

Таппахов А.А.¹, Попова Т.Е.¹, Николаева Т.Я.¹, Гурьева П.И.¹, Шнайдер Н.А.², Петрова М.М.², Сапронова М.Р.²
¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; ²ФГБОУ ВО
 «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
 Минздрава России, Красноярск, Россия

¹677000, Якутск, ул. Белинского, 58; ²660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Генетическая основа болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) является мультифакторным заболеванием, в развитии которого играют роль как генетические, так и внешние факторы. В последние годы накоплено достаточно сведений, свидетельствующих о роли генетической предрасположенности в развитии не только семейных, но и спорадических случаев заболевания. Наследственная отягощенность при БП может не проследиваться в случаях рецессивного наследования, при низкой пенетрантности гена, а также смерти пациента до дебюта заболевания. Активное внедрение молекулярно-генетических методов исследования, включая секвенирование нового поколения, позволяет ежегодно выявлять новые генные мутации, лежащие в основе спорадических случаев БП. В настоящей статье представлен обзор современной литературы, посвященной генетическим аспектам БП, сделан акцент на этнических особенностях заболевания.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; нейродегенеративные заболевания; наследственность; мутация; полиморфизм.

Контакты: Алексей Алексеевич Таппахов; dralex89@mail.ru

Для ссылки: Таппахов АА, Попова ТЕ, Николаева ТЯ и др. Генетическая основа болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):96–100.

The genetic basis of Parkinson's disease

Tappakhov A.A.¹, Popova T.E.¹, Nikolaeva T.Ya.¹, Gurieva P.I.¹, Shnaider N.A.², Petrova M.M.², Saproнова M.R.²

¹M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; ²Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

¹58, Belinsky St., Yakutsk, 677000; ²1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022

Parkinson's disease (PD) is a multifactorial disease that develops in the presence of both genetic and environmental factors. In recent years, there has been sufficient information on the role of genetic predisposition in the development of not only familial cases, but also sporadic ones. A hereditary burden in PD may not be traced in cases of recessive inheritance with a low gene penetrance, as well as in a patient's death before the onset of the disease. Active introduction of molecular genetic methods, including next generation sequencing, can annually identify new gene mutations that underlie sporadic PD cases. This paper provides an overview of the current literature on the genetic aspects of PD with emphasis on the ethnic characteristics of the disease.

Keywords: *Parkinson's disease; neurodegenerative disorders; heredity; mutation; polymorphism.*

Contact: *Aleksei Alekseevich Tappakhov; dralex89@mail.ru*

For reference: *Tappakhov AA, Popova TE, Nikolaeva TYa, et al. The genetic basis of Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(1):96–100.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-96-100>

Со времени первого описания болезни Паркинсона (БП) прошло ровно 200 лет. В 1817 г. английский хирург и естествоиспытатель Джеймс Паркинсон в своей работе «Эссе о дрожательном параличе» описал 6 случаев данной болезни, сумев выделить ведущие ее симптомы в виде дрожания, наклона туловища вперед и семенящей походки. Хотя с течением времени некоторые аспекты клинических проявлений болезни подверглись пересмотру, фундамент, заложенный Дж. Паркинсоном, остается основой для крупных, ширококомасштабных исследований.

В XXI веке БП стала вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием в мире после болезни Альцгеймера. Патоморфологически БП характеризуется образованием телец Леви, дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с развитием дефицита дофамина в базальных ганглиях. Заболевание крайне редко встречается у лиц моложе 40 лет, поражает до 0,3% всей популяции, среди лиц старше 60 лет его распространенность

достигает 1%, а среди лиц старше 80 лет – 4% [1, 2].

В настоящее время вопросы этиологии и патогенеза БП остаются открытыми, однако ее генетическая основа не подвергается сомнению. Изучение генетической природы заболевания началось в конце XX века после идентификации мутации в гене, кодирующем белок α -синуклеин (SNCA), выявления роли этого белка в образовании телец Леви и, соответственно, участия его в развитии БП [3]. Сегодня ежегодно идентифицируются новые мутации, ассоциированные с развитием данного заболевания.

В настоящей статье представлен обзор современной литературы, посвященной генетическим аспектам БП, сделан акцент на этнические особенности развития заболевания.

Вклад генетических факторов в развитии болезни Паркинсона

Роль наследственности в развитии БП рассматрива-

лась еще с начала XX века. Так, отягощенный семейный анамнез выявляется у 10–15% пациентов, а наличие БП у одного близкого родственника увеличивает риск его развития в 2–2,5 раза, наличие 2 больных родственников – в 10 раз. Роль наследственности подтверждается также высокой конкордантностью БП среди монозиготных (55%) и дизиготных (18%) близнецов [4]. Четкая семейная отягощенность может не проследиваться в случае рецессивного наследования, при низкой пенетрантности гена, а также при преждевременной гибели пациента до развития клинических проявлений БП.

Семейные формы БП могут иметь аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный тип наследования и по возрасту дебюта подразделяются на ранние (до 45 лет), средние (45–60 лет) и поздние (после 60 лет) [5].

На сегодняшний день известны 17 локусов и 11 генов, ассоциированных с семейными формами паркинсонизма [6]. Среди них наибольшее значение имеют *PARK1*, *PARK2*, *PARK8*, участие которых в развитии БП несомненно. Однако существуют доказательства того, что гены, ответственные за развитие семейных форм БП, могут также вносить вклад в развитие и спорадических ее случаев. Так, мутации в гене *LRRK2*, приводящие к возникновению семейной формы БП с аутосомно-доминантным типом наследования и поздним началом, играют существенную роль в возникновении идиопатических форм болезни [7].

Аутосомно-доминантные формы болезни Паркинсона

Ген *SNCA* локализован в хромосоме 4q21 и кодирует *α-синуклеин* – белок, состоящий из 140 аминокислот и встречающийся в пресинаптических терминалях, который, предположительно, способствует высвобождению нейротрансмиттеров в синаптическую щель. При БП происходит избыточная агрегация данного белка в нейронах с образованием телец Леви [6].

Мутации в гене *SNCA* впервые обнаружены в греко-итальянских семьях, члены которых страдали БП с аутосомно-доминантным типом наследования с образованием телец Леви [3]. В настоящее время идентифицировано 5 точечных миссенс-мутаций в гене *SNCA*. Они встречаются редко. Мутация *A53T* (p.Ala53Thr, c.209G>A) описана в упомянутых греко-итальянских семьях, которые, вероятно, имели общего предка [3], а также в двух семьях корейского и шведского происхождения [8, 9]. Позже были идентифицированы две мутации: *A30P* и *E46K* в немецкой и испанской семьях соответственно [10, 11]. В 2013 г. выявлены еще две мутации гена *SNCA*: в британской семье с БП с аутосомно-доминантным типом наследования и ранним началом была найдена мутация *G51D* [12], а в семье с леводопа-чувствительным паркинсонизмом с деменцией – мутация *H50Q* [13].

Пациенты с мутацией *A53T* в гене *SNCA* имеют переменную клиническую картину БП, включая классический тип с поздним началом, а также атипичные формы с ранним началом, быстрым прогрессированием, высокой частотой деменции, психотических расстройств и вегетативных нарушений [9]. Широкий спектр клинического полиморфизма объясняется различной комбинацией внешних факторов, воздействующих на определенное человека. Для пациентов с мутацией *A30P* характерно развитие классической картины БП с поздним началом, а для пациентов

с мутацией *E46K* – тяжелое течение БП с ранним началом и деменцией [10, 11].

Помимо точечных мутаций, могут встречаться мультипликации гена *SNCA*. Они включают дубликации и трипликации гена и наблюдаются чаще, чем точечные мутации, включая до 2% всех семейных форм БП [14]. Считается, что трипликации гена *SNCA* ассоциированы с БП с ранним началом, быстрым прогрессированием, большей вероятностью развития деменции; а дубликации того же гена – с менее тяжелым течением БП, аналогичным таковому при спорадической форме заболевания [15].

В России был проведен анализ однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в гене *SNCA* и установлено, что наличие аллеля С в ОНП *rs2736990* в гене *SNCA* достоверно повышает риск развития БП практически в 2 раза. В то же время авторами не показан вклад мультипликаций гена *SNCA* в патогенез аутосомно-доминантной формы БП [16]. В последнее время обсуждается вопрос о роли мутаций в гене *SNCA* в развитии спорадических форм БП [17].

Мутации в гене *LRRK2* (*leucine-rich repeat kinase*) встречаются у 1–5% пациентов со спорадической и 5–20% пациентов с семейной формой БП, а также у 1,8% здоровых лиц. Считается, что это наиболее частая причина развития БП с аутосомно-доминантным типом наследования [18]. Ген *LRRK2* расположен на хромосоме *12p12*, включает 51 экзон, кодирующий белок *дардарин* (от баскского *dardara* – тремор), который состоит из 2527 аминокислот. Ген содержит несколько доменов: ARM (Armadillo), ANK (ankyrin repeat), LRR (leucine-rich repeat), Roc (Ras of complex protein: GTPase), COR (COOH-terminal of Roc), домен тирозин-подобной киназы (TKL), MAPKKK (mitogen-activated protein kinase kinase kinase) и WD40 [6].

Впервые мутации в этом гене описаны в 2002 г. в японской семье, которая страдала аутосомно-доминантной формой БП с поздним началом и хорошей леводопа-чувствительностью [19]. В 2004 г. был идентифицирован ОНП *rs34637584* гена *LRRK2*, который приводит к замене глицина на серин в позиции 2019 (мутация *G2019S*) [20]. Пенетрантность данной мутации переменна и увеличивается в зависимости от возраста пациента, составляя 28% в 59 лет, 51% к 69 годам и 74% в 79 лет [21]. Кроме того, ОНП *rs34637584* с различной частотой встречается у пациентов с БП из Азии (<1%), Европы (1–7%), Северной Америки (1–3%), Северной Африки (34–41%) и у евреев-ашкенази (10–25%) [22–26]. В России мутация *G2019S* была выявлена у 5,9% пациентов с аутосомно-доминантной формой БП [27]. По данным другого исследования, частота мутации *G2019S* у спорадических больных с ранним и поздним началом составила 1,2 и 0,5% соответственно [16].

Второй по распространенности мутацией гена *LRRK2* после *G2019S* является мутация *R144I* в домене Roc ГТФазы [6]. Мутация *R144I* (с.4321 C>G) встречается в Северной Испании в 20% случаев семейных форм БП [28]. Напротив, мутации *R144I* (с.4321 C>T) и *R144I*H (с.4322 G>A) выявляются редко у представителей всех стран [23]. Мутации *Y1699C* (с.5096 A>G), *I2020T* (с.6059 T>C) и *N1437H* (с.4309 A>C) наблюдаются крайне редко [29].

В азиатской популяции идентифицированы 2 ОНП (*G2385R* и *R1628P*) в гене *LRRK2*, которые увеличивают риск БП. Так, в китайской популяции частота мутации *G2385R* (ОНП *rs34778348*) при БП составляет более 8% [30]; по дан-

ным другого исследования, гетерозиготный генотип данного гена выявляется у 4% лиц с БП и ассоциирован с высоким риском заболевания (7,3% против 3,6%) [31]. Гетерозиготный генотип *G2385R* также был определен у пациентов с БП на Тайване и в Японии [32, 33]. В корейской популяции среди больных с БП мутация *G2385R* обнаружена в 8,9% случаев (97,5% – гетерозиготный, 2,5% – гомозиготный генотип) [34]. Мутация *R1628P* (*rs33949390*) увеличивает риск БП в 2–3 раза у китайского населения хань [35].

В России в 2014 г. М.Р. Сапроновой и Н.А. Шнайдер [36] было показано, что ОНП *rs1427263*, *rs11176013*, *rs11564148*, сцепленные с мутацией гена *LRRK2*, не ассоциируются с развитием БП. В то же время частота обнаружения генетического маркера *rs7966550* по гомозиготному генотипу С/С в группе пациентов с БП была выше, чем в группе здоровых (44,5% против 16,5%).

Другим локусом, ассоциированным с развитием БП с аутосомно-доминантным типом наследования, является *PARK3*, который был картирован на хромосоме 2p13 у нескольких семей. Предполагается, что локус содержит ген сепиаптерин-редуктазы (SPN – sepiapterin reductase), продукт которого участвует в синтезе дофамина. Заболевание характеризуется поздним началом БП, нередко с развитием деменции [37].

Ген *UCHL1* (*ubiquitin C-terminal hydrolase L1*) картирован на хромосоме 4p14 и сцеплен с локусом *PARK5*. Выявлено, что он кодирует нейрон-специфические части фермента, который расщепляет цепи убиквитина на мономеры и обнаруживается в тельцах Леви. Миссенс-мутация *I93M* в данном гене описана у 2 братьев [38].

В 2011 г. двумя независимыми группами методом секвенирования нового поколения у пациентов из Германии, Швейцарии и Австрии были выявлены мутации *D620N*, *P316S* и *R524W* в гене *VPS35* локуса *PARK17*, ассоциированные с развитием аутосомно-доминантной формы БП [39, 40].

Обсуждается роль мутации в гене *HTRA2* в локусе *PARK13* в развитии аутосомно-доминантной БП с поздним началом. Локус картирован на хромосоме 2p13 и кодирует митохондриальную сериновую протеазу. При спорадических случаях БП у пациентов из Германии была выявлена мутация *G399S*, однако она же была обнаружена и у здоровых. Таким образом, роль данного гена в развитии БП еще предстоит выяснить [41].

Обсуждалась роль гена *GIGYF2* локуса *PARK11*, картированного на хромосоме 2q36-q37, в возникновении аутосомно-доминантной формы БП. Однако не получено убедительных данных, свидетельствующих о его роли в развитии БП [6].

Аутосомно-рецессивные формы болезни Паркинсона

Мутации в генах *PRKN* (*parkin*, *PARK2*), *PINK1* (*PARK6*) и *DJ-1* (*PARK7*) являются причиной развития аутосомно-рецессивной формы БП с классической клинической картиной [42]. Другие мутации в генах *ATP13A2* (*PARK9*), *PLA2G6* (*PARK14*), *FBXO7* (*PARK15*) приводят к развитию БП с аутосомно-рецессивным типом наследования, включая ювенильный паркинсонизм, случаи с атипичными клиническими симптомами (пирамидными знаками, дистонией, когнитивными нарушениями и т. д.) [43].

Мутации в гене *parkin* локуса *PARK2*, картированного

на хромосоме 6q25-q27, являются наиболее частой причиной развития БП с ранним началом (до 40–50 лет) [44]. Частота мутации данного гена снижается по мере увеличения возраста дебюта, мутация выявляется у 80% пациентов с началом болезни после 20 лет и очень редко при начале болезни после 50 лет. Известны более 170 мутаций данного гена, включая делеции, инсерции, мультипликации, а также миссенс-мутации [45]. Пациенты с мутацией в гене *parkin* имеют клиническую картину, схожую с проявлением спорадической формы БП, но с рядом атипичных симптомов. Помимо раннего начала, заболевание характеризуется относительно симметричной симптоматикой, более часто развиваются дистонии, гиперрефлексия, течение болезни доброкачественное с медленным прогрессированием, пациенты чувствительны даже к малым дозам леводопы, однако у них отмечается более раннее развитие лекарственных дискинезий [46]. Ген *parkin* кодирует выработку белка паркина – E3-убиквитин-лигазы, которая ответственна за перенос молекул убиквитина к белковым молекулам. При нарушении функционирования данного гена происходит накопление неубиквитинированного субстрата. Однако четкие механизмы нейродегенерации окончательно не выяснены [47].

Мутации в гене *PINK1* локуса *PARK6*, картированного на хромосоме 1p35-p36, впервые идентифицированы у итальянских и испанских семей с ювенильной БП, у которых выявлены гомозиготные *G309D* миссенс- и *W437X* нонсенс-мутации [48, 49]. Ген *PINK1* состоит из 8 экзонов и кодирует белок, который состоит из 584 аминокислот и содержит серин-треониновую киназу [6]. Большинство мутаций в гене *PINK1* составляют точечные мутации или небольшие инсерции или делеции. Кроме того, мутации в данном гене могут быть причиной развития спорадической формы БП с ранним началом. Клинически БП, обусловленная мутацией в гене *PINK1*, характеризуется ранним началом, включая ювенильные формы, и в целом не отличается от фенотипа мутации *parkin* [50].

Менее часто причиной БП с аутосомно-рецессивным типом наследования выступает мутация в гене *DJ-1* локуса *PARK7*. Впервые обнаружены большая гомозиготная делеция и гомозиготная миссенс-мутация *L166P*, которые были описаны у двух семей из Нидерландов и Италии [51]. Генотип *DJ-1* также характеризуется БП с ранним началом и медленным прогрессированием [52]. Ген *DJ-1* располагается на хромосоме 1p36.23, содержит 7 экзонов и кодирует молекулярный шаперон, который индуцирует окислительный стресс. При наличии окислительного стресса белок *DJ-1* переносится из цитоплазмы в наружную митохондриальную мембрану и обеспечивает нейропротекцию [53].

Мутации в гене лизосомального типа 5P-типа АТФазы (*ATP13A2*) в локусе *PARK9* ассоциированы с развитием синдрома Куфора–Рейкеба – рецессивного атипичного леводопа-чувствительного паркинсонизма с ювенильным началом, акинезией, надъядерным параличом зрения, пирамидными знаками, деменцией и прогрессирующей нейродегенерацией [54]. Впервые гомозиготные и гетерозиготные мутации в гене *ATP13A2* были выявлены в двух близкородственных семьях из Иордании и Чили [3]. Позже были описаны мутации *F182L* и *G504R* гена, приводящие к развитию болезни, схожей с синдромом Куфора–Рейкеба [55, 56]. Ген *ATP13A2* картирован на хромосоме 1p36, включает 29 экзонов и кодирует большой трансмембранный белок, состоя-

ший из 1180 аминокислот и обладающий АТФазной активностью. Дикий тип этого белка располагается в мембранах лизосом, в то время как мутантный тип обнаруживается в эндоплазматическом ретикулуме и подвергается разложению протеасомами. Точная функция данного белка неизвестна [57].

Ген *гликоцереброзидазы А (GBA)* картирован на хромосоме 1q22-23 и включает 11 экзонов, кодирующих белок из 497 аминокислот. *GBA* в норме способствует разрушению гликозилцерамидов внутри лизосом, содержащих в том числе и α -синуклеин. В гомозиготном состоянии мутация гена *GBA* приводит к развитию болезни Гоше. Однако заболевание может сопровождаться клинической картиной БП, поскольку нарушение функции гена *GBA* приводит к накоплению α -синуклеина внутри клетки с образованием телец Леви [58]. Наиболее часто мутация гена *GBA* встречается у евреев-ашкенази (до 18%). В российской популяции частота мутаций в данном гене составляет 1,85%, при этом фенотип характеризуется ранним развитием БП с более медленным прогрессированием, но более

частым появлением моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий [59].

Заключение. С точки зрения генетического полиморфизма БП представляет собой не одно заболевание, а гетерогенную группу заболеваний с широким спектром клинических проявлений в зависимости от ассоциированного гена. Генетический вклад при БП неоспорим, однако варьирует в зависимости от этнических особенностей и географического положения. Трудности в выявлении семейных случаев связаны также с тем, что наследственность не может проследиваться со 100% вероятностью, особенно при аутосомно-рецессивных формах; некоторые пациенты могут не дожить до возраста дебюта болезни. В Республике Саха (Якутия) проследить семейный анамнез еще сложнее, поскольку до 80-х годов XX века диагноз БП часто не устанавливался из-за отсутствия врачей-неврологов. Проблема диагностики существует и в настоящее время и объясняется отдаленностью населенных пунктов от Якутска и районных центров. На данном этапе представляет интерес изучение мутаций *G2385R* (ОНП *rs34778348*) и *R1628P* (*rs33949390*) гена

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин ОС, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. Москва: МЕДПресс-информ; 2012. 352 с. [Levin OS, Fedorova NV. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson's disease]. Moscow: MEDPress-inform; 2012. 352 p.]
2. Heumann R, Moratalla R, Herrero MT, et al. Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions. *J Neurochem*. 2014;130(4):472-89. doi:10.1111/jnc.12751.
3. Polymeropoulos MH. Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276(5321):2045-7. doi:10.1126/science.276.5321.2045.
4. Schiesling C, Kieper N, Seidel K, Krüger R. Review: Familial Parkinson's disease – genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008;34(3):255-71. doi:10.1111/j.1365-2990.2008.00952.x.
5. Shadrina MI, Slominsky PA, Limborska SA. Molecular Mechanisms of Pathogenesis of Parkinson's Disease. In: *International Review Of Cell and Molecular Biology*. Vol 281. 1st ed. Elsevier Inc.; 2010. P. 229-66. doi:10.1016/S1937-6448(10)81006-8.
6. Corti O, Lesage S, Brice A. What Genetics Tells us About the Causes and Mechanisms of Parkinson's Disease. *Physiol Rev*. 2011;91(4):1161-218. doi:10.1152/physrev.00022.2010.
7. Lesage S, Janin S, Lohmann E, et al. LRRK2 exon 41 mutations in sporadic Parkinson disease in Europeans. *Arch Neurol*. 2007;64(3):425-30. doi:10.1001/archneur.64.3.425.
8. Puschmann A, Ross OA, Vilarino-Güell C, et al. A Swedish family with de novo alpha-synuclein A53T mutation: evidence for early cortical dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(9):627-32. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.06.007.
9. Ki CS, Stavrou EF, Davanos N, et al. The Ala53Thr mutation in the alpha-synuclein gene in a Korean family with Parkinson disease. *Clin Genet*. 2007;71(5):471-3. doi:10.1111/j.1399-0004.2007.00781.x.
10. Krüger R, Kuhn W, Müller T, et al. Ala30P mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet*. 1998;18(2):106-8. doi:10.1038/ng0298-106.
11. Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol*. 2004;55(2):164-73. doi:10.1002/ana.10795.
12. Kiely AP, Asi YT, Kara E, et al. A-synucleinopathy associated with G51D SNCA mutation: A link between Parkinson's disease and multiple system atrophy? *Acta Neuropathol*. 2013;125(5):753-69. doi:10.1007/s00401-013-1096-7.
13. Appel-Cresswell S, Vilarino-Güell C, Encarnacion M, et al. Alpha-synuclein p.H50Q, a novel pathogenic mutation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(6):811-3. doi:10.1002/mds.25421.
14. Ikeuchi T, Kakita A, Shiga A, et al. Patients homozygous and heterozygous for SNCA duplication in a family with parkinsonism and dementia. *Arch Neurol*. 2008;65(4):514-9. doi:10.1001/archneur.65.4.514.
15. Sironi F, Trotta L, Antonini A, et al. Alpha-Synuclein multiplication analysis in Italian familial Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(3):228-31. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.09.008.
16. Шадрина МИ. Молекулярно-генетические основы болезни Паркинсона. Дисс. докт. биол. наук. Москва; 2011. 48 с. [Shadrina MI. Molecular and genetic bases of Parkinson's disease. Diss. doct. biol. sci. Moscow; 2011. 48 p.]
17. Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, et al. Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: The PDgene database. *PLoS Genet*. 2012;8(3):4-13. doi:10.1371/journal.pgen.1002548.
18. Correia Guedes L, Ferreira JJ, Rosa MM, et al. Worldwide frequency of G2019S LRRK2 mutation in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(4):237-42. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.11.004.
19. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, et al. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol*. 2002;51(3):296-301.
20. Di Fonzo A, Roho CF, Ferreira J, et al. A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet*. 365(9457):412-5. doi:10.1016/S0140-6736(05)17829-5.
21. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2008;7(7):583-90. doi:10.1016/S1474-4422(08)70117-0.
22. Cho JW, Kim SY, Park SS, Jeon BS. The G2019S LRRK2 Mutation is Rare in Korean Patients with Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. *J Clin Neurol*. 2009;5:29-32. doi:10.3988/jcn.2009.5.1.29.
23. Nuytemans K, Meeus B, Crosiers D, et al. Relative contribution of simple mutations vs. copy number variations in five Parkinson disease genes in the Belgian population. *Hum Mutat*. 2009;30(7):1054-61. doi:10.1002/humu.21007.
24. Johnson J, Paisan-Ruiz C, Lopez G, et al. Comprehensive screening of a North American Parkinson's disease cohort for LRRK2 mutation. *Neurodegener Dis*. 2007;4(5):386-91. doi:10.1159/000105160.
25. Lesage S, Condroyer C, Lannuzel A, et al. Molecular analyses of the LRRK2 gene in European and North African autosomal dominant Parkinson's disease. *J Med Genet*. 2009;46(7):458-64. doi:10.1136/jmg.2008.062612.
26. Ross OA, Soto-Ortolaza AI, Heckman MG,

- et al. Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: a case-control study. (LRRK2 exonic variants and susceptibility to Parkinson's disease). *Lancet Neurol*. 2011;10(10):898-908. doi:10.1016/S1474-4422(11)70175-2.LRRK2.
27. Pchelina SN, Yakimovskii AF, Emelyanov AK, et al. Screening for LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease in Russia: identification of a novel LRRK2 variant. *Eur J Neurol*. 2008;15(7):692-6. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02149.x.
28. Mata IF, Hutter CM, Gonzalez-Fernandez MC, et al. Lrrk2 R1441G-related Parkinson's disease: evidence of a common founding event in the seventh century in Northern Spain. *Neurogenetics*. 2009;10(4):347-53. doi:10.1007/s10048-009-0187-z.
29. Aasly JO, Vilarino-Güell C, Dachsel JC, et al. Novel pathogenic LRRK2 p.Asn1437His substitution in familial Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(13):2156-63. doi:10.1002/mds.23265.
30. Chan DK, Ng PW, Mok V, et al. LRRK2 Gly2385Arg mutation and clinical features in a Chinese population with early-onset Parkinson's disease compared to late-onset patients. *J Neural Transm*. 2008;115(9):1275-7. doi:10.1007/s00702-008-0065-0.
31. Tan EK, Zhao Y, Skipper L, et al. The LRRK2 Gly2385Arg variant is associated with Parkinson's disease: genetic and functional evidence. *Hum Genet*. 2007;120(6):857-63. doi:10.1007/s00439-006-0268-0.
32. Di Fonzo A, Wu-Chou YH, Lu CS, et al. A common missense variant in the LRRK2 gene, Gly2385Arg, associated with Parkinson's disease risk in Taiwan. *Neurogenetics*. 2006;7(3):133-8. doi:10.1007/s10048-006-0041-5.
33. Funayama M, Li Y, Tomiyama H, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 G2385R variant is a risk factor for Parkinson disease in Asian population. *Neuroreport*. 2007;18(3):273-5. doi:10.1097/WNR.0b013e32801254b6.
34. Kim JM, Lee JY, Kim HJ, et al. The LRRK2 G2385R variant is a risk factor for sporadic Parkinson's disease in the Korean population. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(2):85-8. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.10.004.
35. Lu CS, Wu-Chou YH, van Doeselaar M, et al. The LRRK2 Arg1628Pro variant is a risk factor for Parkinson's disease in the Chinese population. *Neurogenetics*. 2008;9(4):271-6. doi:10.1007/s10048-008-0140-6.
36. Сапронова МР, Шнайдер НА. Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика болезни Паркинсона (на примере Железногорска). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(4):59-64. [Sapronova MR, Shnyder NA. The epidemiological, clinical, and genetic characteristics of Parkinson's disease (in case of Zheleznogorsk). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;6(4):59-64. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2014-4-59-64.
37. Pankratz N, Uniacke SK, Halter CA, et al. Genes influencing Parkinson disease onset: replication of PARK3 and identification of novel loci. *Neurology*. 2004;62(9):1616-8.
38. Leroy E, Boyer R, Auburger G, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*. 1998;395(6701):451-2. doi:10.1038/26652.
39. Tsika E, Glauser L, Moser R, et al. Parkinson's disease-linked mutations in VPS35 induce dopaminergic neurodegeneration. *Hum Mol Genet*. 2014;23(17):4621-38. doi:10.1093/hmg/ddu178.
40. Zavadzky E, Seaman MN, Moreau K, et al. Mutation in VPS35 associated with Parkinson's disease impairs WASH complex association and inhibits autophagy. *Nat Commun*. 2014;5(May):3828. doi:10.1038/ncomms4828.
41. Kawamoto Y, Kobayashi Y, Suzuki Y, et al. Accumulation of HtrA2/Omi in neuronal and glial inclusions in brains with alpha-synucleinopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;67(10):984-93. doi:10.1097/NEN.0b013e328018809f4.
42. Bonifati V, Rohe CF, Breedveld GJ, et al. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology*. 2005;65(1):87-95. doi:10.1212/01.wnl.0000167546.39375.82.
43. Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, et al. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology*. 2009;72(3):240-5. doi:10.1212/01.wnl.0000338144.10967.2b.
44. Periquet M, Latouche M, Lohmann E, et al. Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. *Brain*. 2003;126(Pt6):1271-8.
45. Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: A mutation update. *Hum Mutat*. 2010;31(7):763-80. doi:10.1002/humu.21277.
46. Lohmann E, Thobois S, Lesage S, et al. A multidisciplinary study of patients with early-onset PD with and without parkin mutations. *Neurology*. 2009;72(2):110-6. doi:10.1212/01.wnl.0000327098.86861.d4.
47. Mullin S, Schapira A. The genetics of Parkinson's disease. *Br Med Bull*. 2015;114:39-52. doi:10.1093/bmb/ldv022.
48. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*. 2004;304(5674):1158-60. doi:10.1126/science.1096284.
49. Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, et al. Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):895-900. doi:10.1086/319522.
50. Ibanez P, Lesage S, Lohmann E, et al. Mutational analysis of the PINK1 gene in early-onset parkinsonism in Europe and North Africa. *Brain*. 2006;129(Pt3):686-94. doi:10.1093/brain/awl005.
51. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*. 2003;299(5604):256-9. doi:10.1126/science.1077209.
52. Tang B, Xiong H, Sun P, et al. Association of PINK1 and DJ-1 confers digenic inheritance of early-onset Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2006;15(11):1816-25. doi:10.1093/hmg/ddl104.
53. Canet-Aviles RM, Wilson MA, Miller DW, et al. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfenic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(24):9103-8. doi:10.1073/pnas.0402959101.
54. Williams DR, Hadeed A, Al-Din AS, et al. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Mov Disord*. 2005;20(10):1264-71. doi:10.1002/mds.20511.
55. Ning YP, Kanai K, Tomiyama H, et al. PARK9-linked parkinsonism in eastern Asia: mutation detection in ATP13A2 and clinical phenotype. *Neurology*. 2008;70(16 Pt 2):1491-3. doi:10.1212/01.wnl.0000310427.72236.68.
56. Di Fonzo A, Chien HF, Socal M, et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology*. 2007;68(19):1557-62. doi:10.1212/01.wnl.0000260963.08711.08.
57. Ramirez A, Heimbach A, Grünemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet*. 2006;38(10):1184-91. doi:10.1038/ng1884.
58. Kono S, Shirakawa K, Ouchi Y, et al. Dopaminergic neuronal dysfunction associated with parkinsonism in both a Gaucher disease patient and a carrier. *J Neurol Sci*. 2007;252(2):181-4. doi:10.1016/j.jns.2006.10.019.
59. Ганькина ОА. Клинико-нейропсихологические особенности болезни Паркинсона у носителей мутации гена глюкоцереброзидазы А. Дисс. канд мед. наук. Москва; 2016. 102 с. [Gan'kina OA. Clinical and neuropsychological features of Parkinson's disease in gene glucocerebrosidase A mutation carrier. Diss. cand. med. sci. Moscow; 2016. 102 p.]

Поступила 08.12.2016.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.