



УДК 575.113.2:616.858-008.6+616.8-056.76

Генетические факторы риска развития болезни Паркинсона в Украине

А.К. Коляда¹, Т.В. Плетнева^{1,2}, А.С. Соседко³, М.А. Чивликлий¹, А.М. Вайсерман¹, И.Н. Карабань¹

¹Государственное учреждение «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев, Украина

²Частное высшее учебное заведение «Киевский медицинский университет УАИМ», Киев, Украина

³Институт высоких технологий Киевского национального университета им. Т. Шевченко, Киев, Украина

Обследовано 516 человек, из которых 300 составляли контрольную группу (средний возраст $67,0 \pm 0,4$ лет, 200 мужчин и 100 женщин), а 216 – пациенты с диагностированной болезнью Паркинсона (БП) (средний возраст $65,0 \pm 0,7$ лет, 116 мужчин и 100 женщин). Проанализированы частоты полиморфных вариантов генов CYP1A1, GSTM1 и APOE в группе пациентов и группе неврологически здоровых людей сопоставимого возраста. Поскольку риск развития болезни Паркинсона зависит как от генетических факторов, так и от факторов окружающей среды, процессы биотрансформации ксенобиотиков играют немаловажную роль в патогенезе заболевания. Гены CYP1A1 и GSTM1 определяют белки, участвующие в метаболизме ксенобиотиков. Продукт гена APOE участвует в процессах старения нейронов, что также играет немаловажную роль как фактор риска заболевания. Исследуемые группы отличались частотами генотипов по гену CYP1A1. При этом OR для аллеля А был 1,76. Для гена GSTM1 показано влияние нулевого генотипа на риск развития болезни. Критерий соотношения шансов составил 1,72. Также установлено наличие повышенного риска развития заболевания у носителей $\epsilon 4$ аллеля гена APOE. OR для аллеля $\epsilon 4$ составил 1,97.

Ключевые слова: ген цитохрома P450; ген аполипопротеина E; ген глутатион-S-трансферазы

Genetic risk factors for Parkinson's disease in Ukraine

A.K. Koliada¹, T.V. Pletneva^{1,2}, A.S. Sosedko³, M.A. Chyvlyklyj¹, A.M. Vaiserman¹, I.N. Karaban¹

¹D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²“Kyiv Medical University of UAFM” Private Higher Educational Establishment, Ukraine

³Institute of High Technologies, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

The paper focuses on the genetic risk factors for Parkinson's disease (PD) such as polymorphisms in genes CYP1A1, GSTM1 and APOE. A total number of 516 people were examined. 300 persons were in the control group (mean age $67,0 \pm 0,4$ years; 200 males and 100 females) and 216 persons were patients with PD (mean age $65,0 \pm 0,7$ years, 116 males and 100 females). Whole blood samples collected from each person were genotyped using PCR-RFLP. Amplification and restriction results were assessed by conducting vertical agarose gel electrophoresis. The study analyzed marker c.2452C>A in the CYP1A1 gene. In the control group, allele C frequency was 0.79, and allele A frequency – 0.21. Genotype frequencies were: CC – 0.61, AC – 0.36, AA – 0.03. In the group of patients alleles C and A frequencies were 0.64 and 0.36 correspondingly. Genotype frequencies were: CC – 0.35, AC – 0.58, AA – 0.07. There was a significant difference between both groups in allele A frequency. It is considered that 0/0 genotype for the GSTM1 gene is a risk factor for PD. In the controls, +/+ and 0/0 genotypes frequencies were 0.67 and 0.33 correspondingly. In the group of patients +/+ genotype frequency was 0.55 and 0/0 genotype frequency – 0.45. The difference was statistically significant. In the control group genotype frequencies for the APOE gene were 0.715 (E3/E3), 0.077 (E3/E4), 0.009 (E4/E4), 0.167 (E2/E3), 0.031 (E2/E4) and 0.000 (E2/E2). In the group of patients with PD they

Государственное учреждение «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», ул. Вышгородская, 67, Киев, 04114, Украина

D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Vyshgorodskaya str., 67, Kyiv, 04114, Ukraine

Частное высшее учебное заведение «Киевский медицинский университет УАИМ», ул. Льва Толстого, 9, Киев, 01004, Украина
Private Higher Educational Establishment «Kyiv Medical University of UAFM», Lva Tolstogo str., 9, Kyiv, 01004, Ukraine

Институт высоких технологий Киевского национального университета им. Т. Шевченко, просп. Глушкова, 4-г, Киев, 02033, Украина
Institute of High Technologies, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Glushkova ave., 4-g, Kyiv, 02033, Ukraine
E-mail: alex.genetic@gmail.com

were 0.634 (E3/E3), 0.148 (E3/E4), 0.032 (E4/E4), 0.157 (E2/E3), 0.023 (E2/E4) and 0.000 (E2/E2). E3/E4 genotype frequency was significantly higher in the group of patients with PD than in the control group. Pathogenic allele c.2452C>A of the CYP1A1 gene is associated with increased risk of PD (OR = 1.72). 0/0 genotype carriers have higher risk to develop PD (OR = 1.72). Allele ϵ 4 of the APOE gene may be associated with increased risk of PD. Risk of the disease is higher in ϵ 2 allele carriers (OR = 2.35) and ϵ 4 allele carriers (OR=1.97). People with genotype E4/E4 have chances to be affected by PD 3.48 times higher (OR = 3.48). Associations revealed in the different human populations between genetic factors and PD may vary that is associated with the genetic heterogeneity and proportion of environmental factors which affect people. Despite the results are sometimes controversial, they can be helpful in developing DNA-tests for early diagnosis of PD.

Keywords: cytochrome P450 gene; apolipoprotein E gene; glutathione-S-transferase gene

Введение

Патогенез болезни Паркинсона, как и других нейрогенных заболеваний, обусловлен комплексом патологических процессов, включающих митохондриальную дисфункцию, окислительный и протеолитический стрессы, локальное воспаление, апоптоз (Karaban', 2011; Carelli et al., 2015). В развитии болезни Паркинсона определенную роль играет и лизосомальная дисфункция (Bae et al., 2015). Сейчас известно, что БП является распространённым нейродегенеративным заболеванием, которое поражает одного человека из ста в возрастной группе старше 60 лет. Исследователи прогнозируют значительное увеличение числа больных БП в ближайшее десятилетие (Suhoverskaja, 2011). Предполагается, что в основе развития заболевания лежат возрастные, генетические и средовые факторы. На степень проявления симптомов влияют не только окружающая среда, но и питание (Satake et al., 2009; Gopalai et al., 2014), в частности, такие вещества как витамины, флавоноиды, кофеин, алкоголь и др. (Agim and Cannon, 2015).

В настоящее время БП рассматривается как мультифакториальное заболевание, на развитие которого влияют разнообразные генетические особенности, а также факторы окружающей среды (Verstraeten et al., 2015). До 60% идиопатических случаев БП может быть объяснено влиянием генотипа (Hamza and Payami, 2010). Однако до сих пор до конца не установлена точная молекулярная структура наследственных форм болезни Паркинсона (Abramuycheva et al., 2012).

В то время как при нормальном старении отмечается дегенерация меланинсодержащих нейронов черной субстанции, иногда обнаруживаются тельца Леви, снижается уровень стриарного дофамина и дофаминергических рецепторов (Tuckocki et al., 2013), у больных БП наблюдается прогрессирующая гибель нейронов, вырабатывающих дофамин, и образование большого количества телец Леви. В связи с этим у паркинсоников синтезируется недостаточное количество дофамина, вследствие чего базальные ганглии влияют на кору головного мозга, нарушая деятельность двигательных центров, центров речи, зрения и памяти (Jahno and Shtul'man, 2001). Таким образом, дофаминергическая система играет важную роль в осуществлении социального взаимодействия человека (Straulino et al., 2015). Поскольку процессы, происходящие в головном мозге при нормальном старении и при БП, во многом сходны, существует мнение, что болезнь Паркинсона может быть локально выраженным старением популяций клеток, которые наиболее уязвимы для этого процесса (имеют большое количество синапсов и митохондрий, немиелинизированные аксоны и др.) (Rodriguez et al., 2015).

Проведено множество эпидемиологических исследований с целью выяснить влияние факторов окружающей среды и образа жизни на развитие болезни. Риск развития БП растёт при длительном контакте с пестицидами (гербициды, инсектициды) (Punia et al., 2011). Американские исследователи выяснили, что для фермеров, которые используют пестициды, риск заболевания БП повышается на 70%, а для лиц, которые используют инсектициды для борьбы с домашними насекомыми, – в два раза (Williams, 1991).

БП имеет неравномерный характер распределения в разных географических районах, что может быть связано как с трудностями диагностики заболевания в развивающихся странах, так и с условиями окружающей среды. Наблюдался более высокий уровень заболеваемости БП в сельской местности, что можно объяснить применением различных удобрений (Паркват, Ротенон), а также длительным употреблением воды, насыщенной соединениями железа. Такие химические соединения, как известно, приводят к уменьшению активности процессов окислительного фосфорилирования, возникновению окислительного стресса и гибели дофаминергических нейронов (Karaban', 2011).

Так как в развитии БП важную роль играют генетические факторы, ведётся активный поиск генов и их аллелей, связанных с развитием болезни. В данное время определено около 16 генов-кандидатов, полиморфизмы которых ассоциированы с БП (Bagueva, 2009). Наиболее важными в патогенезе семейных случаев болезни Паркинсона считаются гены SNCA, PARK2, PINK1, PARK7 и LRRK2, для которых обнаружены около 500 вариантов ДНК (Nuytemans et al., 2010). Также выделены более 25 генетических факторов риска БП (Verstraeten et al., 2015). Однако исследователи продолжают поиск мутаций, которые могут быть связаны с разными звеньями патогенеза заболевания (Giljazova, 2004).

Одной из характерных черт нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БП, является митохондриальная дисфункция, которая может привести к возникновению окислительного стресса, что, в свою очередь, приводит к повреждению нейронов (Fischer and Maier, 2015). Важную роль при окислительном стрессе играет эффективность устранения супероксидных радикалов, детерминированная генетически. Большинство исследований сфокусированы на источнике формирования свободных радикалов в мозге пациентов с БП, в то время как изучению восприимчивости клеток к перекислению и изменениям липидного состава уделяется недостаточно внимания. Состав жирных кислот в определенных участках коры значительно различается у здоровых людей и у людей с болезнью Паркинсона (Abbott et al., 2015).

Для большинства генов метаболизма ксенобиотиков не обнаружено четкой связи с развитием БП или эта связь слабая (Alonso-Navarro et al., 2014). Чувствительность к токсинам окружающей среды, обусловленная генетически и возникающая в связи с уменьшением активности ферментов детоксикации, может играть значительную роль в патогенезе БП. Нами исследовано два гена: CYP1A1 – ген I фазы метаболизма ксенобиотиков и GSTM1 – ген, кодирующий фермент II фазы биотрансформации. CYP1A1 – один из первых найденных цитохромов, который метаболизирует обширный спектр веществ, включая такой известный канцероген как бензпирен (Baranov et al., 2000). Изучаемый нами полиморфизм гена обусловлен точечной мутацией в седьмом экзоне, приводящей к замене изолейцина на валин в полипептидной цепи белка.

Ген GSTM1 относится к семейству генов глутатион-S-трансфераз, принимающих участие в процессе детоксикации мутагенов и других ксенобиотиков. Глутатион-S-трансфераза катализирует взаимодействие глутамата с атомами углерода, азота, серы и кислорода в широком спектре соединений.

Не менее интересной представляется роль липидов в патогенезе заболевания. Первые данные, свидетельствующие о возможной связи БП и липидного обмена, получены в результате ретроспективного исследования индекса массы тела у пациентов с БП в финской когорте (Hu et al., 2008). В другом крупном проспективном исследовании установлено, что повышенное потребление холестерина повышает риск развития БП (Vance, 2012). Эти данные могут говорить о связи метаболизма липидов с патогенезом заболевания. Поэтому интересным для нас видится изучение полиморфизма генов (особенно гена аполипопротеина E), вовлеченных в липидный обмен в выборках пациентов с нейродегенеративными процессами.

Предположение о важной роли гена аполипопротеина E (APOE) в механизмах старения нейронов обусловило многочисленные исследования, направленные на анализ генетических ассоциаций между различными полиморфными вариантами гена APOE и некоторыми нейродегенеративными заболеваниями (Mata et al., 2014; Bras et al. 2014). APOE – богатый аргинином гликопротеид, состоящий из 299 аминокислотных остатков, ген которого содержит полиморфизм в 4-м экзоне, обусловленный двумя нуклеотидными заменами, что приводит к заменам аминокислот цистеина и аргинина в положениях 112 и 158 полипептидной цепи. Предполагается, что изоформа белка, экспрессируемая с E4 аллеля, обладает более выраженным амилоидогенным потенциалом благодаря высокому сродству к бета-амилоиду (Schmechel et al., 1993; Weisgraber et al., 1994; Schellenberg, 1995).

Цель нашего исследования – оценить частоту встречаемости полиморфизмов генов CYP1A1, GSTM1 и APOE, являющихся факторами риска развития БП, в группе пациентов и группе неврологически здоровых людей.

Материал и методы исследований

Генотипирование проводили методом ПДРФ-ПЦР. Использовали образцы крови 216 пациентов с БП (сред-

ний возраст $65,0 \pm 0,7$ лет, 116 мужчин и 100 женщин) и контрольной группы из 300 человек (средний возраст $67,0 \pm 0,4$ лет, 200 мужчин и 100 женщин). Выделение ДНК проводили из цельной крови с помощью набора «ДНК-Сорб В» (Россия). Амплификацию изученных локусов осуществляли с использованием сайт-специфических праймеров на амплификаторе «CorbettResearch PCR ThermalCycler» производства компании «Corbett LifeScience». Рестрикцию полученных ампликонов проводили в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя специфических рестриктаз (Fermentas). Результаты амплификации и рестрикции оценивали путем проведения вертикального электрофореза в 3% агарозном геле.

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica 5.5 [StatSoft Inc., USA]. Степень ассоциаций оценивали в значениях показателей отношения шансов (odds ratio, OR). Фактическую (H_e) и теоретическую (H_o) гетерозиготность популяций вычисляли при помощи метода Россета – Раймонда. Панмиктичность популяции рассчитывали по формуле равновесия Харди – Вайнберга. Для определения разницы между частотами аллелей в контрольной и опытной группах использовали критерий χ^2 .

Результаты и их обсуждение

Изучены полиморфные маркеры в трех генах: CYP1A1, GSTM1 и APOE. Первый исследованный ген – CYP1A1 – отвечает за синтез цитохрома P450 – белка, вовлеченного в первую фазу биотрансформации ксенобиотиков (Gasser, 2005). Проведено генотипирование по полиморфному маркеру c.2452C>A. В контрольной группе частота аллеля C составила 0,79, частота аллеля A – 0,21, а частоты генотипов – 0,61 (CC), 0,36 (AC) и 0,03 (AA) (табл.). В группе пациентов с БП частота встречаемости аллелей C и A составила – 0,64 и 0,36 соответственно, а частоты встречаемости генотипов – 0,35 (CC), 0,58 (AC) и 0,07 (AA). Различие между частотой встречаемости аллеля A в контрольной и исследованной группах составляет 15,4%. Проверка по критерию χ^2 показала, что разница между контрольной и опытной группами существует ($df = 2$, $P < 0,05$), а разница между теоретическими и практическими значениями верна. То есть популяция непанмиктическая, что указывает на репрезентативность выборки. Проверка популяции на инбридинг дала такие результаты: значение F меньше 0 ($F(k) = -0,096$, $F(pd) = -0,26$), значит, инбридинг в популяции отсутствовал. После чего обе популяции подлежали проверке на гетерозиготность. Тест Россета – Раймонда показал, что фактическая гетерозиготность популяции (H_e) составляет 45,4%, а теоретическая (H_o) – 38,4%. Разница статистически верна, что подтверждает малая дисперсия ($V = 0,0004$). Таким образом, доказано влияние патогенного аллеля на развитие болезни. Риск заболеваемости при наличии аллеля A составляет $OR = 1,72$ (95% CI: 1,30, 2,39; $P = 0,003$).

Наши данные подтверждают ранее полученные результаты японских ученых, изучивших 126 пациентов с БП и 176 здоровых людей. Частота аллеля A была зна-

чительно выше у пациентов, чем в контроле (44,4% и 34,9% соответственно). Риск развития БП у пациентов с генотипом АА был в 6,54 раза выше, чем у носителей нормального генотипа СС ($P < 0,001$). В то же время при изучении связи БП с полиморфизмом гена CYP1A1 среди жителей Китая некоторыми исследователями не было обнаружено достоверных различий (Wang et al., 2000; Chan et al., 2002). В британском исследовании при генотипировании 176 больных со спорадической формой БП и 30 пациентов с семейной формой заболевания по сравнению с контрольной группой также не выявили различий (Nicholl et al., 1999).

Гены семейства глутатион-S-трансфераз могут принимать участие в патогенезе БП, поскольку данные ферменты являются антиоксидантами (Hayes and Strange, 1995), а при БП важную роль играет устранение ферментами супероксидных радикалов и, кроме того, ген GSTM1, как полагают, связан с метаболизмом дофамина (Baez et al., 1997), обмен которого особенно нарушается при патологии. Поэтому исследуемым нами геном был GSTM1, кодирующий фермент глутатион-S-

трансферазу. Этот энзим принимает участие во второй фазе детоксикации ксенобиотиков. Принято выделять два генотипа по данному гену (+/+ и 0/0), при этом считается, что носительство 0/0 генотипа повышает риск различных заболеваний дыхательных путей, невынашивания беременности, развития опухолей, а также повышается вероятность развития БП (Ahmadi et al., 2000; Carlsten et al., 2008). Результаты генотипирования показали, что частота встречаемости генотипа +/- в контрольной группе составила 0,67, а генотипа 0/0 – 0,33. При этом у группы пациентов с БП показатели значительно отличались: встречаемость носителей аллелей +/- и 0/0 составила 0,55 и 0,45 соответственно. Достоверность разницы проверялась критерием χ^2 ($df = 2$, $P < 0,05$). По результатам анализа соответствия фактических и теоретических частот установлено, что в данной популяции имеет место случайное распределение генотипов в соответствии с законом равновесия Харди – Вайнберга. Также подсчитано, что риск заболеваемости у носителей генотипа 0/0 составляет $OR = 1,72$ (95% CI: 1,20, 2,49; $P = 0,0032$).

Таблица

Частоты встречаемости генотипов и аллелей генов в исследуемых выборках

Ген	Полиморфизм	Генотип	Контроль, число людей (%)	БП, число людей (%)	χ^2 ($df = 2$), P	OR (95% CI), границы, P
CYP1A1	1382C>A	CC	184 (61,3)	75 (34,7)	3,69 P = 0,0023	1,76 (1,30–2,39), P = 0,0030
		AC	108 (36,0)	26 (58,3)		
		AA	8 (2,7)	15 (6,9)		
GSTM1	+/, 0/0	+/+	146 (67,5)	164 (54,7)	64,44 P = 0,008	1,72 (1,20–2,49), P = 0,0032
		0/0	70 (32,5)	134 (45,3)		
APOE	E4/E4	E 3/3	231 (71,5)	137 (63,4)	54,55, P = 0,007	1,97 (1,23–3,16), P = 0,0470
		E 3/4	25 (7,7)	32 (14,8)		
		E 4/4	3 (0,9)	7 (3,2)		
		E 2/3	54 (16,7)	34 (15,7)		
		E 2/4	10 (3,1)	6 (2,8)		
		E 2/2	0 (0,0)	0 (0,0)		

В большинстве работ зарубежных авторов ассоциации нулевого генотипа с развитием БП обнаружено не было (Tison et al., 1994; Bandmann et al., 1997). В исследовании же Ahmadi et al. (2000) выявлено, что у пациентов с нормальным генотипом +/- возраст проявления заболевания был значительно выше (68 лет), в то время как пациенты с генотипом 0/0 имели более ранний возраст манифестации заболевания (57 лет) (Ahmadi et al., 2000).

Изучаемый нами ген APOE кодирует важный белок в метаболизме нервной ткани – аполипопротеин E, который отвечает за миелинизацию нервных волокон. Синтез этого белка обуславливает экспрессия гена APOE. Полиморфизм E4/E4 этого гена приводит к нарушению нервной проводимости, а также считается, что аллель $\epsilon 4$ играет модифицирующую роль в развитии таких дегенеративных заболеваний как болезнь Альцгеймера и БП, но данные о роли аллеля $\epsilon 4$ в развитии болезни Паркинсона до сих пор противоречивы (Harhangi et al., 2000; Tan et al., 2000). Частоты генотипов по гену APOE контрольной группы были представлены такими значениями – 0,715 (E3/E3), 0,077 (E3/E4), 0,009 (E4/E4), 0,167 (E2/E3), 0,031 (E2/E4) и 0,000 (E2/E2). А для группы пациентов с БП – 0,634 (E3/E3), 0,148 (E3/E4), 0,032 (E4/E4), 0,157 (E2/E3), 0,023 (E2/E4) и 0,000 (E2/E2). Частота встречае-

мости носителей генотипов E3/E4 была существенно выше в группе пациентов с БП, что, возможно, свидетельствует о связи редкого аллеля $\epsilon 4$ с риском развития БП. Проверка на гетерозиготность популяции по критерию Россета – Раймонда показала, что гетерозиготность контрольной группы меньше, чем группы пациентов ($H_o = 0,2987 \pm 0,0291$ и $H_e = 0,4801 \pm 0,0291$ соответственно), что дает основания полагать, что гетерозиготность влияет на формирование исследуемого признака. Различия достоверны по критерию χ^2 ($df = 2$, $P < 0,05$).

Исходя из полученных нами результатов, риск заболевания повышен у носителей аллеля $\epsilon 2$ ($OR = 2,35$, 95% CI: 1,23, 3,16; $P = 0,0047$) и $\epsilon 4$ ($OR = 1,97$, 95% CI: 1,23, 3,16; $P = 0,0047$). У носителей генотипа E4/E4 шансы развития заболевания повышены в 3,48 раза ($OR = 3,48$, 95% CI: 1,23, 3,16; $P = 0,0047$).

Литературные данные по анализу связи БП с геном APOE противоречивы. По некоторым данным, аллель $\epsilon 2$ является генетическим фактором повышенного риска БП (Harhangi et al., 2000). В исследовании, проведенном во Франции, прогенотипировано 57 пациентов с семейной формой и 46 со спорадической формой БП. Частота аллеля $\epsilon 4$ была одинаковой в контрольной и опытной группах, в то время как аллель $\epsilon 2$, был значительно бо-

лее частым среди спорадической формы БП, чем в контроле. Другая группа исследователей (Tang et al., 2002) при изучении 68 случаев спорадической БП и 160 контрольных случаев обнаружила, что в популяции Китая генотип E 2/4 является генотипом риска для развития БП (OR = 12,62). Анализ частот аллелей и генотипов в данном гене у больных с БП в финской популяции не выявил каких-либо достоверных отличий по сравнению с группой неврологически здоровых пациентов (Eerola et al., 2002).

Зафиксированные в одних популяциях генетические ассоциации с БП не во всех случаях могут быть подтверждены при исследовании других популяций, что, вероятно, связано с существованием межпопуляционных различий аллельных частот исследованных генов, а также с отличиями удельного веса разных генетических и внешних факторов в патогенезе БП (Williams et al., 1991). Хотя результаты ассоциативных исследований иногда спорны, они позволяют выяснить, какой вклад делают определенные гены и полиморфные локусы в манифестацию и развитие болезни, а также помогают разработать набор ДНК-тестов для медико-генетического консультирования в разных группах (Punia et al., 2011).

Выводы

В результате исследования среди пациентов с болезнью Паркинсона обнаружены носители полиморфных аллелей по генам CYP1A1, GSTM1 и APOE.

Контрольная и опытная группы отличались частотами генотипов по гену CYP1A1. В контроле частоты генотипов составили 2,67% (AA), 36,00% (AC), 61,33% (CC), а в опытной группе – 6,94% (AA), 58,33% (AC) и 34,72% (CC). При этом OR для аллеля A был равен 1,76 (95% CI: 1,30, 2,39; P = 0,003).

Для гена GSTM1 доказано влияние мутантного нулевого генотипа на риск развития болезни. В контрольной группе частота встречаемости генотипа 0/0 была ниже (32,5% (0/0), 67,5% (+/+)), чем в опытной (45,3% (0/0), 54,7% (+/+)). Критерий соотношения шансов для нулевого генотипа составил 1,72 (95% CI: 1,20, 2,49, P = 0,0032).

Исследование мутаций гена APOE показало значительную разницу частот генотипов контрольной группы (0,92% (E4/E4), 3,09% (E2/E4), 7,73% (E3/E4), 16,7% (E2/E3), 71,51% (E3/E3)) и опытной (2,27% (E2/E4), 3,24% (E4/E4), 14,81% (E3/E4), 15,74% (E2/E3), 63,42% (E3/E3)). OR для аллеля ε4 составил 1,97 (95% CI: 1,23, 3,16; P = 0,047).

Библиографические ссылки

- Abbott, S.K., Jenner, A.M., Spiro, A.S., Batterham, M., Halliday, G.M., Garner, B., 2015. Fatty acid composition of the anterior cingulate cortex indicates a high susceptibility to lipid peroxidation in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 5(1), 175–185.
- Abramycheva, N.J., Fedotova, E.J., Stepanova, M.S., Illarionovskiy, S.N., 2012. Mutacionnyj skринing gena GBA s analizom klinicheskikh fenotipov bolezni Parkinsona, associirovannyh s mutacijami [Mutational screening of the GBA gene with the analysis of clinic phenotypes of Parkinson's disease associated with the mutations]. *Nauchnyj Centr Nevrologii RAMN (Moskva). Annotirovannye Doklady, Chast' 1* (in Russian).
- Agim, Z.S., Cannon, J.R., 2015. Dietary factors in the etiology of Parkinson's disease. *Biomed. Res. Int.* 2015:672838.
- Ahmadi, A., Fredrikson, M., Jerregård, H., Akerbäck, A., Fall, P.A., Rannug, A., Axelson, O., Söderkvist, P., 2000. GSTM1 and mEPHX polymorphisms in Parkinson's disease and age of onset. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 269(3), 676–680.
- Alonso-Navarro, H., Jimenez-Jimenez, F.J., Garcia-Martin, E., Agundez, J.A., 2014. Genomic and pharmacogenomic biomarkers of Parkinson's disease. *Curr. Drug Metab.* 15(2), 129–181.
- Bae, E.J., Yang, N.Y., Lee, C., Lee, H.J., Kim, S., Sardi, S.P., Lee, S.J., 2015. Loss of glucocerebrosidase 1 activity causes lysosomal dysfunction and α-synuclein aggregation. *Exp. Mol. Med.* 47, e153.
- Baez, S., Segura-Aguilar, J., Widersten, M., 1997. Glutathione transferase catalyze the detoxication of oxidised metabolites (o-quinones) of catecholamines and may serve as an antioxidant system preventing degenerative cellular processes. *Biochem. J.* 324, 25–28.
- Bagyeva, G.K., 2009. *Kliniko-geneticheskij i biohimicheskij analiz bolezni Parkinsona: Mehanizmy predraspolozhennosti, jeksperimental'nye modeli, podhody k terapii [Clinicogenetic and biochemical analysis of Parkinson's disease: Mechanisms of predisposition, experimental models, approaches to a therapy]. Dis. ... kand. biol. nauk, Moscow* (in Russian).
- Bandmann, O., Vaughan, J., Holmans, P., Marsden, C.D., Wood, N.W., 1997. Association of a slow acetylator genotype for N-acetyltransferase 2 with familial Parkinson's disease. *Lancet* 350, 1136–1139.
- Baranov, V.S., Baranova, E.V., Yvashhenko, T.E., Aseev, M.V., 2000. *Genom cheloveka y geny «predraspolozhennosty» [Human genome and predisposition genes]. Intermedyka, Sankt-Peterburg* (in Russian).
- Bras, J., Guerreiro, R., Darwent, L., Parkkinen, L., Ansorge, O., Escott-Price, V., Hernandez, D.G., Nalls, M.A., Clark, L.N., Honig, L.S., Marder, K., Van Der Flier, W.M., Lemstra, A., Scheltens, P., Rogaeva, E., St George-Hyslop, P., Lodos, E., Zetterberg, H., Ortega-Cubero, S., Pastor, P., Ferman, T.J., Graff-Radford, N.R., Ross, O.A., Barber, I., Braae, A., Brown, K., Morgan, K., Maetzler, W., Berg, D., Troakes, C., Al-Sarraj, S., Lashley, T., Compta, Y., Revesz, T., Lees, A., Cairns, N., Halliday, G.M., Mann, D., Pickering-Brown, S., Dickson, D.W., Singleton, A., Hardy, J., 2014. Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies. *Hum. Mol. Genet.* 23(23), 6139–6146.
- Carelli, V., Musumeci, O., Caporali, L., Zanna, C., La Morgia, C., Del Dotto, V., Porcelli, A.M., Rugolo, M., Valentino, M.L., Iommarini, L., Maresca, A., Barboni, P., Carbonelli, M., Trombetta, C., Valente, E.M., Paternani, S., Giorgi, C., Pinton, P., Rizzo, G., Tonon, C., Lodi, R., Avoni, P., Liguori, R., Baruzzi, A., Toscano, A., Zeviani, M., 2015. Syndromic parkinsonism and dementia associated with OPA1 missense mutations. *Ann. Neurol.* doi: 10.1002/ana.24410.
- Carlsten, C., Sagoo, G.S., Frodsham, A.J., Burke, W., Higgins, J.P., 2008. Glutathione S-Transferase M1 (GSTM1) polymorphisms and lung cancer: A literature-based systematic HuGE review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 167(7), 759–774.
- Chan, D.K., Mellick, G.D., Buchanan, D.D., Hung, W.T., Ng, P.W., Woo, J., Kay, R., 2002. Lack of association between CYP1A1 polymorphism and Parkinson's disease in a Chinese population. *J. Neural. Transm.* 109(1), 35–39.
- Eerola, J., Launes, J., Hellstrom, O., Tienari, P.J., 2002. Apolipoprotein E (APOE), parkin and catechol-O-methyltransferase (COMT) genes and susceptibility to sporadic Parkinson's disease in Finland. *Neurosci. Lett.* 330(3), 296–298.

- Fischer, R., Maier, O., 2015. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxid. Med. Cell Longev.* doi: 10.1155/2015/610813.
- Gasser, T., 2005. Genetics of Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* 18(4), 363–369.
- Giljazova, I.R., 2004. Molekuljarno-geneticheskoe izuchenie bolezni Parkinsona v Bashkortostane [Molecular-genetic study of Parkinson's disease in Bashkortostan]. *Dis. ... kand. biol. nauk, Ufa (in Russian).*
- Gopalai, A.A., Lim, S.Y., Chua, J.Y., Tey, S., Lim, T.T., Mohamed Ibrahim, N., Tan, A.H., Eow, G.B., Abdul Aziz, Z., Puvanarajah, S.D., Viswanathan, S., Looi, I., Lim, S.K., Tan, L.P., Chong, Y.B., Tan, C.T., Zhao, Y., Tan, E.K., Ahmad-Annuar, A., 2014. LRRK2 G2385R and R1628P mutations are associated with an increased risk of Parkinson's disease in the Malaysian population. *BioMed Res. Int.* Article ID 867321.
- Hamza, T.H., Payami, H., 2010. The heritability of risk and age at onset of Parkinson's disease after accounting for known genetic risk factors. *J. Hum. Genet.* 55, 241–243.
- Harhangi, B.S., de Rijk, M.C., van Duijn, C.M., Van Broeckhoven, C., Hofman, A., Breteler, M.M., 2000. APOE and the risk of PD with or without dementia in a population-based study. *Neurology* 54(6), 1272–1276.
- Hayes, J.D., Strange, R.C., 1995. Potential contribution of the glutathione S-transferase supergene family to resistance to oxidative stress. *Free Radic. Res.* 22(3), 193–207.
- Hu, G., Antikainen, R., Jousilahti, P., Kivipelto, M., Tuomilehto, J., 2008. Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 70(21), 1972–1979.
- Jahno, N.N., Shtul'man, D.R., 2001. Bolezni nervnoj sistemy [Diseases of nervous system]. *Medicina, Moscow (in Russian).*
- Karaban', N.V., 2011. Rol' genealogicheskikh faktorov v patogeneze BP [The role of genealogical factors in Parkinson's disease pathogenesis]. *Nevrologicheskij Zhurnal* 44(6), 23–25 (in Russian).
- Mata, I.F., Leverenz, J.B., Weintraub, D., Trojanowski, J.Q., Hurtig, H.I., Van Deerlin, V.M., Ritz, B., Rausch, R., Rhodes, S.L., Factor, S.A., Wood-Siverio, C., Quinn, J.F., Chung, K.A., Peterson, A.L., Espay, A.J., Revilla, F.J., Devoto, J., Hu, S.C., Cholerton, B.A., Wan, J.Y., Montine, T.J., Edwards, K.L., Zabetian, C.P., 2014. APOE, MAPT, and SNCA genes and cognitive performance in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 71(11), 1405–1412.
- Nicholl, D.J., Bennett, P., Hiller, L., Bonifati, V., Vanacore, N., Fabbrini, G., Marconi, R., Colosimo, C., Lamberti, P., Stocchi, F., Bonuccelli, U., Vieregge, P., Ramsden, D.B., Meo, G., Williams, A.C., 1999. A study of five candidate genes in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Neurology* 53(7), 1415–1421.
- Nuytemans, K., Theuns, J., Cruts, M., Van Broeckhoven, C., 2010. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: A mutation update. *Hum. Mutat.* 31(7), 763–780.
- Punia, S., Das, M., Behari, M., Dihana, M., Govindappa, S.T., Muthane, U.B., Thelma, B.K., Juyal, R.C., 2011. Leads from xenobiotic metabolism genes for Parkinson's disease among north Indians. *Pharmacogenet. Genomics* 21(12), 790–797.
- Rodriguez, M., Rodriguez-Sabate, C., Morales, I., Sanchez, A., Sabate, M., 2015. Parkinson's disease as a result of aging. *Aging Cell.* doi: 10.1111/acel.12312.
- Satake, W., Nakabayashi, Y., Mizuta, I., Hirota, Y., Ito, C., Kubo, M., Kawaguchi, T., Tsunoda, T., Watanabe, M., Takeda, A., Tomiyama, H., Nakashima, K., Hasegawa, K., Obata, F., Yoshikawa, T., Kawakami, H., Sakoda, S., Yamamoto, M., Hattori, N., Murata, M., Nakamura, Y., Toda, T., 2009. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nature Genetics* 41(12), 1303–1308.
- Schellenberg, G.D., 1995. Genetic dissection of Alzheimer disease, a heterogeneous disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92(19), 8552–8559.
- Schmechel, D.E., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Crain, B.J., Hulette, C.M., Joo, S.H., Pericak-Vance, M.A., Goldgaber, D., Roses, A.D., 1993. Increased amyloid β -peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90(20), 9649–9653.
- Straulino, E., Scaravilli, T., Castiello, U., 2015. Social intentions in Parkinson's disease patients: A kinematic study. *Cortex.* doi: 10.1016/j.cortex.2015.02.012.
- Suhoverskaja, O., 2011. Bolezn' Parkinsona i parkinsonicheskie sindromy: Diagnostika i lechenie [Parkinson's disease and parkinsonian syndromes: Diagnosis and treatment]. *Nevrologicheskij Zhurnal* 44(6), 31–34.
- Tan, E.K., Khajavi, M., Thoronby, J.L., Nagamitsu, S., Jankovic, J., Ashizawa, T., 2000. Variability and validity of polymorphism association studies in Parkinson's disease. *Neurology* 55(4), 533–538.
- Tang, G., Xie, H., Xu, L., Hao, Y., Lin, D., Ren, D., 2002. Genetic study of apolipoprotein E gene, alpha-1 antichymotrypsin gene in sporadic Parkinson disease. *Am. J. Med. Genet.* 114(4), 446–449.
- Tison, F., Coutelle, C., Henry, P., Cassaigne, A., 1994. Glutathione-S-transferase (class mu) phenotype in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 9, 117–118.
- Tyckocki, T., Kornakiewicz, A., Mandat, T., Nauman, P., 2013. Pain perception in patients with Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.* 20(5), 663–666.
- Vance, J.E., 2012. Dysregulation of cholesterol balance in the brain: Contribution to neurodegenerative diseases. *Dis. Model. Mech.* 6(5), 746–755.
- Verstraeten, A., Theuns, J., Van Broeckhoven, C., 2015. Progress in unraveling the genetic etiology of Parkinson disease in a genomic era. *Trends Genet.* 31(3), 140–149.
- Wang, J., Liu, Z., Chen, B., 2000. Association between cytochrome P-450 enzyme polymorphisms and Parkinson's disease. *Nat. Lib. Med.* 80, 585–587.
- Weisgraber, K.H., Roses, A.D., Strittmatter, W.J., 1994. The role of apolipoprotein E in the nervous system. *Curr. Opin. Lipidol.* 5(2), 110–116.
- Williams, A., Steventon, G., Sturman, S., Waring, R., 1991. Xenobiotic enzyme profiles and Parkinson's disease. *Neurology* 41(5), 29–32.

Надійшла до редколегії 27.03.2015