

Генетические аспекты нейропсихиатрической симптоматики при болезни Паркинсона. Обзор литературы

А.А. Рагимова, М.А. Самушия

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Genetic base of Parkinson's disease neuropsychiatric symptoms

A.A. Ragimova, M.A. Samushiya

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

В обзоре литературы представлены современные данные о влиянии генов COMT, MAO-A, MAO-B, DAT, DRD2, VMAT2, TPH2 и SNCA на течение болезни Паркинсона, эффективность терапии и их связи с рядом психических расстройств. В работе изучены 77 статьи и монографии, посвященные проблематике генетики, неврологии и психиатрии, опубликованные в период с 1972 по 2018 г. Своевременное распознавание генетических особенностей течения заболеваний позволит оптимизировать медикаментозную терапию, спрогнозировать развитие ранних осложнений заболевания, таких как когнитивное снижение, аффективные, обсессивно-компульсивные, психотические расстройства, а также нарушения импульс-контроля. Генетическое прогнозирование также особенно актуально в аспекте подготовки и отбора пациентов на операции для глубокой стимуляции мозга.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, неврология, генетика, психиатрия.

Abstract

The review presents the data on the effects of the COMT, MAO-A, MAO-B, DAT, DRD2, VMAT2, TPH2 and SNCA genes on Parkinson's disease, the effectiveness of therapy and their affinity to a number of mental disorders.

A systematic review was conducted with 77 articles and monographs devoted to the problems of genetics, neurology and psychiatry, published in the period from 1972 to 2018. Early recognition of the disease genetic features will optimize drug therapy, predict early complications of the disease, such as: cognitive decline, affective, obsessive-compulsive, psychotic disorders, and impulse control disorder. Genetic prediction of clinical features of Parkinson's disease can be also helping in selecting and preparing patients for deep brain stimulation.

Key words: Parkinsons disease, neurology, genetics, psychiatry.

Ссылка для цитирования: Рагимова А.А., Самушия М.А. Генетические аспекты нейропсихиатрической симптоматики при болезни Паркинсона. Обзор литературы. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 58-68.

Болезнь Паркинсона (БП) является нейродегенеративным заболеванием с широким спектром как моторных, так и немоторных проявлений. Вариабельность клинической картины из-за различных сочетаний моторных и немоторных симптомов достаточно велика, что требует поиска новых путей к оптимальному ведению и прогнозированию эффективности лечения, а также определению ведущих симптомов инвалидизации.

Накопление новых знаний относительно нейропатологии, нейрохимии и нейровизуализации дало основание к рассмотрению тяжести заболевания с фокусом на «общую тяжесть немоторных симптомов» [1, 2] с уходом от изолированной оценки моторного статуса [3].

Следует подчеркнуть, что во многих случаях немоторные проявления болезни, в частности нейропсихиатрического ранга, обуславливают зна-

чительную сложность ведения пациентов, приводя к нейрохимическим коллизиям при необходимости одновременной коррекции аффективного, когнитивного, моторного и вегетативного статусов. Исходя из этого, прогнозирование развития нейропсихиатрической симптоматики у больных БП представляет огромный практический интерес. Одной из таких возможностей стали результаты генетических исследований последних лет, которые обнаружили общность некоторых изменений в полигеномном багаже психиатрических и нейродегенеративных заболеваний. Возникающие при этом нейрохимические каскады определяют возникновение смешанных нейропсихиатрических симптомокомплексов. Возможность исследования функционирования гена в условиях непрерывного процесса при нейродегенерации и в условиях обострения/ремиссии психического расстройства более

целостно представляет картину синдромов нейромедиаторной дисрегуляции как единого континуума, который, несмотря на определяющие фенотипические различия между неврологическими и психическими заболеваниями, определяется полигенетическими факторами.

Предположительно, подобный эффект эквивалентности определяется как непосредственным влиянием генных полиморфизмов, так и компенсаторных ресурсов головного мозга [3], что позволяет прогнозировать вариабельность и акцентуации клинической картины заболеваний с генетическими пересечениями.

В частности, для БП установлено развитие деменции или умеренного когнитивного расстройства при мутации в гене глюкоцереброзидазы (GBA), а также развитие депрессии и нарушений сна при мутации в гене LRRK2 [5]. Однако наиболее интересными являются мутации, не только участвующие в развитии нейропсихиатрической симптоматики, но и меняющие ответ на лекарственную терапию (см. таблицу).

Эволюция взглядов на причины возникновения БП отражает развитие технологий в мире и науке [6]. Изучение геноза БП стало возможным после появления методов локального токсического разрушения черной субстанции у приматов, что легло в основу теории оксидативного стресса и влияния свободных радикалов на функционирование митохондрий. Традиционно наиболее распространенными мишенями изучения геноза БП являются нарушения аутофагии нервных клеток, а также изменение функции лизосом и митохондрий, и большое количество исследований посвящено изучению данных аспектов возникновения БП [7].

Развитие генетики и выявление первого PARK гена в 1977 г. сместило акцент в изучении на аспект влияния на динамику и клиническую картину БП геномных полиморфизмов α -синуклена. Влияние генных полиморфизмов APPL2, NUCKS1, LAG3, SNCA Rep1 263, LRRK2 на функционирование α -синуклена и фенотипические особенности психических и нейродегенеративных заболеваний обсуждается в мировой научной литературе. Выявление генетических основ семейных случаев БП позволило идентифицировать генетические предикторы спорадической формы БП. Ассоциированными с наследственными формами БП являются гены PARK1, PARK2, PARK5, мутации которых обуславливают нарушения в убиквитин-протеасомном пути деградации белка, и PARK7, гена ядерного белка митохондрий, в норме участвующего в процессе апоптоза клеток [8-10].

Появление возможности секвенирования отдельных участков ДНК сделало возможным вне-

дрение вирусных моделей возникновения БП и интенсивного изучения особенностей локальной экспрессии мутаций генов, которые участвуют в возникновении тех или иных заболеваний, динамике распространения генных полиморфизмов в головном мозге. Актуальными представляются следующие направления исследования геномных особенностей БП: изучение особенностей генов, определяющих функционирование митохондрий и влияние мутаций митохондриальной ДНК на активность нейрона и высвобождение нейромедиаторов в синаптической щель; влияние вариаций α -синуклена на функциональное состояние клетки; влияние генных мутаций лизосомальных белков на репарацию ДНК, утилизацию белка, апоптоз клеток; особенности дофаминовых рецепторов, белков-переносчиков дофамина и белков, связанных с расщеплением дофамина [8-11].

Генетический метод изучения используется и в психиатрии. В материале метаанализа М. Nagel и соавт. (2018) представлены перспективные направления изучения геноза психических заболеваний: генные полиморфизмы, влияющие на формирование и функционирование дофаминергических, серотонинергических нейронов, ГАМК-ергических средних проекционных шипиковых нейронов [12].

Благодаря нозологическому разнообразию психических заболеваний становится возможным сравнение генетического функционирования нейронов во время болезни и ремиссии на одной группе клеток, например, при изучении аддиктивных расстройств и рекуррентных депрессивных расстройств, что в силу необратимых изменений невозможно на модели спектра нейродегенеративных заболеваний.

Появление генетических методов исследования по-новому освещает генез неврологических и психических заболеваний, у которых, несмотря на фенотипические различия, выявлены общие полигенетические факторы.

Изучение генома в психиатрии отличается смещением внимания на «позитивные» проявления психических расстройств (психоз, тревога, депрессия, психомоторное возбуждение) [13-15]. В неврологии же отмечается смещение акцента на утрату или безвозвратное ухудшение качества той или иной функции (нарушения движения, необратимые изменения личностной структуры, когнитивное снижение) [16].

Перспективным представляется изучение прогностических факторов как неврологических, так и психических заболеваний. Например, локус PARK16, ответственный за репарацию ДНК и своевременную утилизацию нефункциональных бел-

ков, включающий в себя гены rs823128 (NUCKS1), rs1572931 (RAB29), rs823156 (SLC41A1), считается протективным по отношению к БП [17], но не изучен по отношению к другим заболеваниям.

Ещё одним многообещающим направлением изучения генетических особенностей психических и неврологических заболеваний является сопоставление геномного профиля заболеваний, снижающих вероятность появления друг друга. В частности, исследование генов SNAP25, SLC6A3, DAT1, DRD4, HTR1B, TPH2, SLC6A2, CDH13 не показало схожих полиморфизмов у пациентов с синдромом дефицита внимания и БП, хотя оба заболевания имеют в основе ту или иную патологию гомеостаза дофаминовой системы головного мозга [18]. Несмотря на отрицательные результаты, подобные сведения могут пролить свет на генез как психиатрических, так и неврологических болезней. Многообещающим представляется сопоставление генетических и нейрофизиологических особенностей шизофрении и БП. Последовательное манифестирование у одного пациента этих двух заболеваний представляет собой редкое явление и неоднозначную задачу для врача-клинициста [19]. В частности, на модели применения типичных антипсихотиков было показано, что не только действие на D2-рецепторы головного мозга, но и увеличение оксидативного стресса приводит к появлению симптомов паркинсонизма у психиатрических больных [20].

На первый взгляд шизофрения и спектр эндогенных заболеваний и БП имеют разный генез и разные топические локализации поражения длинных дофаминергических систем ЦНС: для БП на стадии появления моторных симптомов будет характерна преимущественная дисфункция мезостриальных путей мезостриальной системы, в то время как при шизофрении зафиксировано нарушение функционирования мезолимбических и мезостриальных систем [21]. С другой стороны, оба заболевания приводят к ухудшению социального функционирования и значимому росту экономических затрат, когнитивному снижению, сужению круга интересов и упрощению когнитивной деятельности, нарастанию зависимости от окружающих, при обоих заболеваниях могут возникать обманы восприятия, бредовые представления, аффективные и тревожные расстройства [22]. Несмотря на различные нарушения когнитивной сферы в виде нарушения ассоциативных процессов при шизофрении и преимущественно мнестических расстройств на фоне нарастания ригидности мышления при БП, отмечается ряд общих когнитивных характеристик (рабочая, вербальная память, темп работоспособности, моторные навыки, рече-

вая беглость, планирование), претерпевающих изменения при прогрессировании обоих состояний [23, 24], для каждого из заболеваний свойственны свои наиболее вероятные гены-предикторы: если для БП это гены, ответственные за поддержание целостности генома, утилизацию белков и своевременный апоптоз, то при шизофрении наиболее вероятными генами-предикторами являются допаминергические нейробласты, средние шипиковые нейроны, серотонинергические нейроны, везикулярные лептоменингеальные клетки, радиальные глиаподобные клетки, клетки-предшественники олигодендроцитов [12].

В аспекте дофаминовой дизрегуляции БП сравнима с группой расстройств импульс-контроля и склонностью к аддикциям. Например, в ряде исследований была показана обратная корреляция между курением и БП [25]. Приверженность к курению в том числе отражает способность мозга к пластическому изменению выброса дофамина в ответ на внешние воздействия, например, стимуляцию никотином через действие на ацетилхолиновую (АХ) систему. АХ-система отличается разнообразием подтипов рецепторов (9 разных видов α - и β -субъединиц), отличающихся по локализации и степени проницаемости и генетическим особенностям. Наиболее чувствительны к никотину $\alpha 7$ -содержащие рецепторы, расположенные на телах и терминалиях дофаминергических нейронов в вентральной зоне покрышки и компактной части черной субстанции, что позволяет никотину непосредственно влиять на импульсовое выделение дофамина. Влияние никотина также отмечается на префронтальной коре, в которой дофамин определяет исполнительную функцию, мотивацию, пластичность поведения и принятия решений за действия не только на АХ-рецепторы, но и на глутаматергическую и ГАМК-ергическую систему. Таким образом, обратная корреляция БП и состояний нарушения импульс-контроля или зависимостей от ПАВ не только является статистически важным показателем, но и показывает новые направления подходов к лечению БП и проливает свет на малоизученные до этого аспекты генеза БП [26,27].

Материалы и методы

В обзоре были использованы 77 работ, из них 75 — статьи на тему генетики, клинических особенностей БП и психических заболеваний и 2 монографии на тему БП и психиатрии. Из 77 работ 57 были изданы в период с 2008 по 2018 г., 16 — в период с 1997 по 2007 г., 3 — в период с 1972 по 1995 г. Среди 75 статей 4 статьи освещают генетические аспекты, 38 статей — клинику и генетические особенности психиатрии, 34 — по теме клиники и генетических особенностей БП.

Из 75 статей 42 являлись исследовательскими работами (суммарно 7539 больных), а также 7 работ на модели животных и 2 работы, проведенные в лабораторных условиях путем секвенирования генома или создания гибридной модели ДНК.

В неврологических статьях (13 работ), помимо клинического наблюдения, наиболее часто использовались тестирования UPDRS, QUIP score (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale), MMSE (Mini-Mental State Examination), CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale).

В статьях с психиатрической тематикой (29 работ) отмечалось использование тестов WAIS-R (Silverstein's method with scores from the Vocabulary and Block Design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised), SCID-IV (Structured Clinical Interview for DSM-IV), ToM (test used to evaluate social cognition), Thematic Apperception Test, PANSS, CBCL/6–18 (Child Behavior Checklist for the age range of 6–18 years old), HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale), CDSS (Calgary depression scale for schizophrenia), MINI (Mini International

Neuropsychiatric Interview), HAM-D-17 (Hamilton Rating Scale for Depression), HAMA (Hamilton Anxiety Scale).

В работе были использованы 43 обзора литературы, из которых 7 – метаанализы: 3 обзора по генетике, 7 обзоров и 2 метаанализа по психиатрии, 16 обзоров и 5 метаанализов по теме БП (см. рисунков)

Далее в обзоре рассмотрены современные исследования, освещающие некоторые генетические особенности болезни Паркинсона (БП) и генетической взаимосвязи БП и ряда психических заболеваний.

1. **COMT** – Catechol-O-methyltransferase (катехол-О-метилтрансфераза) катализирует расщепление катехоламинов: дофамина, адреналина, норадреналина. Полиморфизмы COMT в корково-стриарных путях головного мозга участвуют в формировании ранней деменции при БП независимо от прогрессии моторных нарушений [28]. У 30% в анамнезе присутствовал прием антипсихотических препаратов в целях купирования психических симптомов за годы до появления двигательных проявлений.

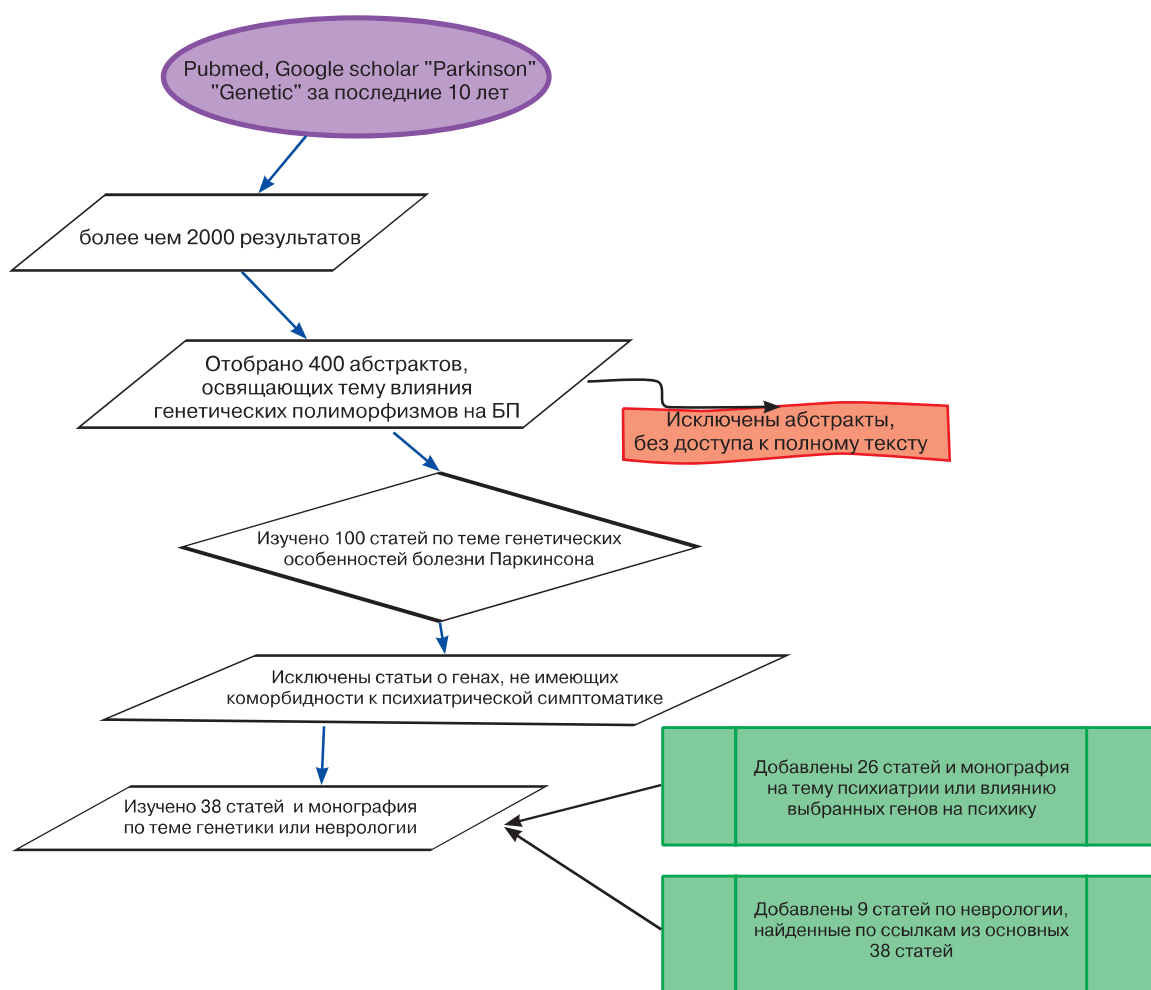


Рисунок. Схема отбора литературы.

ний БП, что впоследствии отсрочило верификацию БП в силу расширения рамок диагностического поиска [29].

Появление психических расстройств задолго до манифестации первых моторных симптомов БП освещается в рамках двух теорий. С одной стороны, концепция Н. Braak (“Braakhypothesis”, 2003) представляет психические нарушения в преморбидном периоде как проявление первых двух этапов формирования БП, во время которого происходит поражение серотонинергических ядер шва ствола мозга задолго до поражения черной субстанции. Согласно другой точке зрения, аффективная патология в преморбидном периоде БП обусловлена патологией нейробиологического субстрата, общей как для психических, так и для неврологических заболеваний [30].

Помимо БП, синдром делеции 22q11.2 (гена COMT) изучен на модели психических заболеваний: у 24% носителей полиморфизма COMT в анамнезе отмечаются симптомы психотического регистра, у 31,4% — аффективные и тревожные расстройства [31,32]. Влияние делеции гена COMT также отмечается у пациентов с шизофренией, у которых полиморфизм локуса 22q11.2 встречается в 1% случаев и определяет фенотип больных. Больные шизофренией — носители делеции 22q11.2 фенотипически отличаются ранним началом заболевания — от 12 до 26 лет, меньшей выраженностью негативных расстройств, склонностью к эксплозивным реакциям и импульсивным поступкам [33]. Носители делеции 22q11.2 отличаются также особенностями когнитивной функции: у 40% отмечались умеренная умственная отсталость, худшие результаты в ходе тестирований на моторные навыки, вербальные навыки и социальный интеллект [34].

Таким образом, общими для носителей полиморфизмов гена COMT, как больных БП, так и психиатрических пациентов, будут симптомы раннего когнитивного снижения, наличие в анамнезе психического заболевания и последующего назначения антипсихотической или дофаминергической терапии, что отражает нарушение обмена катехоламинов, вызванное генетическими особенностями фермента COMT.

2. **MAO** (моноаминоксидаза) — фермент, который участвует в катаболизме как эндогенных, так и экзогенных моноаминов и кодируется X-сцепленным геном, что обуславливает неравномерность фенотипических проявлений MAO в зависимости от пола пациента [11,12]. MAO подразделяется на два подвида: MAO-A ферментирующий адреналин, норадреналин, серотонин, гистамин, дофамин и узкоспециализированный MAO-B, субстрата для которого — фенилэтиламин и дофамин.

Полиморфизмы MAO-B, замедляющие или ускоряющие функцию моноаминоксидазы, обуславливают возникновение дискинезии на пике дозы леводопы, ускорение когнитивного снижения [35]¹.

Участие полиморфизмов rs1137070 и rs3741049 (A/A аллель) фермента MAO отмечено в формировании депрессивных расстройств, в том числе не чувствительных к плацебо [36, 37], биполярных аффективных расстройств [38], шизофрении [39] и пограничного расстройства личности [40], а также формировании синдрома дефицита внимания у подростков [41, 42]. Генные вариации MAO совместно с SERT и в меньшей степени COMT определяли фенотипические особенности депрессивных больных с шизофренией в виде агрессивности, импульсивности, скорейшего нарастания негативных симптомов.

Общими для БП и психических расстройств при нарушении функционирования MAO являются быстрое снижение когнитивной функции, парадоксальность действия лекарств (дофаминергических препаратов, антидепрессантов) [43], а также предрасположенность к возникновению аффективных расстройств в течение жизни.

3. **DRD1, DRD2, DRD3** — гены рецептора дофамина. Полиморфизм гена, кодирующего D2-рецепторы (rs1800497), связан с уменьшением плотности дофаминовых рецепторов в стриатуме, что приводит к формированию симптомов паркинсонизма [44]. Носители полиморфизмов DRD2 (rs1800497) и DRD1 (rs4532 и rs4867798), несмотря на хорошую переносимость заместительной терапии дофамином, входят в группу риска формирования расстройств импульс-контроля в связи с влиянием дофаминергической терапии на вентральный стриатум, наиболее ассоциированный с симптомами патологического поиска положительного подкрепления [45, 46].

Исследования в общей популяции показали участие мутаций DRD2 в формировании нарушений контроля поведения и аддиктивных расстройств. По данным О.Н. Della Torre (2018), полиморфизм DRD2(rs6277) определяет личностные особенности детей: склонность к конфликтности и игнорированию социальных норм. Снижение плотности рецепторов DRD2/3 в стриатуме отмечается среди взрослых с нарушением функции научения (зависимость от положительного подкрепления) [47, 48].

4. **DAT** — трансмембранный транспортёр дофамина, осуществляющий его обратный захват из синаптической щели в цитозоль клетки и ассоцииро-

¹ Влияние генных полиморфизмов на действие терапии описано в завершающем разделе.

ванный с большим числом нейропсихиатрических расстройств. Рецессивный полиморфизм гена DAT с вариантным числом tandemных повторов (DAT1-VNTR) 3'-области часто встречается при БП [49].

Полиморфизмы DAT1-VNTR, rs27072, rs27048 и rs2963238 отмечены у 24% больных алкоголизмом в исследовании на европейской популяции, они приводят к более тяжелым алкогольным палимпсестам и формированию зависимости, в частности к метилфенитату, блокатору DAT, обладающему психостимулирующим действием [50, 51]. Ген DAT совместно с генами COMT, дофаминовых (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4) и серотониновых рецепторов, транспортеров серотонина (HTR2A, 5HTT), и рецепторов глутамата (GRIN2B) участвует в формировании обсессивно-компульсивного поведения при БП [52].

5. **TPH2** (триптофангидроксилаза) - фермент, участвующий в синтезе серотонина и мелатонина, совместно с VMAT2 определяет функционирование серотониновой системы при БП, в то время как взаимосвязь между транспортером серотонина SERT и БП была опровергнута в метаанализе L. Gao (2014), созданном на основе 9 исследований генетических особенностей БП и связи БП с депрессией². Триптофангидроксилаза участвует в первом этапе синтеза серотонина, катализирует присоединение -НО группы (гидроксилирование) к 5-гидрокситриптофану, влияет на транскрипцию РНК рецепторов серотонина (5HT) и преимущественно (до 50%) локализуется в стриатуме и префронтальной коре [53, 54]. В норме активность 5HT-рецепторов ингибирует действие дофамина в вентральной части покрышки и добавочном ядре головного мозга [55], при снижении уровня серотонина отмечаются понижение тонического ингибирующего действия на дофамин и нарушения в фронтостриарных путях, что выражается в импульсивном поведении, снижении критики к ошибкам и усилении поискового поведения [56, 57].

Изучение мутаций TPH2 при БП наиболее актуально в аспекте импульсивного поведения и злоупотребления дофаминергическими препаратами. Мутации TPH2 (rs1352250, rs6582078 SNPs, GGA гаплотип) определяли тяжесть аддитивного поведения при БП, не коррелирующего со снижением дозировки медикаментов [58].

Взаимосвязь TPH2 и импульсивного поведения доказана и на психиатрических выборках: полиморфизмы rs6582078 и rs1352250 предрасполагали

² Взаимосвязь транспортера серотонина подробно изучена на примере психиатрической выборки. В частности, показано влияние полиморфизмов 5-HTTLPR гена серотонинового транспортера и переносимости ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [Иванец Н.Н. и соавт., 2015].

к рисковому поведению и принятию импульсивных решений [59], а аффективные больные — носители rs7305115 A/G и G/G аллелей — входят в группу риска совершения суицидальных попыток [60].

6. **SNCA** — ген, кодирующий альфа-синуклеин, пресинаптический шаперон, является доминантным геном и встречается при семейных формах БП с доминантным наследованием. Повторяющийся полиморфизм SNCA носит название REP1; при наличии длинной аллели SNCA Rep1 263 возрастает риск развития БП: повышается риск оксидативного стресса. Снижение транскрипции SNCA хотя и является протективным фактором БП, но повышает риск злоупотребления алкоголем, что в свою очередь увеличивает вероятность возникновения полиморфизмов [61].

Хотя изучение патологии SNCA ассоциировано с двигательной сферой, важным представляется уделение внимания и немоторным аспектам БП: носители SNCA (Rep1 263) отличались быстрым началом заболевания, нарастанием деменции и наличием галлюцинаций, возникавших и развивавшихся независимо от динамики двигательных симптомов [62].

7. **VMAT2** — интегральный мембранный белок, который переносит и упаковывает моноамины (дофамин, норадреналин, серотонин и гистамин) из клеточного цитозоля в синаптические везикулы и участвует в расщеплении токсического цитозольного неупакованного дофамина, который становится уязвим для создания активных форм кислорода [63]. В нигростриаторном и мезолимбическом путях VMAT2 участвует в везикулярном высвобождении ГАМК. На основе амплифицированной ДНК двух африканских и европейских этнических групп выявлены полиморфизмы, увеличивающие синтез VMAT2 (rs60543597, rs12412905), что является протективным фактором БП [64]. Исследование S.P. Alter (2016), проведенное на мышах, показало, что уменьшение экспрессии гена VMAT2 (SLC18A2) не влияет на деградацию серотонинергических клеток, но увеличивает чувствительность 5-HT1A ауторецепторов, наиболее распространенных в человеческой ЦНС [65, 66]. Частичное уменьшение выработки VMAT2 (англ. «VMAT2 knockout») отрицательно влияет на элиминацию эндогенных нейротоксинов и стимулирует развитие оксидативного стресса — важного этапа патогенеза БП [67, 68]. Снижение продукции VMAT2 соотносилось с появлением апатии, не связанной с депрессией, при БП на модели мозга мышей в виде снижения потребности обустройства дома и снижения интереса к сахару при сохранении результатов плавательного теста в рамках нормы, что свидетельствует об отсутствии в поведении аффективного компонен-

та [69]. Генные мутации VMAT2 отмечаются при большинстве наркологических, психиатрических и неврологических заболеваний, а также являются одним из девяти определяющих генных маркеров шизофрении (CHGB, SLC18A2, SLC25A27, ESD, C4A/C4B, TCP1, CHL1, CTNNA2) [70].

8. **GABA** (γ -аминомасляная кислота — ГАМК) — тормозной нейромедиатор центральной нервной системы. ГАМК оказывает ингибирующее действие на высвобождение дофамина и норадреналина в лобных долях, при этом активность самих ГАМК-ергических нейронов находится под контролем серотонина: активация 5-HT_{2C} рецепторов приводит к повышению ГАМК-ергической активности и снижению дофамина в лобных долях. Данный механизм, вероятно, объясняет как появление апатии при длительной терапии антидепрессантами из группы СИОЗС, так и противоапатическое действие ингибиторов 5-HT_{2C} (Fluoxetine, Agomelatini) [71, 72].

Согласно данным <https://www.snpedia.com>, ресурса сообщаемого информацию о полиморфизмах в геноме человека, у человека функция ГАМК зашифрована в 29 генах в различных хромосомах, имеющих множество вариантов полиморфизмов, кодирующих синтез, деградацию, транспорт и рецепторы ГАМК.

Участие ГАМК в патогенезе БП прослеживается на всех этапах формирования заболевания. На первых этапах заболевания патология функции ГАМК влияет на функционирование задних ядер блуждающего нерва, ядра языкоглоточного нерва, голубого пятна, гипоталамуса, мезолимбических и нигростриарных дофаминергических систем, что клинически проявляется в нарушениях функции желудочно-кишечного тракта, утере или изменении обоняния, нарушениях сна и появлении тревожности, ангедонии, апатии, гипомимии и затруднений мотивации движения [73, 74]. На этапах первых двигательных симптомов заболевания ГАМК отмечается дисбаланс ГАМК в ЦНС: увеличение ГАМК в стриатопалидальном комплексе способствует развитию брадикинезии и ригидности, в то время как уменьшение — тремора, брадикинезии и постуральной нестабильности. В период коллапса ГАМК-системы отмечается снижение когнитивной и моторной функции за счет влияния на стриатогипокампальный комплекс и таламокортикальную систему [75].

На данный момент отмечается определенный дефицит информации о влиянии мутаций генов ГАМК на психические и нейродегенеративные заболевания.

9. **PINK1** — рецессивный ген, влияющий на функционирование гена Parkin, активность ко-

торого определяет своевременную аутофагию деполаризированных митохондрий. В клиническом случае семейного заболевания БП, описанном L. Ephratty и соавт., у носителей мутаций PINK1 двух братьев 25 и 33 лет отмечалась ранняя манифестация заболевания в виде тревожно-депрессивного расстройства с явлениями антисоциального поведения и расстройств импульс-контроля. У родителей больных имелись расстройства поведения и склонность к аффективным заболеваниям без признаков паркинсонизма [76].

Перспективы изучения генетических особенностей, коморбидной психической патологии при БП в клинической практике

Оценка генетических особенностей в целях определения стратегии лечения пациента является распространенной практикой во всем мире [77]. Изучение таких генов ферментов, как COMT, MAO-A, MAO-B, DAT, DRD2, VMAT2, TRH2 и SNCA, является перспективным направлением персонализированного лечения БП. В таблице продемонстрированы возможные предикторы эффективности/неэффективности терапии при болезни Паркинсона.

Важным аспектом изучения генетических особенностей в клинической практике является определение перспектив проведения операции глубокой стимуляции мозга (ГСМ). E. Lohmann и соавт. (2008) проведены исследования у пациентов с БП — носителей генов Parkin по сравнению с пациентами со спорадической формой БП и гетерозиготной формой БП [78]. Ген Parkin кодирует убиквитинлигазу, регулирующую восстановление митохондриальной ДНК, деление митохондрий, своевременное устранение нефункциональных белков, отличается рецессивным наследованием, т.е. для полного фенотипического проявления необходимы две мутации в ДНК носителя. Для носителей мутаций Parkin характерны раннее начало заболевания, медленная прогрессия и хороший ответ на препараты дофаминергической терапии [79]. Через 24 мес после операции ГСМ гомозиготным Parkin-носителям требовались меньшие дозы дофаминергической терапии, однако они отличались худшими результатами при тестировании когнитивного снижения по шкале MATTIS.

Таким образом, оценка генетических особенностей в целях определения стратегии лечения пациента является распространенной практикой во всем мире [77, 80]. Изучение таких генов ферментов, как COMT, MAO-A, MAO-B, DAT, DRD2, VMAT2, TRH2 и SNCA, является перспективным направлением по разработке персонализированных стратегий терапии, основанных на оценке не только клинического статуса, но и данных об их эндофеноти-

Варианты мутаций генов, влияющие на терапию и фенотипические особенности болезни Паркинсона, перспективные для изучения в клинической практике

Суб-страт	Поли-морфизм	Хромо-сома	Фенотипические особенности	Клиническое проявление	Тесты	Количество обследованных пациентов	Автор
COMT	rs6269 rs4633 rs4818 rs4680	22	Изменение активности COMT	Быстрое нарастание когнитивного дефекта	MMSE	409	Lin C.H., 2018
COMT	COMT Н/Н	22	Высокая активность COMT	Потребность в высоких дозах Леводопы	-	162	Sampaio T.F., 2018
COMT	COMT L/L	22	Низкая активность COMT	Потребность в высоких дозах Леводопы	-	162	Sampaio T.F., 2018
COMT	22q11.2 делеция	22	Изменение активности COMT	Наличие психических нарушений до манифестации БП, высокая распространенность психических немоторных нарушений на фоне приема Леводопы	-	Систематический обзор 45 клинических случаев	Boot E., 2015
MAO-B	MAO-B A/A	X-хромосома	Снижение активности MAO-B	Возникновение дискинезии на фоне пика дозы Леводопы	-	95 пациентов	Bialecka M., 2004
MAO-B	MAO-B G/G	X-хромосома	Повышение активности MAO-B	Потребность в высоких дозах Леводопы	-	95 пациентов	Bialecka M., 2004
DAT	rs3836790 rs28363170	5	Повышение основной концентрации транспортера дофамина	Лучший эффект L-DOPA на моторные функции (походка)	UPDRS	61 пациент	Moreau C., 2015
DRD2	rs1800497 (Taq1A полиморфизм A1/A1 A1/A2)	11	Снижение базового уровня дофамина в полосатом теле	Увеличение риска расстройств импульс-контроля на фоне дофаминергической терапии	UPDRS CES-D MMSE QUIP	11 пациентов	McDonel K.E., 2018
VMAT2	rs60543597, rs12412905	10	Увеличение выработки VMAT2	Уменьшение риска БП	-	Аmplificи-рованное ДНК африканских и европейских образцов	Glatt C.E., 2006
TRH2	rs1352250, rs6582078, GGA гаплотип	12	Уменьшение выработки TRH2	Увеличение риска расстройств импульс-контроля	Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale QUIP MMSE 154 пациента	154 пациента	Gao L., 2014
SNCA	SNCA (Rep1 263)	4	Усиление экспрессии SNCA	Повышение риска раннего начала БП, осложненного психотическими явлениями и нарастанием деменции	-	426 пациентов	Corrado L., 2018

пе, а также отражает переход от нозологического подхода изучения как психических, так и неврологических расстройств к дименсиональному.

Литература

1. Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Practical Neurol.* 2014; 14(5): 310-322. doi:10.1136/practneurol-2013-000741.

2. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of non-motor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(11): 1641-1649. doi:10.1002/mds.22643.
3. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967; 17(5): 427-42. doi:10.1212/wnl.17.5.427.PMID 6067254.
4. Снежневский А.В. Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование. Под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина; 1972. [Snezhnevsky A.V. Schizophrenia. Multidisciplinary research. Snezhnevsky A.V., editor. Moscow: Medicine; 1972. In Russian].
5. Katunina E, Titova N. The epidemiology of non-motor symptoms in PD (cohort and other studies). In: Chaudhuri KR, Titova N, editors. *Non-motor Parkinson's: The Hidden Face.* Intern. Rev. Neurobiol. Vol. 33. Cambridge, MA: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2017. doi:10.1016/bs.irm.2017.05.012. 13.
6. Gelders G, Baekelandt V, Perren AV. Linking Neuroinflammation and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *J. Immunol. Res.* 2018; 1-12. doi:10.1155/2018/4784268.
7. Chang D, Nalls MA, Hallgrimsdóttir IB, Hunkapiller J, van der Brug M, Cai F et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nature Genetics.* 2017; 49(10): 1511-16. doi:10.1038/ng.3955.
8. George G, Singh S, Lokappa SB, Varkey J. Gene co-expression network analysis for identifying genetic markers in Parkinson's disease- a three-way comparative approach. *Genomics.* 2018. doi:10.1016/j.ygeno.2018.05.005.
9. Freeze B, Acosta D, Pandya S, Zhao Y, Raj A. Regional expression of genes mediating trans-synaptic alpha-synuclein transfer predicts regional atrophy in Parkinson disease. *NeuroImage: Clin.* 2018; 18: 456-466. doi:10.1016/j.nicl.2018.01.009.
10. Corrado L, De Marchi F, Tunesi S, Oggioni GD, Carecchio M, Magistrelli L et al. The Length of SNCARep1 Microsatellite May Influence Cognitive Evolution in Parkinson's Disease. *Front. Neurol.* 2018; 9. doi:10.3389/fneur.2018.00213.
11. Wooten GF. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J. Neurol., Neurosurgery & Psychiatry.* 2004; 75(4):637-639. doi:10.1136/jnnp.2003.020982.
12. Nagel M, Jansen PR, Stringer S, Watanabe K, de Leeuw CA, Bryois J et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for neuroticism in 449,484 individuals identifies novel genetic loci and pathways. *Nat Genet.* 2018; 50(7):920-927. doi:10.1038/s41588-018-0151-7.
13. St Clair D. Copy Number Variation and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 2009. 35(1), 9-12. doi:10.1093/schbul/sbn147.
14. Cook EH, Scherer SW. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature.* 2008; 455(7215): 919-923. doi:10.1038/nature07458.
15. Adams DH, Close S, Farnen M, Downing AM, Breier A, Houston JP. Dopamine receptor D3 genotype association with greater acute positive symptom remission with olanzapine therapy in predominantly caucasian patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Human Psychopharmacology: Hum Psychopharmacol.* 2008; 23(4): 267-274. doi:10.1002/hup.930.
16. Domingo A, Klein C. Genetics of Parkinson disease. *Neurogenetics, Part I Handbook Clin. Neurol.* 2018: 211-227. doi:10.1016/b978-0-444-63233-3.00014-2.
17. Bai Y, Dong L, Huang X, Zheng S, Qiu P, Lan F. Associations of rs823128, rs1572931, and rs823156 polymorphisms with reduced Parkinson's disease risks. *NeuroReport.* 2017; 28(14): 936-941. doi:10.1097/wnr.0000000000000846.
18. Geissler JM, Romanos M, Gerlach M, Berg D, Schulte C et al. No genetic association between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and Parkinson's disease in nine ADHD candidate SNPs. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2017; 9(2): 121-127. doi:10.1007/s12402-017-0219-8.
19. Gadit A. Schizophrenia and Parkinson's disease: challenges in management. *BMJ Case Rep.* 2011. doi:10.1136/bcr.11.2011.5108.
20. Ghanemi A. Schizophrenia and Parkinson's disease: Selected therapeutic advances beyond the dopaminergic etiologies. *Alexandria J. Med.* 2013; 49(4): 287-291. doi:10.1016/j.ajme.2013.03.005.
21. Birtwistle J, Baldwin D. Role of dopamine in schizophrenia and Parkinson's disease. *Brit. J. Nursing.* 1998; 7(14): 832-841. doi:10.12968/bjon.1998.7.14.5636.
22. Aro S, Aro H, Keskimäki I. Socio-economic Mobility among Patients with Schizophrenia or Major Affective Disorder a 17-Year Retrospective Follow-Up. *Brit. J. Psychiat.* 1995; 166 (6): 759-767. doi:10.1192/bjp.166.6.759.
23. Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В., Воинкова Е.Е. Когнитивные нарушения у больных шизофренией на разных этапах течения заболевания. *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корскова.* 2016; 116(4): 10ю [Petrova N.N., Dorofeykova M.V., Voinkova E.E. Cognitive disorders in patients with schizophrenia at different stages of the disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im SS Korsakova.* 2016; 116(4): 10. In Russian]. doi:10.17116/jnevro20161164110-15.
24. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М: Медпресс-информ, 2012. [Levin O.S., Fedorova N.V. Parkinson's disease. Moscow: Medpress-inform; 2012. In Russian].
25. Ritsner MS. *Brain Protection in Schizophrenia, Mood and Cognitive Disorders.* Dordrecht: Springer; 2010.
26. Livingstone PD, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the ascending dopamine pathways. *Biochem. Pharmacol.* 2009; 78(7): 744-755. doi:10.1016/j.bcp.2009.06.004.
27. Quik M, O'Leary K, Tanner CM. Nicotine and Parkinson's disease: Implications for therapy. *Movement Dis.* 2008; 23 (12): 1641-1652. doi:10.1002/mds.21900.
28. Lin CH, Fan JY, Lin HI, Chang CW, Wu YR. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genetic variants are associated with cognitive decline in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 50: 48-53. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.02.015.
29. Boot E, Butcher NJ, Udow S, Marras C, Mok KY, Kaneko S et al. Typical features of Parkinson disease and diagnostic challenges with microdeletion 22q11.2. *Neurology.* 2018; 90(23). doi:10.1212/wnl.0000000000005660.
30. Wang S, Mao S, Xiang D, Fang C. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018; 86: 186-192. doi:10.1016/j.pnpbp.2018.05.025.
31. Fung WL, McEvilly R, Fong J, Silversides C, Chow E, Bassett A. Elevated Prevalence of Generalized Anxiety Disorder in Adults With 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry.* 2010; 167(8): 998-998. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09101463.
32. Wither RG, Borlot F, MacDonald A, Butcher NJ, Chow EWC, Bassett AS et al. 22q11.2 deletion syndrome lowers seizure threshold in adult patients without epilepsy. *Epilepsia.* 2017; 58(6): 1095-1101. doi:10.1111/epi.13748.
33. Bassett AS, Chow EW. Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Psychiatry Rep.* 2008; 10(2): 148-157. doi:10.1007/s11920-008-0026-1.
34. Chow EW, Watson M, Young DA, Bassett AS. Neurocognitive profile in 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006; 87(1-3): 270-278. doi:10.1016/j.schres.2006.04.007.
35. Biłatecka M, Drożdżik M, Kłodowska-Duda G, Honczarenko K, Gawrońska-Szklarz B, Opala 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; 110 (4): 260-266. doi:10.1111/j.1600-0404.2004.00315.x.
36. Zhang J, Chen Y, Zhang K, Yang H, Sun Y, Fang Y et al. A cis-phase interaction study of genetic variants within the MAOA gene

- in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2010; 68(9): 795-800. doi:10.1016/j.biopsych.2010.06.004.
37. Leuchter AF, McCracken JT, Hunter AM, Cook IA, Alpert JE. Monoamine oxidase a and catechol-o-methyltransferase functional polymorphisms and the placebo response in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29(4): 372-377. doi:10.1097/jcp.0b013e3181ac4aaf.
38. Lin YM, Davamani F, Yang WC, Lai TJ, Sun HS. Association analysis of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder in Han Chinese. *Behav Brain Funct*. 2008;4(1): 21. doi:10.1186/1744-9081-4-21.
39. Wei YL, Li CX, Li SB, Liu Y, Hu L. Association study of monoamine oxidase A/B genes and schizophrenia in Han Chinese. *Behav Brain Funct*. 2011; 7(1): 42. doi:10.1186/1744-9081-7-42.
40. Ni X, Sicard T, Bulgin N, Bismil R, Chan K, McMain S et al. Monoamine oxidase A gene is associated with borderline personality disorder. *Psychiatr Gene*. 2007;17 (3): 153-157. doi:10.1097/ypg.0b013e328016831c.
41. Huang S, Cook DG, Hinks LJ, Chen XH, Ye S, Gilg JA et al. CYP2A6, MAOA, DBH, DRD4, and 5HT2A genotypes, smoking behavior and cotinine levels in 1518 UK adolescents. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15 (12): 839-850. doi:10.1097/01213011-200512000-00002.
42. Li J, Kang C, Zhang H, Wang Y, Zhou R, Wang B et al. Monoamine oxidase A gene polymorphism predicts adolescent outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007; 144B (4): 430-433. doi:10.1002/ajmg.b.30421.
43. Aboukarr A, Giudice M. Interaction between Monoamine Oxidase B Inhibitors and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Can J Hosp Pharm*. 2018; 71 (3). doi:10.4212/cjhp.v71i3.2586.
44. McDonnell KE, van Wouwe NC, Harrison MB, Wylie SA, Claassen DO. Taq1A polymorphism and medication effects on inhibitory action control in Parkinson disease. *Brain Behav*. 2018; 8(7). doi:10.1002/brb3.1008.
45. Heiden P, Heinz A, Romanczuk-Seifert N. Pathological gambling in Parkinson's disease: what are the risk factors and what is the role of impulsivity? *Eur J Neurosci*. 2016; 45(1): 67-72. doi:10.1111/ejn.13396.
46. Zainal Abidin S, Tan EL, Chan SC, Jaafar A, Lee AX, Abd Hamid MH et al. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behavior among Malaysian Parkinson's disease patients. *BMC Neurol*. 2015; 15(1). doi:10.1186/s12883-015-0316-2.
47. Della Torre OH, Paes LA, Henriques TB, de Mello MP, Celeri EHRV, Dalgalarondo P et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms and externalizing behaviors in children and adolescents. *BMC Med Genet*. 2018; 19(1). doi:10.1186/s12881-018-0586-9.
48. Dang LC, Samanez-Larkin GR, Castellon JJ, Perkins SF, Cowan RL, Zald DH. Individual differences in dopamine D2 receptor availability correlate with reward valuation. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2018; 18(4): 739-747. doi:10.3758/s13415-018-0601-9.
49. Aversa D, Martini A, Guatteo E, Pisani A, Mercuri NB, Berretta N. Reversal of dopamine-mediated firing inhibition through activation of the dopamine transporter in substantia nigra pars compacta neurons. *Brit. J. Pharmacol*. 2018; 175 (17): 3534-3547. doi:10.1111/bph.14422.
50. Moreau C, Meguig S, Corvol JC, Labreuche J, Vasseur F, Duhamel A et al. Polymorphism of the dopamine transporter type 1 gene modifies the treatment response in Parkinson's disease. *Brain*. 2015; 138(5): 1271-1283. doi:10.1093/brain/awv063.
51. Le Strat Y, Ramoz N, Pickering P, Burger V, Boni C, Aubin HJ et al. The 3' part of the dopamine transporter gene DAT1/SLC6A3 is associated with withdrawal seizures in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;32(1):27-35. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00552.x.
52. Cormier F, Muellner J, Corvol JC. Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2012;120(4): 665-671. doi:10.1007/s00702-012-0934-4.
53. Gao L, Gao H. Association between 5-HTTLPR polymorphism and Parkinson's disease: a meta analysis. *Mol Biol Rep*. 2014; 41(9): 6071-6082. doi:10.1007/s11033-014-3484-z.
54. Cilia R, Benfante R, Asselta R, Marabini L, Cereda E, Siri C et al. Tryptophan hydroxylase type 2 variants modulate severity and outcome of addictive behaviors in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 29: 96-103. doi:10.1016/j.parkreidis.2016.05.017.
55. Daw ND, Kakade S, Dayan P. Opponent interactions between serotonin and dopamine. *Neural Netw*. 2002; 15(4-6):603-616. doi:10.1016/s0893-6080(02)00052-7.
56. Nakamura K, Matsumoto M, Hikosaka O. Reward-dependent modulation of neuronal activity in the primate dorsal raphe nucleus. *J Neurosci*. 2008; 28(20): 5331-5343. doi:10.1523/jneurosci.0021-08.2008.
57. Rogers RD. The Roles of Dopamine and Serotonin in Decision Making: Evidence from Pharmacological Experiments in Humans. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 36(1): 114-132. doi:10.1038/npp.2010.165.
58. Cilia R, Benfante R, Asselta R, Marabini L, Cereda E, Siri C et al. Tryptophan hydroxylase type 2 variants modulate severity and outcome of addictive behaviors in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 29: 96-103. doi:10.1016/j.parkreidis.2016.05.017.
59. Juhasz G, Downey D, Hinest N, Thomas E, Chase D, Toth ZG et al. Risk-taking behavior in a gambling task associated with variations in the tryptophan hydroxylase 2 gene: relevance to psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 35(5): 1109-1119. doi:10.1038/npp.2009.216.
60. Ke L, Qi ZY, Ping Y, Ren CY. Effect of SNP at position 40237 in exon 7 of the TPH2 gene on susceptibility to suicide. *Brain Res*. 2006; 1122(1): 24-26. doi:10.1016/j.brainres.2006.09.007.
61. Levey DF, Le-Niculescu H, Frank J, Ayalew M, Jain N, Kirilin B et al. Genetic risk prediction and neurobiological understanding of alcoholism. *Transl Psychiatry*. 2014; 4(5). doi:10.1038/tp.2014.29.
62. Corrado L, Marchi FD, Tunesi S, Oggioni GD, Carecchio M, Magistrelli L et al. The Length of SNCARep1 Microsatellite May Influence Cognitive Evolution in Parkinson's Disease. *Front. Neurol*. 2018; 9. doi:10.3389/fneur.2018.00213.
63. Lohr KM, Miller GW. VMAT2 and Parkinson's disease: harnessing the dopamine vesicle. *Expert Rev Neurother*. 2014; 14(10):1115-1117. doi:10.1586/14737175.2014.960399.
64. Glatt CE, Wahner AD, White DJ, Ruiz-Linares A, Ritz B. Gain-of-function haplotypes in the vesicular monoamine transporter promoter are protective for Parkinson disease in women. *Hum Mol Genet*. 2005;15(2): 299-305. doi:10.1093/hmg/ddi445.
65. Alter SP, Stout KA, Lohr KM, Taylor TN, Shepherd KR, Wang M et al. Reduced vesicular monoamine transport disrupts serotonin signaling but does not cause serotonergic degeneration. *Exp. Neurol*. 2016; 275: 17-24. doi:10.1016/j.expneurol.2015.09.016.
66. Gilliam TC, Freimer NB, Kaufmann CA, Powchik PP, Bassett AS, Bengtsson U et al. Deletion mapping of DNA markers to a region of chromosome 5 that cosegregates with schizophrenia. *Genomics*. 1989; 5(4): 940-944. doi:10.1016/0888-7543(89)90138-9.
67. Eiden LE, Weihe E. VMAT2: a dynamic regulator of brain monoaminergic neuronal function interacting with drugs of abuse. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1216(1): 86-98. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05906.x.
68. Takahashi N, Miner LL, Sora I, Ujike H, Revay RS, Kostic V et al. VMAT2 knockout mice: Heterozygotes display reduced amphetamine-conditioned reward, enhanced amphetamine locomotion, and enhanced MPTP toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; 94(18): 9938-9943. doi:10.1073/pnas.94.18.9938.
69. Baumann A, Moreira CG, Morawska MM, Masneuf S,

- Baumann CR, Noain D. Preliminary Evidence of Apathetic-Like Behavior in Aged Vesicular Monoamine Transporter 2 Deficient Mice. *Front Hum Neurosci.* 2016; 10. doi:10.3389/fnhum.2016.00587.
70. Chu TT, Liu Y. An integrated genomic analysis of gene function correlation on schizophrenia susceptibility genes. *J. Hum. Genet.* 2010; 55(5): 285-292. doi:10.1038/jhg.2010.24.
71. Berg KA, Harvey JA, Spampinato U, Clarke WP. Physiological relevance of constitutive activity of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2005; 26(12): 625-630. doi:10.1016/j.tips.2005.10.008.
72. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pateau V. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 306(3): 954-964. doi:10.1124/jpet.103.051797.
73. Stefanis L. α -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(2). doi:10.1101/cshperspect.a009399.
74. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E V Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24(2): 197-211. doi:10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
75. Błaszczyk JW. Parkinson's Disease and Neurodegeneration: GABA-Collapse Hypothesis. *Front Neurosci.* 2016; 10. doi:10.3389/fnins.2016.00269.
76. Ephraty L, Porat O, Israeli D, Cohen OS, Tunkel O, Yael S et al. Neuropsychiatric and cognitive features in autosomal-recessive early parkinsonism due to PINK1 mutations. *Mov Disord.* 2007; 22(4): 566-569. doi:10.1002/mds.21319.
77. Abul-Husn NS, Owusu Obeng A, Sanderson SC, Gottesman O, Scott SA. Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine. *Pharmgenomics Pers Med.* 2014; 227. doi:10.2147/pgpm.s48887.
78. Lohmann E, Welter ML, Fraix V, Krack P, Lesage S, Laine S et al. Are parkin patients particularly suited for deep-brain stimulation? *Mov Disord.* 2008; 23(5): 740-743. doi:10.1002/mds.21903.
79. Kasten M, Hartmann C, Hampf J, Schaake S, Westenberger A, Vollstedt EJ et al. Genotype-Phenotype Relations for the Parkinsons Disease Genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGene Systematic Review. *Mov Disord.* 2018; 33(5):730-741. doi:10.1002/mds.27352.
80. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г., Рагимов А.А., Дашкова Н.Г., Кузнецов О.Е и др. Взаимосвязь полиморфизмов генов белков-переносчиков серотонина и дофамина (SLC6A4, SLC6A3) с переносимостью антидепрессантов разных классов. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2015; 17(3): 13-21. [Ivanets N.N., Kinkulkina M.A., Tikhonova Y.G., Ragimov A.A., Dashkova N.G., Kuznetsov O.E. et al. Association of serotonin and dopamine transporters genes (SLC6A4, SLC6A3) polymorphisms with tolerance of different classes of antidepressants. *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* 2015;17(3): 13-21. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author
Рагимова Айнура / Ragimova Aynur
ragimovaasia@gmail.com

Конфликт интересов отсутствует