

Миронова Ю.С.<sup>1</sup>, Жукова И.А.<sup>1</sup>, Жукова Н.Г.<sup>1</sup>, Иванова С.А.<sup>2</sup>, Алифирова В.М.<sup>1</sup>, Бойко А.С.<sup>2</sup>,  
Османова Д.З.<sup>2</sup>, Ижболдина О.П.<sup>1</sup>, Латыпова А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский  
медицинский центр РАН, Томск, Россия

<sup>1</sup>634050, Томск, Московский тракт, 2; <sup>2</sup>634014, Томск, ул. Алеутская, 4

## Болезнь Паркинсона и полиморфизмы генов глутаматергической системы *GRIN2A*, *SLC1A2* и *GRIK4*

В настоящее время болезнь Паркинсона (БП) все чаще рассматривается как мультисистемное расстройство, связанное с мультинейротрансмиссивной дисфункцией, поэтому актуальным является поиск генетических факторов риска, определяющих различные клинические варианты течения данного заболевания.

**Цель исследования** – изучение ассоциаций БП с полиморфными вариантами генов глутаматергической системы: *GRIN2A*, кодирующего NMDA-рецептор; *SLC1A2*, кодирующего глиальный глутаматный транспортер; *GRIK4*, кодирующего ионотропный глутаматный каинатный рецептор.

**Пациенты и методы.** Обследовано 222 пациента с диагнозом БП и 318 здоровых лиц русской популяции Сибирского региона. Выполнено генотипирование по одному однонуклеотидному полиморфизму трех генов глутаматергической системы: (*rs2650427*) *GRIN2A*, (*rs4354668*) *SLC1A2* и (*rs1954787*) *GRIK4*. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 23.0.

**Результаты и обсуждение.** Для полиморфного варианта *rs1954787* гена *GRIK4* в группе пациентов с дрожательной формой БП наблюдались значимое повышение частоты аллеля Т (66,7%) и снижение частоты аллеля С (33,3%) в сравнении с распределением в группе контроля (42,1 и 57,9% соответственно при  $\chi^2=7,70$ ;  $p=0,006$ ). Для всех генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов было рассчитано отношение шансов (ОШ), которое показало, что аллель С полиморфизма *rs1954787* гена *GRIK4* обладает протективным эффектом (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,17–0,76), тогда как аллель Т (ОШ 2,75; 95% ДИ 1,32–5,75) и гомозиготный генотип ТТ (ОШ 3,40; 95% ДИ 1,21–9,53) предрасполагают к развитию дрожательной формы болезни Паркинсона.

**Заключение.** Выявленная достоверная ассоциация полиморфизма *rs1954787* гена *GRIK4* с дрожательной формой БП позволяет предположить роль патологии глутаматергической системы в патофизиологических процессах данного заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; однонуклеотидные полиморфизмы; ген *GRIN2A*; ген *SLC1A2*; ген *GRIK4*.

**Контакты:** Юлия Сергеевна Миронова; [mir.yuli@mail.ru](mailto:mir.yuli@mail.ru)

**Для ссылки:** Миронова ЮС, Жукова ИА, Жукова НГ и др. Болезнь Паркинсона и полиморфизмы генов глутаматергической системы *GRIN2A*, *SLC1A2* и *GRIK4*. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):27–32.

### Parkinson's disease and polymorphisms of the glutamatergic system genes *GRIN2A*, *SLC1A2*, and *GRIK4*

Mironova Yu.S.<sup>1</sup>, Zhukova I.A.<sup>1</sup>, Zhukova N.G.<sup>1</sup>, Ivanova S.A.<sup>2</sup>, Alifirova V.M.<sup>1</sup>, Boiko A.S.<sup>2</sup>, Osmanova D.Z.<sup>2</sup>, Izhboldina O.P.<sup>1</sup>, Latypova A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia; <sup>2</sup>Mental Health Research Institute,

Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>1</sup>2, Moskovsky Road, Tomsk 634050; <sup>2</sup>4, Aleutskaya St., Tomsk 634014

Parkinson's disease (PD) is now increasingly considered as a multi-system disorder associated with multi-neurotransmitter dysfunction, so it is important to search for genetic risk factors that determine different clinical types of this disease.

**Objective:** to investigate the associations of PD with the polymorphic variants of glutamatergic system genes, such as *GRIN2A* encoding the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor; *SLC1A2* encoding the glial glutamate transporter; and *GRIK4* encoding the ionotropic glutamate kainate receptor.

**Patients and methods.** Examinations were made in 222 patients diagnosed with Parkinson's disease and 318 healthy individuals, who were an ethnic Russian population from the Siberian Region. Genotyping using one single-nucleotide polymorphism was performed in three glutamatergic system genes: the polymorphisms were *rs2650427* in the *GRIN2A* gene, *rs4354668* in the *SLC1A2* gene, and *rs1954787* in the *GRIK4* gene. The results were statistically processed using the SPSS Statistics 23.0.

**Results and discussion.** In the group of patients with tremor-dominant PD, the *GRIK4* polymorphism *rs1954787* showed a considerable increase in frequency of the T allele (66.7%) and a reduction in that of the C allele (33.3%) as compared to their distribution in the control group (42.1 and 57.9%, respectively;  $\chi^2=7.70$ ;  $p=0.006$ ). The odds ratio (OR) was calculated for all of the genotypes and alleles of the investigated polymorphisms; the ratio showed that the C allele of the *GRIK4* polymorphism *rs1954787* had a protective effect (OR, 0.36; 95% CI, 0.17–0.76), whereas the T allele (OR, 2.75; 95% CI, 1.32–5.75) and the homozygous TT genotype (OR, 3.40; 95% CI, 1.21–9.53) were found to predispose to the development of tremor-dominant PD.

**Conclusion.** The found significant association of the *GRIK4* polymorphism *rs1954787* with the tremor-dominant PD may suggest that abnormalities in the glutamatergic system play a role in the pathophysiological processes of the disease.

**Keywords:** Parkinson's disease; single-nucleotide polymorphisms; GRIN2A gene; SLC1A2 gene; GRIK4 gene.

**Contact:** Yulia Sergeevna Mironova; [mir.yuli@mail.ru](mailto:mir.yuli@mail.ru)

**For reference:** Mironova YuS, Zhukova IA, Zhukova NG, et al. Parkinson's disease and polymorphisms of the glutamatergic system genes GRIN2A, SLC1A2, and GRIK4. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):27–32.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2018-2-27-32

Болезнь Паркинсона (БП) — распространенное нейродегенеративное заболевание, поражающее более 1% лиц старше 65 лет [1]. Заболеваемость БП в мире возрастает пропорционально увеличению продолжительности жизни населения [2]. Клинически БП характеризуется тремором покоя, брадикинезией, ригидностью и постуральной неустойчивостью. Основным локусом болезни является нигростриарный путь, состоящий из пигментированных дофаминергических нейронов в черной субстанции и вентральной области покрышки среднего мозга со стриатумом [3].

Постоянная дегенерация дофаминергических нейронов является ключевым механизмом двигательной дисфункции при БП. Именно поэтому основной принцип коррекции моторных нарушений связан с восполнением дефицита дофамина. Однако заместительная терапия не купирует все клинические проявления и не останавливает прогрессирование БП. Пациенты часто страдают от желудочно-кишечных, вегетативных и когнитивных немоторных проявлений. Изучение этих проявлений позволяет сделать вывод, что патология распространяется за пределы нигростриарного пути и начинается за многие годы до явных моторных симптомов [4]. Хотя точная причина спорадической БП остается неизвестной, выявление семейных и редких токсических форм болезни заложило основу для широкомасштабных исследований генома и факторов окружающей среды. Исследования, включающие оценку клинических аспектов заболевания и генетический анализ, показали, что БП представляет собой многофакторное расстройство с широким спектром клинических вариантов течения, при которых поражаются не только дофаминергическая, но и другие нейромедиаторные системы [5].

Относительная роль генетических и экологических факторов в патогенезе БП была в центре внимания исследователей в последние 100 лет [6]. Открытие 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин(МФТП)-индуцированного паркинсонизма у внутривенных наркоманов положило начало многочисленным эпидемиологическим исследованиям, в которых оценивали потенциальные экологические факторы, хотя до настоящего времени не выявлено конкретного агента. Мутации в генах *a-synuclein* и *PARKIN* были продемонстрированы на небольших группах пациентов с аутосомно-доминантным и рецессивным типами наследования БП [7]. Однако роль генетических и экологических факторов у большинства пациентов с БП пока не определена.

Открытие генов, вовлеченных в семейные формы БП, дало новое представление о молекулярных механизмах, ведущих к нейродегенерации [8]. Моногенные формы БП, вызванные одной мутацией в доминантно или рецессивно унаследованном гене, являются установленными, хотя и относительно редкими. На них в совокупности приходится около 30% семейных и 3–5% спорадических случаев БП [9]. Вероятнее всего, этиология БП является результатом сложного взаимодействия преимущественно неизвестных факторов (нескольких генов, окружающей среды, совместно генов и окружающей среды, например воздействия экологи-

ческих агентов на экспрессию генов) и их непосредственно-го влияния на развивающийся и стареющий мозг [10].

В последнее время активно проводятся генетические исследования, направленные на поиск мутаций в генах, связанных с функционированием нейромедиаторных систем при БП [11]. БП все чаще рассматривается как мульти-системное расстройство, вызванное мультинейротрансмиттерной дисфункцией, в патогенез которого вовлечена не только дофаминергическая система, но и другие системы, в том числе глутаматергическая [12]. Полиморфизмы генов глутаматергической системы изучены недостаточно, а данные литературы противоречивы. Известно, что полиморфные варианты генов, кодирующих субъединицы NMDA-рецепторов и транспортеры глутамата, можно считать определяющими вероятность развития БП. Были обнаружены ассоциации мутации генов *GRIN2A* и *GRIN2B* с низким риском развития БП у пациентов, употребляющих кофе [13]. В другом исследовании выявлены ассоциации полиморфизмов *rs7192557* и *rs8057394* гена *GRIN2A* с возникновением дискинезии у пациентов с БП [14]. Ген *SLC1A2* отвечает за удаление глутамата из синаптической щели, снижая тем самым нейротоксичность. Роль мутаций этого гена была продемонстрирована ранее в патогенезе эссенциального тремора, бокового амиотрофического склероза, височной эпилепсии [15], а также в патофизиологии шизофрении и других психических заболеваний [16]. Однако это не позволяет дать однозначный ответ о возможной ассоциации генов глутаматергической системы и БП. Ввиду широкой распространенности и социальной значимости данного заболевания с каждым годом становится более актуальной необходимость всестороннего изучения его патогенеза.

**Цель исследования** — изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов глутаматергической системы с БП.

**Пациенты и методы.** *Критериями включения* больных в исследование являлись: установленный диагноз БП, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

*Критерии исключения:* отказ от участия в исследовании; наличие значимого психического или соматического заболевания, которое, по мнению исследователей, могло создать нежелательный риск для пациента.

В исследование вошли 222 пациента с клинически достоверным диагнозом БП, находившихся на лечении в неврологическом отделении клиник ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Диагноз формулировали в соответствии с МКБ-10 (код рубрики — G20) и рекомендациями Центра экстрапирамидных заболеваний Минздрава России с указанием клинической формы, наличия постуральной неустойчивости и нарушения ходьбы, с уточнением стадии болезни, темпа прогрессирования [17].

Средний возраст пациентов составил  $67,7 \pm 9,5$  года (от 38 до 89 лет). Среди обследованных были 131 (59%) женщина и 91 (41%) мужчина, средний возраст дебюта заболевания —  $60,4 \pm 9,9$  года. При этом у большинства обследован-

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *GRIN2A*, *SLC1A2* и *GRIK4* у пациентов с БП и в контрольной группе

Ген, полиморфизм	Генотип, аллель	Пациенты с БП (n, %)	Контрольная группа (n, %)	$\chi^2$	p	ОШ [95% ДИ]
<i>GRIN2A rs2650427</i>	CC	52 (31,5)	29 (35,8)	0,58	0,75	0,83 [0,47–1,45]
	CT	84 (50,9)	40 (49,4)			1,06 [0,62–1,81]
	TT	29 (17,6)	12 (14,8)			1,23 [0,59–2,55]
	C	188 (57,0)	98 (60,5)	0,55	0,46	0,86 [0,59–1,27]
	T	142 (43,0)	64 (39,5)			1,16 [0,79–1,70]
<i>SLC1A2 rs4354668</i>	GG	35 (19,7)	29 (14,3)	2,00	0,37	1,47 [0,86–2,52]
	GT	83 (46,6)	99 (48,8)	1,46	0,23	0,92 [0,61–1,37]
	TT	60 (33,7)	75 (36,9)			0,87 [0,57–1,32]
	G	153 (43,0)	157 (38,7)			1,20 [0,89–1,60]
	T	203 (57,0)	249 (61,3)	0,84 [0,63–1,12]		
<i>GRIK4 rs1954787</i>	CC	35 (28,0)	44 (34,9)	1,92	0,38	0,72 [0,42–1,24]
	CT	59 (47,2)	58 (46,0)	2,03	0,15	1,05 [0,64–1,72]
	TT	31 (24,8)	24 (19,0)			1,40 [0,77–2,56]
	C	129 (51,6)	146 (57,9)			0,77 [0,54–1,10]
	T	121 (48,4)	106 (42,1)	1,29 [0,91–1,84]		

ных (55,4%) дебют БП приходился на возраст 60 лет и старше, до 60 лет заболевание развилось у 44,6% пациентов. Продолжительность БП варьировала в широком диапазоне – от 1 года до 25 лет, составляя в среднем  $7,2 \pm 5,1$  года. В зависимости от преобладания одного из основных клинических проявлений заболевания (акинезия, ригидность, тремор) у пациентов определены следующие формы БП: дрожательная – у 27 (12,2%), акинетико-ригидная – у 59 (26,6%), акинетико-ригидно-дрожательная – у 136 (61,3%). Чаще всего дебют БП протекал моносимптомно, причем у подавляющего большинства пациентов (124/55,9%) заболевание началось с тремора покоя.

Все пациенты получали комбинированную противопаркинсоническую терапию. Среднюю дозу дофаминергических препаратов определяли методом расчета эквивалентной дозы леводопы (LED) [18], которая составила  $739,87 \pm 419,08$  мг/сут.

Группа контроля включала 318 здоровых лиц без проявлений паркинсонизма и тяжелой соматической патологии, их средний возраст составил  $50,5 \pm 12,1$  года.

Все лица, участвовавшие в исследовании, являлись этническими русскими, жителями Сибирского региона.

Все участники подписали добровольное информированное согласие на проведение молекулярно-генетических анализов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» от 02.11.2015 г. № 4318.

В качестве материала для исследования использовали венозную кровь, которую брали из локтевой вены утром, натощак, в пробирки фирмы BD Vacutainer (Becton Dickinson International, США) с антикоагулянтом этилендиаминтетраацетатом. Выделение ДНК из лейкоцитов цельной периферической крови проводили стандартным фенолхлороформным методом. Аллельные варианты генов *GRIN2A*, *SLC1A2* и *GRIK4* определяли на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии Научно-исследовательского института психического здоровья методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов TaqMan® SNP Genotyping Assay фирмы Applied Biosystems (США). Амплификацию и анализ

результатов осуществляли с помощью прибора StepOnePlus (Applied Biosystems, США). Статистическую обработку проводили с помощью программы SPSS 23.0. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Для сравнения частот генотипов и аллелей в исследуемых группах использовали критерий  $\chi^2$ . Различия считали достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Оценку риска проводили с помощью показателя отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

**Результаты и обсуждение.** Сравнение распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов *rs2650427* гена *GRIN2A*, *rs4354668* гена *SLC1A2* и *rs1954787* гена *GRIK4* в группе БП и контрольной группе не выявило статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ; табл. 1). Распределение частот генотипов полиморфных маркеров соответствовало равновесию Харди–Вайнберга: для *GRIN2A (rs2650427)* в группе с БП  $\chi^2=0,24$ ,  $p=0,62$ , в контрольной группе  $\chi^2=0,09$ ,  $p=0,77$ ; для *SLC1A2 (rs4354668)* –  $\chi^2=0,42$ ,  $p=0,52$  и  $\chi^2=0,16$ ,  $p=0,69$  соответственно и для *GRIK4 (rs1954787)* –  $\chi^2=0,38$ ,  $p=0,54$  и  $\chi^2=0,39$ ,  $p=0,53$  соответственно.

При сравнении частот генотипов и аллелей полиморфных локусов *rs2650427* гена *GRIN2A*, *rs4354668* гена *SLC1A2* и *rs1954787* гена *GRIK4* в группах в зависимости от клинической формы БП достоверные различия были выявлены для полиморфизма *rs1954787* гена *GRIK4* (табл. 2). В группе пациентов с дрожательной формой БП отмечалась повышенная частота аллеля Т – 66,7% в сравнении с 41,7% в группе с акинетико-ригидной формой ( $\chi^2=6,00$ ;  $p=0,01$ ; ОШ 2,80; 95% ДИ 1,21–6,46) и 47,2% в группе с акинетико-ригидно-дрожательной формой ( $\chi^2=4,36$ ;  $p=0,04$ ; ОШ 2,24; 95% ДИ 1,04–4,82), а также более редкая встречаемость аллеля С у пациентов с дрожательной формой БП – 33,3% в сравнении с 58,3% в группе с акинетико-ригидной формой ( $\chi^2=6,00$ ;  $p=0,01$ ; ОШ 0,36; 95% ДИ 0,15–0,82) и 52,8% с акинетико-ригидно-дрожательной формой ( $\chi^2=4,36$ ;  $p=0,04$ ; ОШ 0,45; 95% ДИ 0,21–0,96). Генотип ТТ был выявлен у 44,4% пациентов с дрожательной формой БП против 16,7% больных с акинетико-ригидной формой ( $\chi^2=5,93$ ;  $p=0,05$ ; ОШ 4,00; 95% ДИ 1,11–14,35; см. табл. 2).

Таблица 2. Сравнение частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *GRIN2A*, *SLC1A2* и *GRIK4* у пациентов с БП в зависимости от формы заболевания

Ген, полиморфизм, генотип, аллель	Пациенты с БП (n, %)			ОШ [95% ДИ]		
	Д	АР	АРД	Д/АР	Д/АРД	АР/АРД
<b><i>GRIN2A rs2650427</i></b>	<b>19 (11,5)</b>	<b>45 (27,3)</b>	<b>101 (61,2)</b>			
CC	8 (42,1)	16 (35,6)	28 (27,7)	1,32 [0,44–3,95]	1,90 [0,69–5,20]	1,44 [0,68–3,04]
CT	7 (36,8)	21 (46,7)	56 (55,4)	0,67 [0,22–2,00]	0,47 [0,17–1,29]	0,70 [0,35–1,42]
TT	4 (21,1)	8 (17,8)	17 (16,8)	1,23 [0,32–4,72]	1,32 [0,39–4,46]	1,07 [0,42–2,69]
C	23 (60,5)	53 (58,9)	112 (55,4)	1,07 [0,49–2,32]	1,23 [0,61–2,50]	1,15 [0,70–1,90]
T	15 (39,5)	37 (41,1)	90 (44,6)	0,93 [0,43–2,03]	0,81 [0,40–1,65]	0,87 [0,53–1,44]
<b><i>SLC1A2 rs4354668</i></b>	<b>23 (12,9)</b>	<b>45 (25,3)</b>	<b>110 (61,8)</b>			
GG	6 (26,1)	6 (13,3)	23 (20,9)	2,29 [0,65–8,14]	1,34 [0,47–3,77]	0,58 [0,22–1,54]
GT	9 (39,1)	21 (46,7)	53 (48,2)	0,73 [0,26–2,04]	0,69 [0,28–1,73]	0,94 [0,47–1,89]
TT	8 (34,8)	18 (40,0)	34 (30,9)	0,80 [0,28–2,77]	1,19 [0,46–3,08]	1,49 [0,72–3,06]
G	21 (45,7)	33 (36,7)	99 (45,0)	1,45 [0,71–2,98]	1,03 [0,54–1,94]	0,71 [0,43–1,17]
T	25 (54,3)	57 (63,3)	121 (55,0)	0,69 [0,34–1,42]	0,97 [0,51–1,84]	1,41 [0,85–2,34]
<b><i>GRIK4 rs1954787</i></b>	<b>18 (14,4)</b>	<b>36 (28,8)</b>	<b>71 (56,8)</b>			
CC	2 (11,1)	12 (33,3)	21 (29,6)	0,25 [0,05–1,27]	0,30 [0,06–1,41]	1,19 [0,50–2,81]
CT	8 (44,4)	18 (50,0)	33 (46,5)	0,80 [0,26–2,49]	0,92 [0,33–2,61]	1,15 [0,52–2,57]
TT	8 (44,4)	6 (16,7)	17 (23,9)	<b>4,00*</b> [1,11–14,35]	2,54 [0,86–7,47]	0,64 [0,23–1,78]
C	12 (33,3)	42 (58,3)	75 (52,8)	<b>0,36*</b> [0,15–0,82]	<b>0,45*</b> [0,21–0,96]	1,25 [0,71–2,22]
T	24 (66,7)	30 (41,7)	67 (47,2)	<b>2,80*</b> [1,21–6,46]	<b>2,24*</b> [1,04–4,82]	0,80 [0,45–1,42]

Примечание. Здесь и в табл. 3: Д – дрожательная, АР – акинетико-ригидная, АРД – акинетико-ригидно-дрожательная форма. \* –  $p < 0,05$ .

В нашем исследовании было показано, что полиморфизмы *rs2650427* гена *GRIN2A* и *rs4354668* гена *SLC1A2* не ассоциированы с развитием БП и не определяют форму заболевания.

Анализ распределения частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs1954787* гена *GRIK4* выявил снижение встречаемости аллеля С у пациентов с дрожательной формой БП (33,3%) по сравнению с группой контроля (57,9%), что говорит о его протективном эффекте ( $\chi^2=7,70$ ,  $p=0,006$ ; ОШ 0,36; 95% ДИ 0,17–0,76). Гомозиготный генотип ТТ ( $\chi^2=7,38$ ,  $p=0,03$ ; ОШ 3,40; 95% ДИ 1,21–9,53) и ал-

лель Т ( $\chi^2=7,70$ ,  $p=0,006$ ; ОШ 2,75; 95% ДИ 1,32–5,75) статистически значимо чаще встречаются у пациентов с БП и являются предрасполагающими к развитию дрожательной формы заболевания (табл. 3).

Следует отметить, что исследований, описывающих вклад в развитие БП полиморфизма *rs1954787* гена *GRIK4* на сегодняшний день ни в отечественной, ни в зарубежной литературе не встречается. Однако ранее была показана ассоциация данного полиморфизма со снижением риска развития биполярного расстройства [19]. Другими авторами выявлена взаимосвязь полиморфизма *rs1954787* гена *GRIK4* с

Таблица 3. Сравнение частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов *GRIK4* у пациентов с БП в зависимости от формы заболевания и в контрольной группе

Ген, полиморфизм, генотип, аллель	Пациенты с БП (n, %)			Контрольная группа	ОШ [95% ДИ]		
	Д	АР	АРД		Д/АР	Д/АРД	АР/АРД
<i>GRIK4 rs1954787</i>	<b>18 (7,2)</b>	<b>36 (14,3)</b>	<b>71 (28,3)</b>	<b>126 (50,2)</b>			
СС	2 (11,1)	12 (33,3)	21 (29,6)	44 (34,9)	0,23 [0,05–1,06]	0,93 [0,43–2,04]	0,76 [0,42–1,47]
СТ	8 (44,4)	18 (50,0)	33 (46,5)	58 (46,0)	0,94 [0,35–2,53]	1,17 [0,56–2,46]	1,02 [0,57–1,82]
ТТ	8 (44,4)	6 (16,7)	17 (23,9)	24 (19,0)	<b>3,40*</b> [1,21–9,53]	0,85 [0,32–2,27]	1,34 [0,66–2,70]
С	12 (33,3)	42 (58,3)	75 (52,8)	146 (57,9)	<b>0,36*</b> [0,17–0,76]	1,02 [0,60–1,73]	0,81 [0,54–1,23]
Т	24 (66,7)	30 (41,7)	67 (47,2)	106 (42,1)	<b>2,75*</b> [1,32–5,75]	0,98 [0,58–1,67]	1,23 [0,81–1,86]

Примечание. К – контрольная группа.

эффективностью терапии антидепрессантами и обнаружено, что аллель С данного полиморфизма чаще, чем аллель Т встречается у пациентов с депрессией, которые отвечают на лечение антидепрессантами [20]. Как известно, депрессия может наблюдаться в качестве одного из частых немоторных нарушений при БП. К тому же интересным является факт меньшей встречаемости депрессии у пациентов с преимущественно дрожательной формой БП в отличие от акинетико-ригидной [21]. Обнаруженное нами достоверное снижение частоты аллеля С полиморфизма *rs1954787* гена *GRIK4* у пациентов с дрожательной формой можно расценивать как еще одну попытку объяснить гетерогенность БП. Поэтому актуальным будет дальнейшее изучение влияния данного полиморфизма на механизмы депрессии при БП и возможности выявленной генетической особенности дрожательной формы БП выступать в роли защитного фактора, предотвращающего развитие у пациентов депрессии.

Выявленная в нашей работе ассоциация полиморфизма *rs1954787* гена *GRIK4* с дрожательной формой БП может указывать на участие глутаматергической системы в генезе моторных симптомов заболевания. Поскольку дрожательная, акинетико-ригидная и смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) формы болезни характеризуются различными прогнозом, течением, а также реакцией на противопаркинсонические препараты, то более детальное изучение генетических особенностей БП может оказать большое влияние на выбор персонализированного подхода к терапии.

**Заключение.** Полученные нами результаты позволяют предполагать возможную роль полиморфного локуса *rs1954787* гена *GRIK4* в определении клинической формы БП. Тем не менее вопрос о функциональной значимости данного полиморфизма остается дискуссионным и объяснение возможных механизмов его влияния на развитие БП требует дальнейшего изучения на больших выборках пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Farrer MJ. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet.* 2006 Apr;7(4):306-18. doi:10.1038/nrg1831
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014 Nov;29(13):1583-90. doi: 10.1002/mds.25945. Epub 2014 Jun 28.
- Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2000 Apr; 247 Suppl 2:II3-10. doi:10.1007/pl00007758
- Braak H, Tredici KD. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology.* 2008 May 13; 70(20):1916-25. doi: 10.1212/01.wnl.0000312279.49272.9f.
- Braak H, Tredici KD, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003 Mar-Apr;24(2):197-211. doi:10.1016/s0197-4580(02)00065-9
- Langston JW. Epidemiology versus genetics in parkinson's disease: Progress in resolving an age-old debate. *Ann Neurol.* 1998 Sep;44 (3 Suppl 1):S45-52. doi:10.1002/ana.410440707
- Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature.* 1998 Apr 9;392(6676):605-8. doi:10.1038/33416
- Belin AC, Westerlund M. Parkinson's disease: A genetic perspective. *FEBS J.* 2008 Apr;275(7): 1377-83. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06301.x. Epub 2008 Feb 12.
- Kumar KR, Djarmati-Westenberger A, Grünwald A. Genetics of Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2011 Nov;31(5):433-40. doi: 10.1055/s-0031-1299782. Epub 2012 Jan 21.
- Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Jan;2(1):a008888. doi: 10.1101/cshperspect.a008888.
- Ivanova S, Loonen A, Pechlivanoglou P, et al. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. *Transl Psychiatry.* 2012 Jan 10;2:e67. doi: 10.1038/tp.2011.66.
- Freitas ME, Fox SH. Nondopaminergic treatments for Parkinson's disease: current and future prospects. *Neurodegener Dis Manag.* 2016 Jun;6(3):249-68. doi: 10.2217/nmt-2016-0005. Epub 2016 May 27.
- Hamza TH, Hill-Burns EM, Scott WK, et al. Glutamate receptor gene GRIN2A, coffee, and Parkinson disease. *PLoS Genet.* 2014 Nov 20;10(11):e1004774. doi: 10.1371/journal.pgen.1004774. eCollection 2014 Nov.
- Loonen AJ, Ivanova SA. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectr.* 2013 Feb;18(1):15-20. doi: 10.1017/s1092852912000752
- Iwayama Y, Hashimoto K, Nakajima M, et al. Analysis of correlation between serum D-serine levels and functional promoter polymorphisms of GRIN2A and GRIN2B genes. *Neurosci Lett.* 2006 Feb 13;394(2):101-4. Epub 2005 Nov 2. doi:10.1016/j.neulet.2005.10.025
- Rauen T, Kanner BI. Localization of the glutamate transporter GLT-1 in rat and macaque monkey retinae. *Neurosci Lett.* 1994 Mar 14;169(1-2):137-40. doi:10.1016/0304-3940(94)90375-1
- Шток ВН, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению. Москва: Медпресс-информ; 2002.

С. 87–124. [Shtok VN, Fedorova NV. *Bolezn' Parkinsona. Ekstrapiramidnye rasstroistva: Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Parkinson's disease. Extrapyramidal disorders: a Guide to diagnosis and treatment]. Moscow: Medpress-inform; 2002. P. 87–124].

18. Никитина АВ, Федорова НВ. Дофаминовый дизрегуляционный синдром при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(1):42-6. [Nikitina AV, Fedorova NV. Dopamine dysregu-

lation syndrome in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(1):42-6. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2013-2397

19. Paddock S, Laje G, Charney D, et al. Association of GRIK4 with outcome of antidepressant treatment in the STAR\*D cohort. *Am J Psychiatry*. 2007 Aug;164(8):1181-8. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06111790

20. Pickard BS, Knight HM, Hamilton RS,

et al. A common variant in the 3'UTR of the GRIK4 glutamate receptor gene affects transcript abundance and protects against bipolar disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Sep 30;105(39):14940-5. doi: 10.1073/pnas.0800643105. Epub 2008 Sep 29.

21. Яхно НН, Нодель МР. Особенности депрессии при болезни Паркинсона. *Доктор.ру*. 2013;(5):50-4. [Yakhno NN, Nodel' MR. Features of depression in Parkinson's disease. *Doktor.ru*. 2013;(5):50-4. (In Russ.).]

Поступила 27.02.2018

#### 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.