене GBA, которые проявляются более ранним возрастом начала заболевания, выраженными когнитивными и психотическими нарушениями и при этом хорошим ответом на препараты леводопы.

На основании результатов исследований, проводимых в мире, можно предположить, что в скором времени лечение GBA-ассоциированной БП будет возможно с помощью нанотехнологий с использованием фармакологических шаперонов и блокировкой белков, разрушающих мутантную глюкоцереброзидазу.

Внедрение методов определения генетических мутаций на премоторной стадии БП позволит диагностировать и начать лечение заболевания, в том числе при помощи генотерапии, до появления моторных нарушений. Диагностика пациентов с отягощенным семейным анамнезом по БП позволит спрогнозировать вероятность возникновения заболевания, а также его генетический тип. Это поможет скорректировать тактику ведения пациента и тем самым продлить годы активной и полноценной жизни.

Конфликт интересов не заявлялся.

References (Литература)

- Esmail S. The diagnosis and management of Parkinson's disease. *Sch J Appl Sci Res* 2018; (9): 13–9.
- Goncharova ZA, Rabadanova EA, Gelpey MA. Epidemiology analysis of Parkinson's disease in Rostov-on-Don. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13 (1): 135–9. Russian (Гончарова З.А., Рабаданова Е.А., Гельпей М.А. Эпидемиологический анализ болезни Паркинсона в Ростове-на-Дону. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017; 13 (1): 135–9).
- Tappakhov AA, Popova TE, Nikolaeva TYa, et al. The genetic basis of Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2017; 9 (1): 96–100. Russian (Таппахов А.А., Попова Т.Е., Николаева Т.Я. и др. Генетическая основа болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2017; 9 (1): 96–100).
- Spillantini MG, Goedert M. Neurodegeneration and the ordered assembly of α -synuclein. *Cell Tissue Res* 2018; 373 (1): 137–48.
- Rana A, Ahmed U, Chaudry Z, et al. Parkinson's disease: A review of non-motor symptoms. *Expert Rev Neurother* 2015; (15): 549–62.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015; 386 (9996): 896–912. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- Shehzadi A, Razzaq K, Tahir M, et al. Parkinson's Disease. *International Journal of Applied Biology and Forensics* 2018; (2): 175–9.
- de Miranda BR, Greenamyre J. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. In: Franco R, Jonathan A, ed. *Oxidative stress and redox signalling in Parkinson's disease*. Pittsburgh, 2017; p. 1–26. DOI: 10.1039/9781782622888-00001.
- Larkin M. Subtle findings may predict Parkinson's disease risk in LRRK2, GBA mutation carriers. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/921402> (15 Nov 2019).
- Fedotova EYu. Primary parkinsonism: molecular genetic analysis, biomarkers, prodromal stage. DSc diss. Moscow, 2018; 317 p. Russian (Федотова Е.Ю. Первичный паркинсонизм: молекулярно-генетический анализ, биомаркеры, продромальная стадия: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2018; 317 с.).
- Hauser RA, Lyons KE, McClain TA. Parkinson's disease. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1831191-overview> (04 Jun 2020).
- Senkevich KA. Molecular genetic and clinical aspects of Parkinson's disease associated with mutations in the glucocerebrosidase (GBA) gene. PhD dissertation. St. Petersburg, 2018; 129 p. Russian (Сенкевич К.А. Молекулярно-генетические и клинические аспекты болезни Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене глюкоцереброзидазы (GBA): дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2018; 129 с.).
- Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5495060/#A028035C21> (09 Jul 2017).
- Stormo AED, Shavarebi F, FitzGibbon M, et al. The E3 ligase TRIM1 ubiquitinates LRRK2 and controls its localization, degradation, and toxicity. *J Cell Biol* 2022; 221 (4): e202010065. DOI: 10.1083/jcb.202010065.
- Kang SJ, Kim JS, Park SM. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 regulates lipid raft-dependent endocytosis. *Experimental Neurobiology* 2018; 27 (5): 337.
- Kett LR, Stiller B, Bernath MM. α -Synuclein-Independent Histopathological and Motor Deficits in Mice Lacking the Endolysosomal Parkinsonism Protein Atp13a2. *J Neurosci* 2015; 35 (14): 5724–42.
- El Manaa W, Duplan E, Goiran T, et al. Transcription- and phosphorylation-dependent control of a functional interplay between XBP1s and PINK1 governs mitophagy and potentially impacts Parkinson disease pathophysiology. *Autophagy* 2021; 17 (12): 4363–85.
- Sánchez-Lanzas R, Castaño JG. Mitochondrial LonP1 protease is implicated in the degradation of unstable Parkinson's disease-associated DJ-1/PARK 7 missense mutants. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8016953/> (01 Apr 2021).
- Swan M, Saunders-Pullman R. The association between β -glucocerebrosidase mutations and parkinsonism. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816495/> (01 Aug 2014).
- Blauwendraat K, Reed X, Krohn L, et al. Genetic modifiers of risk and age at onset in GBA associated Parkinson's disease and Lewy body dementia. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755958/> (1 Jan 2020).
- Barkhuizen M, Anderson DG, Grobler AF. Advances in GBA-associated Parkinson's disease, pathology, presentation and therapies. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26743617/> (30 Dec 2015).
- Hongyu L, Ham A, Ma TC, et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy defect triggered by heterozygous GBA mutations. *Autophagy* 2019; 15 (1): 113–30.
- Senkevich KA, Miliukhina IV, Beletskaya MV, et al. The clinical features of Parkinson's disease in patients with mutations and polymorphic variants of GBA gene. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2017; (10): 81–6. Russian (Сенкевич К.А., Милюхина И.В., Белецкая М.В. и др. Клинические особенности болезни Паркинсона у пациентов с мутациями и полиморфными вариантами гена GBA. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017; (10): 81–6).
- Usenko T, Bezrukova A, Basharova K, et al. Comparative transcriptome analysis in monocyte-derived macrophages of asymptomatic GBA mutation carriers and patients with GBA-associated Parkinson's disease. *Genes (Basel)* 2021; 12 (10): 1545.
- Menozi E, Schapira HV. Exploring the genotype-phenotype correlation in GBA-Parkinson disease: clinical aspects, biomarkers, and potential modifiers. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8264189/> (24 Jun 2021).