

Фармакогенетика лекарственных дискинезий при болезни Паркинсона

Таппахов А.А.^{1,2}, Попова Т.Е.^{1,2}, Говорова Т.Г.¹, Шнайдер Н.А.³, Сапронова М.Р.⁴

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Минобрнауки России, Якутск, Россия; ²ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» Минобрнауки России, Якутск, Россия; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия
¹677000, Якутск, ул. Белинского, 58; ²677008, Якутск, Сергеляхское шоссе, 4; ³192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; ⁴660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Препараты леводопы остаются «золотым» стандартом лечения болезни Паркинсона (БП). Однако неизбежным осложнением терапии леводопой является развитие лекарственных дискинезий (ЛД), что значительно ограничивает терапевтические возможности данной группы препаратов и требует корректировки лечения. В то же время у пациентов с БП наблюдаются не только широкая межиндивидуальная вариабельность ответа на лечение препаратами леводопы, но и различия в частоте и времени возникновения ЛД. Следовательно, генетическая предрасположенность может играть немаловажную роль в развитии осложнений леводопы-терапии.

Представлен обзор современной литературы, посвященной влиянию мутаций в генах, продукты которых участвуют в обмене леводопы и способны провоцировать или, наоборот, нивелировать развитие ЛД, с целью определения возможностей расширения персонализированного подхода при лечении пациентов с БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; леводопы; дофамин; лекарственные дискинезии; персонализированная медицина.

Контакты: Алексей Алексеевич Таппахов; dralex89@mail.ru

Для ссылки: Таппахов АА, Попова ТЕ, Говорова ТГ и др. Фармакогенетика лекарственных дискинезий при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):87–92.

Pharmacogenetics of drug-induced dyskinesias in Parkinson's disease

Tappakhov A.A.^{1,2}, Popova T.E.^{1,2}, Govorova T.G.¹, Shneider N.A.³, Sapronova M.R.⁴

¹M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Ministry of Education and Science of Russia, Yakutsk, Russia; ²Yakutsk Research Center for Complex Medical Problems, Ministry of Education and Science of Russia, Yakutsk, Russia; ³V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ⁴Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia,
¹58, Belinsky St., Yakutsk, 677000; ²4, Sergelyakhskoe Shosse, Yakutsk, 677008; ³3, Bekhterev St., Saint Petersburg, 192019; ⁴1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022

Levodopa remains the gold standard of treating Parkinson's disease (PD). However, the inevitable complication of levodopa therapy is drug-induced dyskinesias, which significantly limits the therapeutic capabilities of this group of drugs and requires treatment adjustment. At the same time, patients with PD show not only a wide interindividual variability in the response to levodopa treatment, but also differences in the frequency and time to onset of drug-induced dyskinesias. Therefore, genetic predisposition can play an important role in the development of complications of levodopa therapy.

The paper reviews modern literature on the impact of mutations in the genes, the products of which are involved in the exchange of levodopa and are capable of provoking or, conversely, levelling the development of drug-induced dyskinesias in order to determine the possibilities of expanding the personalized approach to treating patients with PD.

Keywords: Parkinson's disease; levodopa; dopamine; drug-induced dyskinesias, personalized medicine.

Contact: Aleksey Alekseevich Tappakhov; dralex89@mail.ru

For reference: Tappakhov AA, Popova TE, Govorova TG, et al. Pharmacogenetics of drug-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(1):87–92.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-87-92

В изучении патогенеза болезни Паркинсона (БП) достигнуты большие успехи, определена роль недофаминергических систем мозга в клинической картине заболевания, внедрены нейрохирургические вмешательства на глубинных структурах головного мозга, однако препараты леводопы продолжают оставаться «золотым» стандартом лечения данной патологии [1, 2]. Неизбежным осложне-

нием леводопы-терапии является развитие лекарственных дискинезий (ЛД), моторных и немоторных флюктуаций, что значительно ограничивает терапевтические возможности данной группы препаратов, ухудшает качество жизни пациентов и требует корректировки лечения [3–5]. Так, ЛД встречаются примерно у 30% пациентов через 5 лет и у 59–100% через 10 лет после начала леводопы-терапии [6].

Следовательно, ЛД возникают практически у каждого пациента с БП.

Основной причиной развития ЛД считается прогрессирующая гибель нигростриарных нейронов, в результате которой утрачивается их «буферная емкость» с немедленным высвобождением вновь синтезированного из леводопы дофамина в синаптическую щель [7]. Помимо этого, леводопы начинают перерабатываться в дофамин недофаминергическими (прежде всего серотонинергическими) нейронами с помощью ДОФА-декарбоксилазы, что еще в большей степени провоцирует патологическую пульсирующую стимуляцию дофаминовых рецепторов, нарушая их функциональное состояние [3]. В последнее время установлено, что определенную роль в патогенезе ЛД играет гиперактивность стриарных глутаматергических рецепторов, что объясняет эффективность амантадина путем блокировки NMDA-рецепторов [7, 8].

В настоящем обзоре рассмотрено влияние мутаций в генах, продукты которых тем или иным образом влияют на обмен леводопы и способны провоцировать или, наоборот, нивелировать развитие ЛД при БП.

Ген катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ, COMT). КОМТ — фермент, участвующий в разрушении катехоламинов, в том числе дофамина и леводопы [9]. Ген *COMT* локализован на хромосоме 22q11.1-q11.2 [10]. В экзоне 4 данного гена выявлен полиморфизм rs4680 (G1947A), который определяет замену валина на метионин в позиции 158 (мутация Val158Met) и влияет на ферментативную активность белка КОМТ. Кодированный метионин аллель А связан со снижением ферментативной активности в 3–4 раза и, как следствие, обуславливает высокое содержание леводопы и дофамина. Кодированный валин аллель G, напротив, ассоциирован с более высокой активностью фермента, что приводит к быстрому снижению концентрации дофамина в синаптической щели [11]. М. Bialecka и соавт. [12] изучили зависимость между принимаемой суточной дозой леводопы и полиморфизмом rs4680. В исследовании, в котором участвовали 95 пациентов с БП, было установлено, что носители генотипа AA (Met/Met) нуждаются в более низкой дозе леводопы (<500 мг/сут) в течение первых 5 лет лечения. В 2011 г. L.M.L. de Lau и соавт. [13] выяснили, что носительство аллеля А полиморфизма rs4680 гена *COMT* ассоциируется с повышенным риском развития ЛД (среднее время терапии — 8,4 года). Относительный риск для генотипов AG и AA (по сравнению с генотипом GG) составил 2,09 и 2,81 соответственно. Более удручающие результаты получены в 2018 г. учеными из Бразилии T.F. Sampaio и соавт. [14], которые определили увеличение риска развития дискинезий в 5,53 раза при носительстве генотипа AA полиморфизма rs4680 гена *COMT*. Продолжительность леводопы-терапии составила 7,2 года.

Ген моноаминоксидазы типа В (МАО-В). Фермент МАО-В обнаруживается в глиальных клетках мозга вблизи дофаминергических синапсов и играет роль в поддержании концентрации биоаминов (прежде всего дофамина) в синаптической щели путем их инактивации [15]. Кроме того, в опытах на крысах было показано, что промежуточный метаболит 3,4-дигидроксифенилацетальдегид (ДОФАЛ), образующийся из дофамина в результате его дезаминирования МАО-В и быстро расщепляющийся альдегиддегидрогеназой в 3,4-дигидрофенилуксусную кислоту, может избирательно разрушать дофаминергические нейроны черной суб-

станции, тем самым оказывая нейротоксический эффект и приводя к прогрессированию БП [15]. В пользу роли МАО-В в патогенез БП также свидетельствуют повышенная активность данного фермента в тромбоцитах больных по сравнению с контролем [16] и увеличение его активности с возрастом [17].

Ген *MAO-B* располагается на X-хромосоме. На участке интрона 13 данного гена обнаружен полиморфизм rs1799836 (A644G), который ведет к уменьшению активности фермента [18]. В ходе метаанализа установлено, что носительство генотипа AA рассматриваемого полиморфизма сопровождается повышением шанса развития БП в общей популяции в 1,32 (95% доверительный интервал, ДИ 1,18–1,47) раза, и этот показатель выше у европеоидов по сравнению с азиатами: отношение шансов (ОШ) — 1,37 (95% ДИ 1,15–1,62) против 1,28 (95% ДИ 1,1–1,49) [19]. Помимо этого, генотип AA был ассоциирован с частым развитием ЛД (ОШ 2,5; 95% ДИ 0,8–7,6). Однако не обнаружено влияния носительства определенного генотипа или аллеля полиморфизма rs1799836 на принимаемую дозу леводопы [14].

Ген BDNF. Нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) представляет собой белок из семейства нейротрофинов, который играет важную роль в выживании и дифференцировке нейронов в центральной и периферической нервной системе, включая дофаминергические нейроны, а также поддерживает синаптогенез [20].

Наиболее изученным полиморфизмом в гене *BDNF* является замена аллеля G на A, которая приводит к изменению синтеза валина на метионин в позиции 66 (Val66Met, rs6265) со снижением активности нейротрофического фактора мозга [21]. Что касается влияния данного полиморфизма на терапию БП, то носительство аллеля А (Met) сопровождается худшим ответом на препараты леводопы [22]. T. Foltynie и соавт. [23] было установлено, что аллель А (Met) также связан с увеличением шансов развития ЛД в 2,12 раза. Авторы объяснили высокую частоту данного осложнения терапии леводопой низкой секрецией нейротрофического фактора мозга и, как следствие, снижением пластичности кортико-стриарных синапсов, уменьшением фоновой секреции эндогенного дофамина. Последнее, по мнению авторов, потенцирует пульсирующее влияние препаратов леводопы, что, как отмечено выше, является одним из патогенетических механизмов ЛД. Аналогичные данные были получены и в другом исследовании [24]. Генотип AA (Met/Met) полиморфизма rs6265 не только влияет на осложнения длительной терапии БП, но и увеличивает шансы развития когнитивных нарушений в 3,8 раза [25]. В настоящее время связи данного полиморфизма с ранним или поздним началом БП не обнаружено [26].

Ген дофаминового транспортера. Дофаминовый транспортер, кодируемый геном *SLC6A3*, представляет собой мембранный белок, который в больших количествах обнаруживается в стриатуме, среднем мозге, гиппокампе и отвечает за обратный захват дофамина из синаптической щели [27]. Ген *SLC6A3* находится на коротком плече хромосомы 5 (5p15.32). В 3'-некодирующей области данного гена описан indel-полиморфизм 40-bp VNTR (variable number of tandem repeat, rs28363170), который отвечает за число tandemных повторов 40 пар нуклеотидов. В популяции наиболее часто встречаются аллели с 9 и 10 повторами, которые обозначаются как 9R и 10R соответственно [28, 29]. В недавнем мета-

анализе показано, что аллель 9R связан с более высоким содержанием дофамина в дофаминовом транспортере и, следовательно, с более низким исходным уровнем дофамина по сравнению с аллелем 10R [30].

D. Zhai и соавт. [31], изучив частоту носительства вариантов аллеля полиморфизма 40-bp VNTR у пациентов с БП различной этнической принадлежности, выявили, что аллель 10R снижает риск БП у жителей Восточной Азии (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,65–0,94), в то время как у европейцев такого влияния не прослеживается.

В 2003 г. R. Kaiser и соавт. [32] исследовали роль полиморфизмов гена дофаминавого транспортера в развитии побочных эффектов леводопы-терапии. В этой работе участвовало 183 пациента с установленным диагнозом БП. Было показано, что у носителей аллеля 9R полиморфизма 40-bp VNTR статистически значимо чаще развиваются осложнения леводопы-терапии в виде ЛД по сравнению с носителями аллеля 10R (54,7 против 32,9%; $p=0,006$). Однако продолжительность терапии была выше в группе пациентов с ЛД (54,0 против 33,5 мес; $p<0,001$). N. Kaplan и соавт. [33] при исследовании 352 израильских пациентов с БП установили, что аллель С полиморфизма 653+4065C>A (rs393795) гена *SLC6A3* ассоциируется с более поздним развитием ЛД. В данной работе продолжительность леводопы-терапии также была статистически значимо выше в группе пациентов с ЛД ($5\pm4,5$ против $3,7\pm3,5$ года).

Однако итальянские ученые в трехлетнем исследовании 181 пациента с БП не обнаружили различий в частоте развития ЛД у носителей полиморфизмов 40-bp VNTR и 653+4065C>A. В то же время было установлено, что носители генотипа 10R/10R полиморфизма 40-bp VNTR и аллеля А полиморфизма 653+4065C>A имеют низкий риск развития ЛД при длительной терапии леводопой (ОШ 0,31; 95% ДИ 0,09–0,88). Следует отметить, что в группе пациентов с ЛД были статистически значимо выше продолжительность леводопы-терапии ($12,79\pm4,67$ против $9,77\pm4,08$ года) и суточная доза леводопы (335 ± 108 против 293 ± 104 мг/сут) [34]. Кроме того, генотип 10R/10R полиморфизма 40-bp VNTR ассоциирован с лучшим ответом на леводопу [35].

Гены органических переносчиков катионов (organic cation transporters, OCT). Органические переносчики катионов участвуют во всасывании, распределении и элиминации эндогенных соединений, включая дофамин, а также лекарственных веществ, таких как метформин, амантадины, селегелин и прамипексол. Эти транспортные белки включают три наиболее важных типа — OCT1, OCT2 и OCT3, которые кодируются соответственно генами *SLC22A1*, *SLC22A2* и *SLC22A3* [36]. OCT1 и OCT2 обнаруживаются в гепатоцитах, энтероцитах, проксимальных канальцах почек и в небольшом количестве в головном мозге [37]. Установлено, что OCT1 и OCT2 участвуют в транспортировке прамипексола и амантина [38, 39].

Ген *SLC22A1* располагается на 6-й хромосоме (6q25.3) и кодирует синтез белка OCT1. Между экзонами 8 и 9 этого гена обнаружен полиморфизм rs622342 (A>C), который наиболее хорошо изучен в отношении метаболизма метформина [40]. Недавно было показано, что аллель С данного полиморфизма ассоциируется с более высокими дозами и меньшей продолжительностью действия леводопы. Авторы связали это с возможным снижением всасывания леводопы из тонкого кишечника в кровоток и поступления в го-

ловный мозг [36]. Хотя в настоящее время мы не располагаем данными о связи вариантов полиморфизма rs622342 с побочными эффектами терапии леводопой, прием больших доз этого препарата из-за сниженного всасывания, вероятно, будет провоцировать развитие ЛД.

Гены рецепторов дофамина. Физиологический эффект дофамина опосредован через пять классов дофаминовых рецепторов (D_1 – D_5), сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCRs) [41]. Высокий уровень экспрессии D_1 -рецепторов обнаружен в нигростриарной, мезолимбической и мезокортикальной областях. Высокий уровень D_2 -рецепторов выявлен в полосатом теле, прилежащем ядре и обонятельной луковице. D_3 -рецепторы в небольших количествах представлены в префронтальной, премоторной, поясной и энториальной коре, черной субстанции, гипоталамусе, гиппокампе и зубчатой извилине. D_3 -рецепторы локализованы ограниченно в лимбической системе и отвечают не только за двигательную регуляцию, но и за формирование эмоций и когнитивных функций. D_4 -рецепторы имеют самый низкий уровень в мозге, обнаружены в лобной коре, миндалине, гиппокампе, гипоталамусе, бледном шаре, черной субстанции и таламусе [42].

Ген дофаминавого D_1 -рецептора (*DRD1*) расположен на 5-й хромосоме (5q35.1). В области 5'-UTR данного гена описан полиморфизм rs4532 (–48G>A) [43], однако не выявлено его влияния на риск развития БП, как и ассоциации с частотой возникновения ЛД [44, 45]. При исследовании гаплотипов трех других полиморфизмов гена *DRD1*: rs4867798 (T>C), rs5326 (C>T), rs265981 (A>G) также не обнаружено их связи с развитием ЛД [24].

Ген дофаминавого D_2 -рецептора (*DRD2*) локализуется на 11-й хромосоме (11q23.1), имеет 6 интронов в кодирующем регионе. Агонистом D_2 -рецепторов являются бромокриптин, перголид, каберголин и ропинирол [41]. В гене *DRD2* описан микросателлитный, или состоящий из коротких tandemных повторов (short tandem repeat, STR), полиморфизм (CA_n -STR). В 1999 г. R.L. Oliveri и соавт. [44] при исследовании 151 пациента, получавшего сопоставимую по длительности и суточной дозе леводопы-терапию, установили, что носительство аллеля 15 полиморфизма CA_n -STR несколько чаще встречалось у пациентов с БП по сравнению с лицами контрольной группы (63,2 против 55,6%; $p=0,04$). Кроме того, аллель 15 ассоциировался с более частым развитием ЛД, в то время как аллели 13 и 14, напротив, снижали риск их развития. Однако в исследовании 2017 г. ассоциация полиморфизма CA_n -STR с развитием БП не подтвердилась [46].

Следующий полиморфизм гена *DRD2* — rs1800497 (TaqlA, G2137A) — приводит к замене в позиции 713 аллеля С, кодирующего синтез глутамин, на аллель Т, кодирующий синтез лизина. В литературе аллель С обозначают как TaqlA*А1, а аллель Т — как TaqlA*А2. Хотя изначально полиморфизм TaqlA связали с геном *DRD2*, позже было продемонстрировано, что он находится несколько ниже ранее установленного места и относится к гену домена анкириновых повторов и протеинкиназы, содержащего белок-1 (Ankyrin repeat and protein kinase domain-containing protein 1, ANKK1) [47]. У здоровых добровольцев было выявлено, что носители аллеля С (TaqlA*А1) характеризуются низкой плотностью D_2 -рецепторов в стриатуме [48]. Позже было показано, что пациенты с БП, которые проживают в Китае

Влияние полиморфизма генов обмена дофамина на эффект дофаминергической терапии и риск развития ЛД

Ген	Локализация	Белок	Полиморфизм	ЛД	Эффект
<i>COMT</i>	22q11.1-q11.2	КОМТ	rs4680 (Val158Met)	Генотип AA и аллель A указывают на более частое развитие ЛД	Генотип AA ассоциирован с низкими дозами леводопы
<i>BDNF</i>	11p14.1	Нейротрофический фактор мозга	rs6265 (Val66Met)	Генотип AA (Met/Met) связан с ранним началом ЛД	Аллель A прогнозирует худший ответ на терапию леводопой
<i>MAO-B</i>	Хр11.4-p11.23	MAO-B	rs1799836 (A644G)	Генотип AA ассоциирован с частым развитием ЛД	Не обнаружено влияния генотипов и аллелей на дозу леводопы
<i>DAT/SLC6A3</i>	5p15.32	Дофаминовый транспортер	rs28363170 (40-bp VNTR) rs393795 (653+4065C>A)	Носители генотипа 10R/10R полиморфизма 40-bp VNTR и аллеля A полиморфизма rs393795 имеют низкий риск развития ЛД при длительной терапии леводопой	Носители генотипа 10R/10R характеризуются лучшим ответом на терапию леводопой Нет данных
<i>SLC22A1</i>	6q25.3	OCT1	rs622342	Нет данных	Аллель C ассоциирован с более высокими дозами и меньшей продолжительностью действия леводопы
<i>DRD2</i>	11q23.1	Дофаминовый рецептор-2	CA _n -STR	Аллель 15 указывает на более частое развитие ЛД, а аллели 13 и 14, напротив, — на снижение риска их развития	Нет данных
<i>ANKK1/DRD2</i>	11q23.2	Домен анкириновых повторов и протеинкиназы, содержащий белок-1	rs1800497 (G2137A, Taq1A)	Гаплотип TTCTA, включающий три полиморфизма гена <i>DRD2</i> и два полиморфизма гена <i>ANKK1</i> , в том числе Taq1A*A1, увеличивает риск развития ЛД. Нет убедительных данных об изолированном влиянии полиморфизма Taq1A на риск появления ЛД	Нет данных
<i>DRD3</i>	3q13.3	Дофаминовый рецептор-3	rs6280 (Ser9Gly)	Генотип Gly/Gly ассоциирован с частым развитием ЛД	Носители генотипа Gly/Gly нуждаются в больших дозах прамипексола

и являются носителями аллеля A1 и генотипа A1/A1, предрасположены к развитию двигательных флюктуаций [49].

M. Rieck и соавт. [47] опубликовали результаты изучения ассоциации гаплотипов гена *DRD2* с ЛД у 199 бразильских пациентов с БП. Они выявили, что гаплотип TTCTA, включающий три полиморфизма гена *DRD2* и два полиморфизма гена *ANKK1*, в том числе Taq1A*A2(T), сопряжен с увеличением риска развития ЛД. В то же время в другом бразильском исследовании, включавшем 195 пациентов с БП, не обнаружено связи между носительством генотипов полиморфизма Taq1A и риском развития ЛД [50]. Следовательно, в настоящее время нет убедительных данных о влиянии полиморфизма Taq1A на возникновение ЛД у пациентов с БП, однако такая взаимосвязь не исключается при сочетанном воздействии нескольких полиморфизмов с повышением общего риска.

Ген дофаминального D₃-рецептора (*DRD3*) находится на 3-й хромосоме (3q13.3) [42]. В российской популяции показано влияние ряда полиморфизмов гена *DRD3* (rs11721264, rs3773678, rs167771, rs324035) на риск БП [51]. Наиболее изученным полиморфизмом гена *DRD3* является rs6280 (Ser9Gly), который представляет собой замену в позиции 113890815 аллеля C, кодирующего серин, на аллель T, кодирующий глицин. В результате происходят снижение сродства D₃-рецептора к дофамину, ослабление его функции, вследствие чего пациенты с генотипом Gly/Gly нуждаются в большей дозе агонистов дофаминовых рецепторов [46].

J.Y. Lee и соавт. [52] не выявили увеличения риска развития БП в зависимости от носительства вариантов полиморфизма rs6280 (Ser9Gly) у корейского населения. Однако была обнаружена тесная связь между носительством генотипа AA (TT) данного полиморфизма и риском развития двухфазных

ЛД (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,4–6,5). Позже аналогичные результаты были получены у пациентов с БП из Италии (ОШ 4,9; 95% ДИ 2,0–12,2) [53].

Сводные результаты нашего обзора представлены в таблице.

Заключение

Леводопа остается наиболее эффективным противопаркинсоническим средством. Однако ее длительное использование сопряжено с риском развития неблагоприятных эффектов, включая ЛД. В их генезе немаловажное значение имеют суточная доза леводопы, продолжительность лечения, а также возраст начала болезни. Установлено, что ранний дебют БП сопряжен с повышенным риском развития ЛД [3]. Однако в их возникновении играют роль, вероятно, несколько иные механизмы. Например, при БП с ранним началом, ассоциированной с мутацией в гене *parkin*, предполагается дисфункция кортикостриарного синапса [54].

ЛД — практически неизбежное осложнение для каждого пациента с БП, принимающего леводопу. Поэтому особо важным аспектом в изучении данной проблемы является время их возникновения. К сожалению, большинство исследований

не содержит информации о длительности наблюдения за пациентами для оценки развития ЛД, как и не во всех работах присутствуют данные об эквивалентной дозе принимаемой леводопы. Это станет предметом новых исследований.

Наш обзор доказывает, насколько вариabельным может быть долгосрочный прогноз при назначении леводопы пациенту с БП в зависимости от генетических особенностей. Причем генетическая основа является некорректируемым фактором и может быть как этнозависимой, так и сугубо индивидуальной. Поэтому определение генотипа пациента с БП перед началом дофаминергической терапии, особенно вариантов описанных выше полиморфизмов генов *COMT*, *MAO-B*, *DAT* и *DRD3*, позволило бы прогнозировать ее эффективность и выявлять пациентов с повышенным риском развития нежелательных лекарственных явлений.

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук и докторов наук и ведущих научных школ Российской Федерации МК-2254.2020.7 «Фармакогенетический подход к профилактике осложнений противопаркинсонической терапии».

ЛИТЕРАТУРА

- Обухова АВ. Современная терапия болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(3):80–4. [Obukhova AV. Current therapy for Parkinson's disease. *Neurologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(3):80–4 (in Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-80-84
- Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):5–15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
- Левин ОС. Леводоп-индуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: возможности предупреждения и терапии. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015;(3):15–25. [Levin OS. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: prevention and treatment options. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2015;(3):15–25. (in Russ.)].
- Heumann R, Moratalla R, Herrero MT, et al. Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions. *J Neurochem*. 2014 Aug;130(4):472–89. doi: 10.1111/jnc.12751. Epub 2014 Jun 7.
- Захаров ДВ, Богачева ВА, Михайлов ВА и др. Качество жизни пациентов с дрожательной формой болезни Паркинсона. Обзор психиатрии и медицинской психологии. 2015;(1):33–7. [Zakharov DV, Bogacheva VA, Mikhailov VA, et al. The impact of tremor on the quality of life of Parkinson disease patients. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii*. 2015;(1):33–7. (in Russ.)].
- Encarnacion EV, Hauser RA. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: Etiology, impact on quality of life, and treatments. *Eur Neurol*. 2008;60(2):57–66. doi: 10.1159/000131893. Epub 2008 May 15.
- Иллариошкин СН. Производные амантина в лечении болезни Паркинсона. Нервные болезни. 2016;(3):14–9. [Illarioshkin SN. Amantadine in treatment of Parkinson's disease. *Nervnye bolezni*. 2016;(3):14–9. (in Russ.)].
- Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Jul 30;25(10):1357–63. doi: 10.1002/mds.23034.
- Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD004554.
- Chen J, Lipska BK, Halim N, et al. Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. *Am J Hum Genet*. 2004 Nov;75(5):807–21. Epub 2004 Sep 27. doi:10.1086/425589
- Muellner J, Gharrad I, Habert MO, et al. Dopaminergic denervation severity depends on COMT Val158Met polymorphism in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 May;21(5):471–6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.02.009. Epub 2015 Feb 19.
- Bialecka M, Drodzdzik M, Klodowska-Duda G, et al. The effect of monoamine oxidase B (MAOB) and catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms on levodopa therapy in patients with sporadic Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2004 Oct;110(4):260–6. doi:10.1111/j.1600-0404.2004.00315.x
- De Lau LM, Verbaan D, Marinus J, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met and the risk of dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Jan;27(1):132–5. doi: 10.1002/mds.23805. Epub 2011 Nov 14.
- Sampaio TF, dos Santos EUD, de Lima GDC, et al. MAO-B and COMT Genetic Variations Associated With Levodopa Treatment Response in Patients With Parkinson's Disease. *J Clin Pharmacol*. 2018 Jul;58(7):920–926. doi: 10.1002/jcph.1096. Epub 2018 Mar 26.
- Müller T, Möhr JD. Pharmacokinetics of monoamine oxidase B inhibitors in Parkinson's disease: current status. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019 May;15(5):429–435. doi: 10.1080/17425255.2019.1607292. Epub 2019 Apr 24.
- Stevenson GB, Sturman SG, Heafield MT, et al. Platelet monoamine oxidase-B activity in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1989;1(4):255–61.
- Kumar MJ, Andersen JK. Perspectives on MAO-B in aging and neurological disease: where do we go from here? *Mol Neurobiol*. 2004 Aug;30(1):77–89. doi: 10.1385/MN:30:1:077
- Balciuniene J, Emilsson L, Orelund L, et al. Investigation of the functional effect of monoamine oxidase polymorphisms in human brain. *Hum Genet*. 2002 Jan;110(1):1–7. Epub 2001 Dec 7. doi: 10.1007/s00439-001-0652-8
- Liu Y, Wang Z, Zhang B. The relationship between monoamine oxidase B (MAOB) A644G polymorphism and Parkinson disease risk: A meta-analysis. *Ann Saudi Med*. 2014 Jan–Feb;34(1):12–7. doi: 10.5144/0256-4947.2014.12.
- Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*. 2012 Apr;64(2):238–58. doi: 10.1124/pr.111.005108. Epub 2012 Mar 8.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003 Jan 24;112(2):257–69. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7
- Sortwell C, Auinger P, Goudreau J, et al. BDNF rs6265 and other variants predict the efficacy of levodopa monotherapy in early-stage Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018; 33(Suppl 2):S195.

23. Foltynie T, Cheeran B, Williams-Gray CH, et al. BDNF Val66Met influences time to onset of levodopa induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Feb; 80(2):141-4. doi: 10.1136/jnnp.2008.154294. Epub 2008 Oct 31.
24. Kusters CDJ, Paul KC, Guella I, et al. Dopamine receptors and BDNF-haplotypes predict dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Feb;47:39-44. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.11.339. Epub 2017 Nov 24.
25. Yin Y, Su X, Pan L, Li C. BDNF Val66Met polymorphism and cognitive impairment in Parkinson's disease—a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2019 Sep;40(9):1901-1907. doi: 10.1007/s10072-019-03907-2. Epub 2019 May 18.
26. Pal P, Sadhukhan T, Chakraborty S, et al. Role of Apolipoprotein E, Cathepsin D, and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Parkinson's Disease: A Study from Eastern India. *Neuromolecular Med*. 2019 Sep;21(3):287-294. doi: 10.1007/s12017-019-08548-4. Epub 2019 May 28.
27. Robertson BD, Al Jaja AS, MacDonald AA, et al. SLC6A3 polymorphism predisposes to dopamine overdose in Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2018 Aug 21;9:693. doi: 10.3389/fneur.2018.00693. eCollection 2018.
28. Sery O, Paclt I, Drtilkova I, et al. A 40-bp VNTR polymorphism in the 3'-untranslated region of DAT1/SLC6A3 is associated with ADHD but not with alcoholism. *Behav Brain Funct*. 2015 Jun 11;11:21. doi: 10.1186/s12993-015-0066-8.
29. Sano A, Kondoh K, Kakimoto Y, Kondo I. A 40-nucleotide repeat polymorphism in the human dopamine transporter gene. *Hum Genet*. 1993 May;91(4):405-6. doi: 10.1007/BF00217369.
30. Faraone S V, Spencer TJ, Madras BK, et al. Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2014 Aug;19(8):880-9. doi: 10.1038/mp.2013.126. Epub 2013 Sep 24.
31. Zhai D, Li S, Zhao Y, Lin Z. SLC6A3 is a risk factor for Parkinson's disease: a meta-analysis of sixteen years' studies. *Neurosci Lett*. 2014 Apr 3;564:99-104. doi: 10.1016/j.neulet.2013.10.060. Epub 2013 Nov 7.
32. Kaiser R, Hofer A, Grapengiesser A, et al. L-dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. *Neurology*. 2003 Jun 10;60(11):1750-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000068009.32067.a1.
33. Kaplan N, Vituri A, Korczyn AD, et al. Sequence variants in SLC6A3, DRD2, and BDNF genes and time to levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Mol Neurosci*. 2014 Jun;53(2):183-8. doi: 10.1007/s12031-014-0276-9. Epub 2014 Mar 15.
34. Purcaro C, Vanacore N, Moret F, et al. DAT gene polymorphisms (rs28363170, rs393795) and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2019 Jan 18;690:83-88. doi: 10.1016/j.neulet.2018.10.021. Epub 2018 Oct 11.
35. Moreau C, Menguig S, Corvol JC, et al. Polymorphism of the dopamine transporter type 1 gene modifies the treatment response in Parkinson's disease. *Brain*. 2015 May;138(Pt 5):1271-83. doi: 10.1093/brain/aww063. Epub 2015 Mar 23.
36. Becker ML, Visser LE, Van Schaik RH, et al. OCT1 polymorphism is associated with response and survival time in anti-Parkinsonian drug users. *Neurogenetics*. 2011 Feb;12(1):79-82. doi: 10.1007/s10048-010-0254-5. Epub 2010 Aug 1.
37. Koepsell H, Lips K, Volk C. Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications. *Pharm Res*. 2007 Jul;24(7):1227-51. Epub 2007 May 1. doi: 10.1007/s11095-007-9254-z.
38. Okura T, Ito R, Ishiguro N, et al. Blood-brain barrier transport of pramipexole, a dopamine D2 agonist. *Life Sci*. 2007 Apr 3;80(17):1564-71. Epub 2007 Jan 27. doi: 10.1016/j.lfs.2007.01.035.
39. Goralski KB, Lou G, Prowse MT, et al. The cation transporters rOCT1 and rOCT2 interact with bicarbonate but play only a minor role for amantadine uptake into rat renal proximal tubules. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Dec;303(3):959-68. doi:10.1124/jpet.102.038885.
40. Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, et al. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. *Pharmacogenomics J*. 2009 Aug;9(4):242-7. doi: 10.1038/tpj.2009.15. Epub 2009 Apr 21.
41. Mishra A, Singh S, Shukla S. Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. *J Exp Neurosci*. 2018 May 31;12:1179069518779829. doi: 10.1177/1179069518779829. eCollection 2018.
42. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacol Rev*. 2011 Mar;63(1):182-217. doi: 10.1124/pr.110.002642. Epub 2011 Feb 8.
43. Cichon S, Nöthen MM, Erdmann J, et al. Detection of four polymorphic sites in the human dopamine D1 receptor gene (DRD1). *Hum Mol Genet*. 1994 Jan;3(1):209. doi: 10.1093/hmg/3.1.209.
44. Oliveri RL, Annesi G, Zappia M, et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa-induced dyskinesias in PD. *Neurology*. 1999 Oct 22;53(7):1425-30. doi: 10.1212/wnl.53.7.1425.
45. Ахмадеева ГН, Хидиятова ИМ, Насибуллин ТР и др. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминергической системы (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, TH, COMT и MAO-B) с идиопатической болезнью Паркинсона. Якутский медицинский журнал. 2017;(3):5-9. [Akhmadeeva GN, Khidiyatova IM, Nasibullin TR, et al. A study of the association of polymorphic variants of dopaminergic system genes (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, TH, COMT, and MAO-B) with idiopathic Parkinson's disease. *Yakutskii meditsinskii zhurnal*. 2017;(3):5-9 (in Russ.)].
46. Xu S, Liu J, Yang X, et al. Association of the DRD2 CAn-STR and DRD3 Ser9Gly polymorphisms with Parkinson's disease and response to dopamine agonists. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15;372:433-438. doi: 10.1016/j.jns.2016.08.005. Epub 2016 Aug 3.
47. Rieck M, Schumacher-Schuh AF, Altmann V, et al. DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson's disease patients. *Pharmacogenomics*. 2012 Nov;13(15):1701-10. doi: 10.2217/pgs.12.149.
48. Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry*. 1999 May;4(3):290-6. doi:10.1038/sj.mp.4000532.
49. Wang J, Liu ZL, Chen B. Association study of dopamine D2, D3 receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1757-9.
50. dos Santos EUD, Sampaio TF, Tenorio dos Santos AD, et al. The influence of SLC6A3 and DRD2 polymorphisms on levodopa-therapy in patients with sporadic Parkinson's disease. *J Pharm Pharmacol*. 2019 Feb;71(2):206-212. doi: 10.1111/jphp.13031. Epub 2018 Oct 23.
51. Иванова СА, Алифинова ВМ, Жукова ИА и др. Ассоциация полиморфизмов гена DRD3 с болезнью Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(5):71-4. [Ivanova SA, Alifirova VM, Zhukova IA, et al. Association of DRD3 gene polymorphisms with Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(5):71-4. (in Russ.)].
52. Lee JY, Cho J, Lee EK, et al. Differential genetic susceptibility in diphasic and peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Jan;26(1):73-9. doi: 10.1002/mds.23400. Epub 2010 Oct 13.
53. Comi C, Ferrari M, Marino F, et al. Polymorphisms of dopamine receptor genes and risk of l-dopa-induced dyskinesia in parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 24;18(2). pii: E242. doi: 10.3390/ijms18020242.
54. Sassone J, Valtorta F, Ciommola A. Early dyskinesias in Parkinson's disease patients with parkin mutation: a primary corticostriatal synaptopathy? *Front Neurosci*. 2019 Mar 26;13:273. doi: 10.3389/fnins.2019.00273. eCollection 2019.

Поступила 9.11.2019

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.