

На правах рукописи

ФЕДОТОВА ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА

**ПЕРВИЧНЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ:
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ, БИОМАРКЕРЫ,
ПРОДРОМАЛЬНАЯ СТАДИЯ**

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Иллариошкин Сергей Николаевич

Официальные оппоненты:

Катунина Елена Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Смоленцева Ирина Геннадьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением когнитивной реабилитации лечебно-реабилитационного центра Федерального государственного бюджетного учреждения "Клиническая больница" Управления делами Президента Российской Федерации;

Залялова Зулейха Абдуллаязновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2018 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте [www. neurology.ru](http://www.neurology.ru)

Автореферат разослан « » _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01
кандидат медицинских наук

Лысогорская Елена Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Паркинсонизм относится к числу наиболее значимых проблем клинической неврологии – как в силу высокой распространенности в популяциях мира, так и вследствие значительной инвалидизации пациентов. В соответствии с существующей классификацией, в структуре паркинсонических синдромов принято выделять: 1) первичный паркинсонизм; 2) атипичный паркинсонизм; 3) вторичный паркинсонизм; 4) паркинсонизм при наследственных заболеваниях ЦНС [Левин, Федорова, 2014].

Первичный паркинсонизм включает в себя болезнь Паркинсона (БП) – второе по частоте нейродегенеративное заболевание, и ювенильный паркинсонизм. В настоящее время диагноз БП ставится на основании разработанных клинических критериев [Postuma et al., 2015], правильное применение которых во многом определяется квалификацией врача; в связи с этим в ранней стадии заболевания ее дифференцирование с другими формами патологии может вызывать серьезные затруднения. Наиболее сложна дифференциальная диагностика БП с *атипичным паркинсонизмом* – особой группой нейродегенеративных заболеваний, к которой относятся деменция с тельцами Леви (ДТЛ), мультисистемная атрофия (МСА), прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) и кортикобазальная дегенерация (КБД). Атипичный паркинсонизм, несмотря на сходство с БП, имеет более неблагоприятный прогноз с быстрым развитием симптоматики и низкой эффективностью проводимого лечения [Stamelou, Bhatia, 2015]. Более того, до сих пор остаются спорными нозологические границы между определенными фенотипическими вариантами первичного и атипичного паркинсонизма (например, между БП и ДТЛ), что определяет необходимость более широкого внедрения в данную область неврологии новейших объективных лабораторно-инструментальных методов исследования – генетических, нейровизуализационных и др. [Иллариошкин и др., 2015; Литвиненко и др., 2011].

В последние годы значительно расширился список генов, ассоциированных с развитием первичного паркинсонизма. На сегодня известно уже 22 локуса и 17 каузальных генов, причем показана выраженная вариабельность фенотипических проявлений заболевания при одном и том же генотипе даже среди родственников в одной семье [Corti et al., 2011; Deng et al., 2018]. Все более сложными и технологичными становятся методы ДНК-скрининга, направленные на установление «конечного»

молекулярно-генетического диагноза. С появлением нового инструмента ДНК-диагностики – *секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS)* – стало возможным исследовать одномоментно сотни и тысячи генов [Farwell et al., 2015], однако диагностический потенциал этого вида ДНК-тестирования при БП и других формах паркинсонизма требует дальнейшего изучения.

Весьма актуальной задачей признается идентификация маркеров патологического процесса при БП, характера его течения и прогноза, а также риска развития заболевания. Из всех нейровизуализационных методов только ультразвуковое исследование – транскраниальная сонография – является доступным и общепризнанным в диагностике паркинсонизма [Berardelli et al., 2013]. Выявляемый при БП феномен гиперэхогенности черной субстанции, связанный с избыточным депонированием железа, имеет большое практическое значение и, по некоторым данным, может служить маркером заболевания еще до развития клинической симптоматики [Berg et al., 2012]. В то же время динамика этого показателя с годами, по мере течения нейродегенеративного процесса, нуждается в уточнении. К числу маркеров БП относят гипосмию, определяемую специальными количественными методами [Жукова и др., 2015]. Перспективными также являются объективные оценки цветовосприятия, толщины сетчатки, глазодвигательных параметров [Armstrong, 2015]. Практически все биомаркеры БП рассматриваются на предмет их использования в диагностике ранних и премоторных стадий заболеваний.

Считается, что нейродегенеративный процесс при БП начинается за несколько лет и даже десятилетий до начала моторных проявлений, лежащих в основе постановки диагноза. В связи с этим значительный интерес в последние годы вызывает разработка подходов к ранней диагностике «скрытой» (продромальной) фазы заболевания, которая является наиболее перспективной с точки зрения возможностей реализации нейропротективных стратегий и превентивной терапии у пациентов с БП [Lang, 2011]. В 2015 году Международным обществом двигательных расстройств были впервые предложены критерии постановки диагноза БП в продромальной стадии для их применения в исследовательских целях [Berg et al., 2015]. Диагноз продромальной стадии БП основывается на наличии/отсутствии факторов риска и продромальных маркеров заболевания. К известным факторам риска относят, например, пол (риск БП выше у мужчин), курение и употребление кофе (снижают риск заболевания), наличие отягощенного семейного заболевания, носительство мутаций и гиперэхогенность

черной субстанции, а к продромальным маркерам – гипосмию, нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз, депрессию и ряд вегетативных нарушений [Berg et al., 2015]. Изучение продромальных маркеров позволяет также исследовать патогенез заболевания, его стадийность и механизмы нейропластичности на ранних этапах развивающейся патологии. В мире инициировано несколько исследований по поиску оптимальной комбинации биомаркеров продромальной стадии – как на выборках общей популяции (они требуют большого количество обследуемых и длительного периода наблюдения), так и на «обогащенных» выборках, состоящих из лиц с уже выявленным фактором риска/продромальным маркером заболевания [Noyce et al., 2012]. Создание и совершенствование алгоритмов диагностики БП (как и других нейродегенеративных заболеваний) на продромальной стадии признается сегодня одним из наиболее актуальных вызовов, стоящих перед неврологией.

Цель исследования: клинико-генетический анализ первичного и атипичного паркинсонизма с применением наиболее современных технологий ДНК-скрининга, разработка инструментальных биомаркеров первичного паркинсонизма и создание на этой основе алгоритма популяционного скрининга и последующего наблюдения за лицами с высоким риском развития заболевания.

Задачи исследования:

- 1) Исследовать репрезентативную выборку пациентов с БП на носительство мутаций моногенных форм паркинсонизма (гены *SNCA*, *PARK2*, *PINK1*, *DJ-1*, *LRRK2*, *ATP13A2*, *GBA*) и наличие ассоциаций с полиморфизмами в генах предрасположенности (*SNCA*, *ATXN2*, *C9orf72*, *FMR1*, *LINGO1*, *LINGO2*), определив молекулярно-генетические основы развития БП в российской популяции.
- 2) Исследовать выборку пациентов с атипичным паркинсонизмом (ДТЛ, МСА, ПНП и КБД) на носительство мутаций/полиморфизмов в наиболее значимых генах, ассоциированных с данными заболеваниями (*SNCA*, *PARK2*, *PINK1*, *DJ1*, *LRRK2*, *ATP13A2*, *GBA*, *MAPT*, *GRN*, *C9orf72*, *NPC1*), с оценкой генетической структуры этих заболеваний в сопоставлении с первичным паркинсонизмом.
- 3) Оценить возможности разработанной оригинальной NGS-панели нейродегенеративных заболеваний в молекулярной диагностике первичного

паркинсонизма, исследовав серию случаев с неуточненной генетической формой заболевания.

- 4) Провести клинико-генетические сопоставления в случаях паркинсонизма с выявленным носительством мутаций и значимых полиморфизмов.
- 5) Изучить нарушение цветовосприятия при БП с помощью цветовых зрительных вызванных потенциалов и выделить основные диагностические биомаркеры БП, связанные с данным методом исследования.
- 6) Определить изменения сетчатки при БП с помощью оптической когерентной томографии и выделить основные параметры, значимые для диагностики заболевания.
- 7) Оценить долговременную динамику ультразвуковых биомаркеров и, в первую очередь, гиперэхогенности черной субстанции, у пациентов с БП спустя 5-летний интервал времени.
- 8) Оптимизировать критерии диагностики продромальной стадии БП в отобранной группе риска данного заболевания, оценить встречаемость и динамику продромальных биомаркеров БП при ≥ 5 -летнем периоде наблюдения, а также уточнить возможности популяционного скрининга лиц, имеющих предрасположенность к развитию БП.

Научная новизна

В работе впервые в российской популяции на сплошной невыборочной серии пациентов с первичным паркинсонизмом оценен спектр мутаций в большом числе генов моногенных форм БП, при этом установлено, что общая частота генетических случаев заболевания составляет до 19,4%. Впервые для изученной популяции представлены клинические описания случаев носительства мутаций в генах *SNCA* и *PINK1*, детально исследованы фенотипические особенности носительства трех мажорных мутаций в гене *GBA*.

Впервые в российской популяции определены ассоциативные связи БП с микросателлитными повторами в генах *SNCA*, *ATXN2*, *FMRI*, для некоторых из ассоциированных полиморфизмов выделены характерные клинические паттерны. Проведено репликативное исследование генетических связей БП с эссенциальным тремором (патогенетически и фенотипически близким с БП заболеванием), которое не подтвердило ассоциации с полиморфизмами генов *LINGO1* и *LINGO2*.

Изучен широкий спектр генов при синдромах атипичного паркинсонизма, при этом подтверждена высокая частота встречаемости гаплотипа H1 гена *MAPT* в случаях ПНП и КБД. Приведено первое в российской популяции описание носительства мутаций *SNCA* при фенотипе МСА и случай носительства мутации *MAPT* с клиническими проявлениями в виде первичной прогрессирующей апраксии речи.

Впервые подробно исследован характер нарушения цветовосприятия при БП с помощью цветовых зрительных вызванных потенциалов при различных контрастных паттернах. Изучена связь нарушения цветовосприятия с рядом клинических характеристик. Уточнены структурные изменения сетчатки при БП и их диагностическая значимость при данном заболевании. Подтверждена стабильность площади гиперэхогенности черной субстанции на этапе моторных нарушений БП.

Подробно изучены встречаемость и взаимосвязь продромальных маркеров (выявляемых при исследовании цветовых вызванных потенциалов, оптической когерентной томографии, саккадометрии, ольфактометрии) у здоровых лиц в отобранной группе с факторами риска БП – гиперэхогенностью черной субстанции и/или паркинсоническими мутациями. В группе риска у лиц с предположительно продромальной стадией БП установлена большая частота встречаемости гипосмии, выявлена связь депрессии с легкой паркинсонической симптоматикой и с расстройством поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ), показана связь патологического истончения сетчатки с удлинённой латентностью Р100 на зелено-черный цветовой паттерн. Показано накопление продромальных маркеров с возрастом, в том числе при динамическом наблюдении группы риска.

Теоретическая и практическая значимость

Установлены наиболее часто встречающиеся мутации при БП в российской популяции, первоочередное исследование которых должно служить основой для проведения ДНК-диагностики. Определены фенотипические особенности, характерные для носительства исследованных мутаций/полиморфизмов, что также помогает в выборе последовательности процедур ДНК-анализа. Показано, что некоторые фенотипы атипичного паркинсонизма (ДТЛ, МСА) могут иметь общую генетическую природу со случаями первичного паркинсонизма.

Разработанная диагностическая панель для секвенирования нового поколения, включающая 300 генов, может использоваться для определения молекулярного диагноза

наиболее сложных случаев паркинсонизма, особенно ранних и семейных форм, а также при комплексных и «смежных» фенотипах заболевания. Показано, что для первичного паркинсонизма важно рассмотрение не только патогенных вариантов, но и вариантов с неопределенной значимостью при поиске каузальных мутаций.

Обоснована возможность использования цветовых зрительных вызванных потенциалов с целью диагностики зрительной дисфункции при БП, особенно до лечения противопаркинсоническими препаратами. Приведены и рассчитаны разграничительные значения для используемых методов биомаркерной диагностики БП: транскраниальной сонографии, ольфактометрии, цветовых зрительных потенциалов, оптической когерентной томографии, саккадометрии. При ранжировании методов высокая диагностическая информативность подтверждена для транскраниальной сонографии и ольфактометрии.

Показана принципиальная возможность выявления лиц с высоким риском БП, имеющих большее количество продромальных маркеров, среди клинически здоровых индивидуумов с гиперэхогенностью черной субстанции и носительством паркинсонических мутаций. Накопление продромальных патологических маркеров во времени подчеркивает важность динамического наблюдения за отобранной группой риска и является основой для диагностики продромальной стадии БП.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для российской популяции наиболее значимыми в молекулярно-генетической структуре первичного паркинсонизма являются гены *GBA*, *LRRK2* и *PARK2*, а общая доля моногенных форм БП среди всех случаев первичного паркинсонизма достигает 19,4%.

2. Предрасполагающую роль в формировании генетического риска развития БП в российской популяции играют микросателлитные полиморфизмы в генах *SNCA*, *ATXN2*, *FMRI*.

3. Секвенирование нового поколения с использованием разработанной нами NGS-панели, включающей 300 генов нейродегенеративных заболеваний, позволяет определять молекулярно-генетический диагноз наиболее сложных случаев паркинсонизма, особенно ранних и семейных форм, а также при комплексных и «смежных» фенотипах заболевания.

4. Для БП характерны функциональные и структурные изменения в зрительной системе, в том числе на ранней стадии нейродегенеративного процесса. Они могут быть объективизированы с помощью зрительных вызванных потенциалов и оптической когерентной томографии, что позволяет использовать данные исследовательские технологии в качестве биомаркеров БП.

5. Гиперэхогенность черной субстанции, выявляемая у пациентов с БП, ввиду ее стабильности на протяжении длительного (≥ 5 лет) временного интервала может быть использована для формирования группы риска по данному заболеванию.

6. У клинически здоровых лиц с гиперэхогенностью черной субстанции и у носителей мутаций в генах паркинсонизма статистически значимо чаще, чем в общей популяции, выявляются взаимосвязанные продромальные маркеры БП, которые накапливаются с течением времени и с возрастом.

7. В работе предложена стратегия популяционного скрининга лиц, предрасположенных к развитию БП, включая выделение групп риска, идентификацию продромальной стадии, определение разграничительных значений для ряда методов биомаркерной диагностики (транскраниальной сонографии, ольфактометрии, цветовых зрительных потенциалов, оптической когерентной томографии, саккадометрии), а также рекомендации по динамическому наблюдению для своевременной диагностики моторной стадии заболевания и максимально раннего назначения симптоматической и, в будущем, патогенетической терапии.

Методология и методы исследования

Объектом исследования явились пациенты с экстрапирамидной патологией, в первую очередь, с первичным паркинсонизмом, а также клинически здоровые лица контрольной группы.

Обследование испытуемых включало неврологический осмотр, тестирование по ряду шкал. Из лабораторно-инструментальных методов были использованы в работе: молекулярно-генетическое тестирование, транскраниальная сонография, ольфактометрия, цветовые зрительные вызванные потенциалы, оптическая когерентная томография, полисомнография, саккадометрия.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность полученных данных определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных

молекулярно-генетических, нейрофизиологических, нейровизуализационных и клинических методов исследования, применением адекватных, в соответствии с поставленными задачами, методов статистического анализа.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 77 научных работ, в том числе: 1 монография, 1 учебно-методическое руководство, 47 статей в журналах и сборниках, включая 5 статей в международных зарубежных журналах и 16 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для размещения научных публикаций; получено 3 патента.

Апробация результатов исследования

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников первого, второго, третьего, пятого, шестого неврологических отделений, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики, отделения лучевой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН 04 июня 2018 г.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на следующих научных мероприятиях: II Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Москва, 2011), 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Торонто, 2011), X Всероссийский съезд неврологов с международным участием (Нижний Новгород, 2012), научная конференция «Расстройства движения в молодом возрасте» (Москва, 2012), научная конференция «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы» (Санкт-Петербург, 2013), научная конференция «Функциональная диагностика» (Москва, 2013), III Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Москва, 2014), научная конференция «Функциональная асимметрия, нейропластичность, нейродегенерация» (Москва, 2014), VI Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров (Ростов-на-Дону, 2014), 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Стокгольм, 2014), International Conference on Frontotemporal Dementias (Ванкувер, 2014), VII Съезд российского общества медицинских генетиков (Санкт-Петербург, 2015), научная конференция «Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии» (Санкт-Петербург, 2015), 1st Congress of the European Academy of Neurology (Берлин, 2015), 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

(Сан-Диего, 2015), научная конференция «NGS в медицинской генетике» (Суздаль, 2016), 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Берлин, 2016), 2nd Congress of the European Academy of Neurology (Копенгаген, 2016), научная конференция «Биомедицина-2016» (Новосибирск, 2016), IV Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Москва, 2017).

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены в практику работы 5 неврологического отделения, научно-консультативного отделения ФГБНУ НЦН. Основные положения диссертации внедрены в педагогический процесс, используются в лекциях и практических занятиях в курсе подготовки клинических ординаторов и аспирантов ФГБНУ НЦН.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 317 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав, отражающих результаты собственных исследований с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы (26 отечественных и 366 зарубежных источников), приложений. Работа содержит 37 таблиц и 62 рисунка. Приведен список собственных работ автора, подготовленных по теме диссертации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работу вошла невыборочная серия случаев паркинсонизма нейродегенеративной природы у пациентов, проходивших амбулаторное и стационарное обследование и лечение в ФГБНУ НЦН в период с 2009 по 2018 годы. В общей сложности были обследованы 822 пациента с различными формами экстрапирамидных заболеваний, в первую очередь, с первичным паркинсонизмом. В состав контрольных групп вошли суммарно 788 клинически здоровых добровольцев, в том числе 250 обследуемых для формирования группы риска, из которых 58 прошли все обследования на предмет продромальной стадии БП. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 7-8/16 от 13.07.2016 г).

Молекулярно-генетические методы и общая характеристика обследованных. В работе использовались следующие молекулярно-генетические методы: ДНК-экстракция, прямое секвенирование ДНК по Сэнгенру, мультиплексная пробо-зависимая лигазная реакция с амплификацией (MLPA), фрагментный анализ, полимеразная цепная реакция с праймерами, специфичными к повторам, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, стандартный анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов и секвенирование нового поколения – NGS.

Суммарно в исследование по генетике паркинсонизма вошли 539 пациентов, страдающих БП. Диагноз ставился на основании критериев «UK Parkinson's Disease Society Brain Bank» [Hughes et al., 1992]. В группу атипичного паркинсонизма вошли суммарно 76 пациентов. В качестве групп сравнения обследованы 460 клинически здоровых лиц без неврологических заболеваний и 105 пациентов с эссенциальным тремором.

В работе проводился мутационный скрининг генов следующих генов БП: *SNCA*, *PARK2*, *PINK1*, *DJ1*, *LRRK2*, *ATP13A2*, *GBA*. Анализ ассоциаций у пациентов с БП включал гены *SNCA*, *ATXN2*, *C9orf72*, *FMRI*, *LINGO1*, *LINGO2*. Группа атипичного паркинсонизма была обследована на носительство мутаций/полиморфизмов в генах *SNCA*, *PARK2*, *PINK1*, *DJ1*, *LRRK2*, *ATP13A2*, *GBA*, *MAPT*, *GRN*, *C9orf72*, *NPC1*. С помощью панели секвенирования нового поколения (разработана в ФГБНУ НЦН) на выборке больных с паркинсонизмом оценена встречаемость мутаций в 300 генах нейродегенеративной патологии: атаксии – 135 генов; спастические параличи – 44

гена; деменции – 23 гена; лейкодистрофии и лейкоэнцефалопатии – 22 гена; первичный паркинсонизм – 21 ген; боковой амиотрофический склероз – 20 генов; первичные дистонии – 16 генов; нейродегенерации с накоплением железа в мозге – 6 генов; первичная хорей – 5 генов; эссенциальный тремор – 4 гена; болезнь Фара – 3 гена; гепатолентикулярная дегенерация – 1 ген. Найденные варианты нуклеотидной последовательности подробно рассматривались и интерпретировались согласно «Руководству по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS)» от 2017 года [Рыжкова и др., 2017].

Цветовые зрительные вызванные потенциалы (ЦЗВП) и характеристика обследованных. Методика ЦЗВП проводилась на приборе НейроМВП («Нейрософт», Иваново). Исследовались реверсивные паттерны: 1) контраст черных и белых клеток; 2) контраст черных и красных клеток; 3) контраст черных и зеленых клеток; 4) контраст черных и синих клеток; 5) контраст зеленых и красных клеток; 6) контраст синих и желтых клеток. Для каждого контрастного паттерна анализировалась амплитуда (N75-P100) и латентность пика P100.

В группу БП вошли 46 пациентов, соотношение мужчин и женщин – 21/25, средний возраст составил $54,3 \pm 7,0$ лет (в подгруппу «БП без лечения» вошёл 21 пациент, в подгруппу «БП с лечением» – 25 пациентов). Группу сравнения составили сопоставимые по возрасту и полу 58 обследованных, 21 мужчина и 37 женщин, средний возраст – $53,1 \pm 8,3$ лет.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) и характеристика обследованных. Оптическая когерентная томография проводилась на аппарате SOCT Corepicus HR (ОСТОРПОЛ Technology) с использованием протокола для оценки слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в перипапиллярной области. Оценивалась общая толщина СНВС в мкм, толщина СНВС в четырех квадрантах (височном, верхнем, назальном и нижнем), а также в 10 секторах.

В исследование вошли 24 пациента, страдающих БП. Средний возраст на момент обследования в группе БП составил $56,9 \pm 9,9$ лет. Соотношение мужчин и женщин – 14/10. Контрольную группу составили 20 обследованных. Группа была сопоставима по возрасту и полу с группой БП.

Транскраниальная сонография (ТКС). Исследование выполняли на ультразвуковом сканере “Logiq 9” фирмы “GE” (США) в В-режиме с получением изображений и анализом следующих структур головного мозга: черной субстанции, третьего и боковых желудочков. Исследование структур головного мозга проводили фазированным секторным датчиком частотой 2,5 МГц через транстемпоральное ультразвуковое окно с двух сторон в трех стандартных аксиальных плоскостях сканировании: 1) на уровне среднего мозга; 2) на уровне третьего желудочка и таламусов; 3) на уровне центральной части боковых желудочков. Патологическим значением площади гиперэхогенности черной субстанции (ГЧС) считалась величина ≥ 20 мм².

В исследование стабильности ГЧС как ультразвукового биомаркера БП вошли 32 пациента (13 мужчин, 19 женщин). В данной группе ТКС проводилось дважды. Средний возраст пациентов с БП на момент первичного исследования составил $52,6 \pm 7,8$ лет. Повторное обследование в группе проводилось через $7,3 \pm 1,2$ лет (при минимальном периоде 5 лет и максимальном – 8 лет).

Дизайн исследования продромальной стадии БП, характеристика групп и методы обследования. Исследование группы риска БП проводилось в два этапа. На *первом этапе* были сформированы группы в зависимости от наличия/отсутствия двух ведущих и доказанных факторов риска, ассоциированных с БП – феномена ГЧС и мутаций в генах паркинсонизма:

- 1) группа риска БП, состоящая из подгруппы клинически здоровых носителей ГЧС и подгруппы клинически здоровых носителей мутаций;
- 2) контрольная группа клинически здоровых лиц без указанных факторов риска (ГЧС и мутаций).

На *втором этапе* в сформированной группе риска и в контрольной группе проводился поиск продромальных маркеров БП – продромальных проявлений заболевания: гипосмии, расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, депрессии, констипации и легкой паркинсонической симптоматики.

Для формирования подгруппы риска из лиц с феноменом ГЧС проводился скрининг общей популяции с помощью ТКС по стандартной методике, описанной выше. В обследованную выборку вошли 193 неврологически здоровых человека, имеющие удовлетворительные височные окна для проведения ультразвукового

исследования. Феномен ГЧС был выявлен у 27 (13,9%), из них согласились на дальнейшее комплексное обследование и полностью его прошли 22 человека. Таким образом, 22 испытуемых вошли в подгруппу риска по линии ультразвукового маркера БП и, соответственно, в общую группу риска. Средний возраст в подгруппе составил $53,2 \pm 9,6$ лет; соотношение мужчин и женщин – 14/8.

Асимптомные носители мутаций выявлялись среди родственников пациентов БП, имеющих мутации в генах *PARK2*, *LRRK2* и *GBA*. Были обследованы 57 клинически здоровых родственников (первой и второй степени родства) больных БП с мутациями в указанных генах. У 18 из них выявлены мутации, аналогичные таковым у больного родственника. Из них 15 человек (трое с мутацией в гене *LRRK2*, трое – в гене *PARK2* и девять – в гене *GBA*) согласились на дальнейшее обследование и полностью его прошли. Таким образом, 15 человек вошли в подгруппу генетического риска БП по линии ДНК-диагностики и, соответственно, в общую группу риска. Средний возраст в данной подгруппе составил $43,2 \pm 13,7$; соотношение мужчин и женщин – 9/6.

Таким образом, в общую группу риска БП вошли 37 человек. Средний возраст в группе – $49,2 \pm 12,3$ лет, соотношение мужчин и женщин – 23/14.

Контрольная группа формировалась при скрининге общей популяции из добровольцев, у которых не было выявлено феномена ГЧС. Также у них были исключены основные «паркинсонические» мутации в генах *PARK2* и *LRRK2* (методом MLPA) и мажорные мутации гена *GBA* – N370S, L444P. Согласились и полностью прошли все обследования второго этапа 21 человек, которые и составили контрольную группу. Средний возраст в контрольной группе – $48,6 \pm 11,9$ лет, соотношение мужчин и женщин – 10/11. При сопоставлении контрольной группы с общей группой риска и с выделенными в ее составе подгруппами значимых возрастных и гендерных различий получено не было.

В сформированной группе риска и в контрольной группе проводился поиск «продромальных маркеров» БП: гипосмии, РПБДГ, депрессии, констипации и легкой паркинсонической симптоматики. Количественная ольфактометрия проводилась с помощью идентификационного Sniffin' Sticks-теста ("Burghart Medizintechnik", Германия). Гипосмия диагностировалась при 12 баллах по тесту и ниже. Выявление РПБДГ проводилось с помощью двух взаимодополняющих опросников. Во-первых, использовался скрининговый опросник на наличие РПБДГ (REM sleep Behavior Disorder

Screening Questionnaire, RBDSQ). Наличие РПБДГ по этому опроснику диагностировалось при 4 баллах и выше. Второй опросник – тест из одного вопроса для выявления РПБДГ (RBD Single Question, RBD1Q). При получении конфликтующих результатов по опросникам для уточнения наличия РПБДГ проводилась полисомнография. Наличие или отсутствие депрессии оценивали по опроснику Бека (Beck Depression Inventory), наличие депрессии определялось при 10 баллах и выше. Оценку констипации проводили по вопросам из опросника немоторных симптомов БП (Non-motor symptoms questionnaire, NMSQ). Легкая паркинсоническая симптоматика (mild parkinsonian signs) оценивалась по моторной подшкале унифицированной рейтинговой шкалы БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) и диагностировалась при 2 баллах и выше.

Расчет вероятности продромальной стадии у каждого обследованного проводился согласно исследовательским диагностическим критериям продромальной стадии Международного общества по болезни Паркинсона и расстройствам движения (MDS) [Berg et al., 2015]. У каждого обследуемого оценивались 7 факторов риска: возраст, пол, воздействие пестицидов/растворителей, курение, употребление кофе, наличие ГЧС по данным ТКС, отягощенность семейного анамнеза / носительство мутации в генах *PARK2*, *LRRK2*, *GBA*. Также в расчет принимались 5 продромальных маркеров: гипосмия при оценке с помощью Sniffin' Sticks теста, РПБДГ по опросникам RBDSQ/RBD1Q, депрессия по шкале Бека, констипация в рамках опросника NMSQ, моторные проявления по шкале UPDRS. Продромальная стадия считалась «вероятной» при превышении 80%, и «возможной» – при значении >50%.

Повторное обследование группы риска и контрольной группы в динамике. Из общей группы риска 12 обследуемых были осмотрены повторно для оценки динамики продромальных маркеров. В группу повторного обследования вошли 9 носителей ГЧС и 3 носителя мутаций. Возраст в момент первичного осмотра составил $45,7 \pm 9,6$ лет, при повторном обследовании – $52,0 \pm 10,0$ лет. Временной интервал между исходным и повторным осмотрами – $6,3 \pm 1,2$ лет, с минимальным периодом в 5 лет и максимальным – в 8 лет (у троих обследованных). Из контрольной группы повторно осмотрены 8 обследуемых. Временной интервал между исходным и повторным осмотрами – $5,6 \pm 1,0$ лет, с минимальным периодом в 5 лет и максимальным – в 8 лет (у одного обследованного).

Поиск дополнительных биомаркеров, ассоциированных с БП, в группе риска. Кроме продромальных биомаркеров, в группе риска исследовались биомаркеры, ассоциированные с БП: нарушение цветовосприятия по ЦЗВП (n=32), истончение СНВС по данным ОКТ (n=20) и нарушение саккад по анализу траектории движений глаз (n=26). Нейрофизиологическое исследование движений глаз (саккадометрия) проводилось на программно-аппаратном комплексе «Взор» [Базиян, Дмитриев, 1996]. Применялся координированный тест, в котором необходимо было совершить координированное движение глаз, головы и руки – перевод курсора от центральной мишени к периферической на 40 градусов, по 20–25 движений в каждую сторону. В связи с большей диагностической точностью был выбран параметр длительности в качестве определяющего патологические результаты в координированном тесте саккадометрии (при разграничительном значении 110 мс) [Чигалейчик, 2001].

Статистическая обработка данных. Обработка данных проводилась в пакетах Statistica 10.0 и MedCalc 18. Количественные данные описывались с помощью среднего, стандартного отклонения, медианы, квартилей, минимума и максимума. Качественные данные представлялись в виде абсолютных частот и процентов. Данные оценивались на предмет нормальности распределения с помощью графических методов и с помощью теста Шапиро–Уилка. Гипотеза о равенстве дисперсий проверялась с помощью теста Левена. Для сравнения двух независимых групп в случае нормально распределенных данных использовались Т-тест Стьюдента, в случае отклонения от нормального распределения – тест Манна–Уитни и тест Краскела–Уоллеса. В случае повторных измерений применялись тест Уилкоксона и MANOVA. Для оценки ассоциации качественных признаков использовался тест хи-квадрат, тест хи-квадрат с поправкой на непрерывность Йетса и двусторонний точный критерий Фишера. В работе проводился корреляционный анализ с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. В пакете MedCalc проводился ROC-анализ и расчет отношений шансов. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимался равным 0,05. При множественных сравнениях использовалась поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. ГЕНЕТИКА ПАРКИНСОНИЗМА

1.1. Генетическая структура болезни Паркинсона

Исследование мутаций моногенных форм паркинсонизма при БП

Большая невыборочная серия случаев БП (n=306) методом MLPA была обследована на частые мутации в генах *SNCA*, *PARK2*, *PINK1*, *DJ1*, *LRRK2*, *ATP13A2*. Средний возраст составил $56,4 \pm 11,9$ лет, соотношение мужчин и женщин – 145/161.

По результатам проведенного исследования у 24 (7,8%) пациентов выявлено носительство мутаций в 4 генах моногенного паркинсонизма: *SNCA*, *PARK2*, *PINK1* и *LRRK2*. Мажорная мутация G2019S в гене *LRRK2* выявлена у 8 пациентов (2,6%), гетерозиготная делеция экзона 3 в гене *PINK1* – у одного (0,3%), гетерозиготная дупликация экзонов 2–7 гена *SNCA* – у одного (0,3%). Мутации в гене *PARK2* были выявлены у 14 пациентов (4,6%), преимущественно – гетерозиготные делеции экзонов. В генах *DJ1* и *ATP13A2* мутаций обнаружено не было.

Таблица 1 – Представленность носительства мутаций в общей группе БП и в подгруппах раннего/позднего начала, среди семейных/спорадических случаев.

Группы	Мутации <i>PARK2</i>	Мутации <i>LRRK2</i>	Мутации <i>PINK1</i>	мутации <i>SNCA</i>	Все мутации
Общая выборка (n=306)	14 (4,6%)	8 (2,6%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	24 (7,8%)
- с ранним началом (n=114)	10 (8,8%)*	3 (2,6%)	0	1 (0,9%)	14 (12,3%)*
- с поздним началом (n=192)	4 (2,1%)*	5 (2,6%)	1 (0,5%)	0	10 (5,2%)*
- семейные случаи (n=107)	5 (4,7%)	4 (3,7%)	1 (0,9%)	0	10 (9,3%)
- спорадические (n=199)	9 (4,5%)	4 (2,0%)	0	1 (0,5%)	14 (7,0%)

* $p < 0,05$.

Встречаемость носительства мутаций в группах с ранним/поздним началом заболевания, а также среди семейных/спорадических случаев представлена в таблице 1. Частота встречаемости мутаций при раннем паркинсонизме (12,3%) была статистически значимо по сравнению с поздним паркинсонизмом (5,2%, $p(\chi^2)=0,045$). Носители мутаций *PARK2* чаще встречались среди случаев с ранним началом (8,8%), чем среди поздних случаев заболевания (2,1%, $p(F)=0,007$).

Клинически *PARK2*-ассоциированная форма была представлена ранним спорадическим паркинсонизмом с лекарственными дискинезиями. *LRRK2*-ассоциированная форма, вызванная мажорной мутацией G2019S, клинически была представлена поздним, семейным паркинсонизмом с когнитивными нарушениями.

Исследование мутаций в гене GBA при БП

Первоначально большая выборка пациентов с БП (n=424, мужчин – 196, женщин – 228, возраст $57,5 \pm 11,5$ лет) и контрольная группа (n=392) были обследованы на мажорные мутации N370S и L444P в гене *GBA*. Дополнительно в меньшей группе больных (n=192) и в контрольной группе (n=197) проведено секвенирование всех кодирующих экзонов *GBA* для поиска более редких мутаций (известных и новых).

Мажорная мутация N370S была установлена у 10 пациентов с БП и в одном случае в контрольной группе (ОШ=9,5; 95% ДИ 1,21–74,09; p=0,01). Вторая мажорная мутация L444P была выявлена в 8 случаях БП и в одном случае в контрольной группе (ОШ=7,6; 95% ДИ 0,94–60,67; p=0,057). Процент встречаемости вариантов гена *GBA* представлен в таблице 2.

Секвенирование всех 11 экзонов гена *GBA* на 192 образцах ДНК пациентов с БП позволило выявить дополнительно еще шесть нуклеотидных вариантов: E326K, T369M, E388K, R496H, L94V, G(-12)X. Встречаемость мутации T369M при с БП составила 6,8%, в контроле – 1,5% (ОШ=3,69; 95% ДИ 1,2–11,31; p=0,01). Частота встречаемости мутации E326K была почти вдвое выше у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой – 4,7% (9/192) и 2,5% (5/197), однако различие не было статистически значимым (ОШ=1,87; 95% ДИ 0,62–5,62; p=0,26), поэтому данный вариант не вошел в анализируемую группу *GBA*-ассоциированного паркинсонизма. Ещё четыре выявленных нуклеотидных варианта встречались в нашей выборке пациентов с БП только один раз и не были идентифицированы в контроле. Два из них (E388K, R496H) ранее были описаны у пациентов с БП в других популяциях, но ассоциированность данных вариантов с БП остается открытой. Два других (L94V, G(-12)X) найдены нами впервые и локализованы за пределами области экзонов 8–11, в которой находится большинство известных мутаций. Предположительная патогенность этих вариантов аналитическими алгоритмами SIFT и PolyPhen2 оценена как толерантная для L94V и повреждающая – для G(-12)X. Таким образом, суммарная частота встречаемости патогетически значимых вариантов в гене *GBA* в российской популяции больных БП составила 11,6% (2% для контрольной группы).

Таблица 2 – Встречаемость патогенетически значимых вариантов гена *GBA* у пациентов с БП и в контрольной группе.

Мутации	Экзон	Болезнь Паркинсона	Контроль
N370S	9	10/424 (2,4%)*	1/397 (0,25%)
L444P	10	8/424 (1,9%)	1/397 (0,25%)
T369M	8	13/192 (6,8%)*	3/197 (1,5%)
G(-12)X [#]	2	1/192 (0,5%)	0/197 (0%)
Суммарно	–	∑ 11,6%	∑ 2%

* $p < 0,05$; # – ранее не описанный вариант.

Сравнительный анализ двух групп пациентов с БП – с найденными мутациями и без мутаций в гене *GBA* – не выявил четких различий.

Проведенное клиническое сравнение трех групп пациентов с различными нуклеотидными вариантами в *GBA* гене (N370S, L444P и T369M) выявило определенные клинические особенности. Носители L444P отличались более ранним началом и развитием акинетико-ригидной формы заболевания, тогда как носители T369M характеризовались более поздним началом и дрожательным фенотипом с медленным прогрессированием. Носители N370S занимали промежуточное положение между «агрессивной» L444P-ассоциированной формой и «мягким» T369M-паркинсонизмом.

Суммарно встречаемость всех генетических форм паркинсонизма (моногенных и *GBA*-ассоциированных) в российской популяции достигает 19,4%, что графически представлено на рисунке 1.

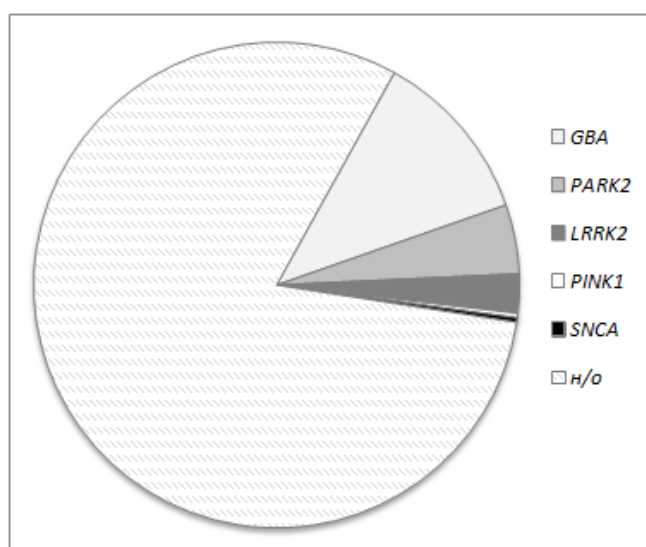


Рисунок 1. Генетическая структура первичного паркинсонизма в российской популяции. n/o – каузальные мутации в генах паркинсонизма не определены.

1.2. Анализ генетических ассоциаций при болезни Паркинсона

Исследование ассоциации БП с динуклеотидным полиморфизмом гена SNCA

В работе исследован полиморфный микросателлитный участок промоторной области гена альфа-синуклеина – SNCA-Rep1. Для этого были генотипированы по длине аллелей 460 пациентов с БП (212 мужчин и 248 женщин, средний возраст $55,1 \pm 13,5$ лет) и 460 лиц контрольной группы. Распределение частоты встречаемости аллелей в группах представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Частота встречаемости аллелей SNCA-Rep1.

Аллель	Болезнь Паркинсона	Контрольная группа
–2 (255)	0	1 (0,1%)
–1 (257)	2 (0,2%)	2 (0,2%)
0 (259)	240 (26,0%)	264 (28,7%)
1 (261)	611 (66,4%)	609 (66,2%)
2 (263)	65 (7,1%)*	41 (4,5%)
3 (265)	2 (0,2%)	3 (0,3%)

* – $p < 0,05$.

Фрагментный анализ показал, что наиболее часто встречающимся аллелем в группе БП и в контрольной группе является Rep1 –261. Аллель размером 263 п.о. статистически значимо чаще встречался при БП, чем в контрольной группе (7,1 и 4,5% соответственно; ОШ=1,7; 95% ДИ 1,11–2,48; $p(\chi^2)=0,02$). Различий по распределению частот встречаемости аллелей между пациентами женского и мужского пола не наблюдалось ($p > 0,05$). Также не наблюдалось статистически значимых различий по возрасту начала заболевания и по тяжести между пациентами с разными генотипами ($p > 0,05$).

Исследование ассоциации БП с тринуклеотидным полиморфизмом гена ATXN2

Для определения значимости числа тринуклеотидных CAG-повторов гена ATXN1 в развитии БП были исследованы 445 пациентов с БП (254 мужчин и 191 женщина; средний возраст $56,6 \pm 22,4$ лет) и контрольная группа из 353 человек.

В выборке пациентов с БП выявлено 18 случаев (4,04%) носительства «промежуточного» аллеля ATXN в гетерозиготном состоянии – 28, 30 либо 32 CAG-

повторов (88,89%, 5,56% и 5,56%, соответственно). Нормальный аллель содержал 22, 23, 24 либо 26 повторов. В контрольной группе выявлено 5 случаев носительства «промежуточного» аллеля – 1,4% (ОШ=2,93; 95% ДИ 1,01–9,12; $p=0,046$). «Полной» экспансии CAG-повторов в группах не наблюдалось. Результаты секвенирования выявленных «промежуточных» аллелей показали, что последовательность CAG-повторов гена *ATXN2* прерывается CAA-вставками.

Анализ клинических проявлений показал, что у носителей «промежуточных» аллелей *ATXN1* относительно часто (39%) встречалась акинетико-ригидная форма БП.

Исследование ассоциации БП с гексануклеотидными GGGGCC-повторами гена C9orf72

Ассоциация БП с полиморфным GGGGCC-сайтом в гене *C9orf72* была исследована в группе из 175 пациентов с БП (96 женщин, 79 мужчин, средний возраст $57,1 \pm 11,3$ лет) и в контрольной группе из 223 обследуемых.

В группе БП у 4 пациентов (2,3%) обнаружена «промежуточная» экспансия гексануклеотидных повторов – 19–20 повторов, в контроле подобных случаев не было (ОШ=11,78; 95% ДИ 0,63–220,32; $p=0,099$). «Полной» патологической экспансии ни в контрольной группе, ни среди пациентов с БП выявлено не было.

Клинически пациенты с «промежуточной» экспансией GGGGCC-повторов *C9orf72* существенно не отличались от классической картины БП.

Исследование ассоциации БП с тринуклеотидным CGG-сайтом гена FMR1

Обследованы 67 пациентов с БП (43 мужчин и 14 женщин, средний возраст $59,2 \pm 10,3$) и 95 лиц контрольной группы. По результатам ДНК-анализа в выборке пациентов с БП частота носительства «промежуточной» экспансии (число CGG-повторов от 39 до 43) составила 14,9% ($n=10$) а в контрольной группе – 3,2% ($n=3$), ОШ=5,4; 95% ДИ 1,29–25,86; $p=0,007$.

В группе носителей «промежуточной» экспансии CGG-повторов в гене *FMR1* в 9 из 10 случаев имела место смешанная форма заболевания (т.е. присутствовал тремор).

Исследование ассоциации БП и ЭТ с полиморфизмами в генах LINGO1 и LINGO2

У российских пациентов с БП ($n=91$) и фенотипически сходным заболеванием – эссенциальным тремором (ЭТ) ($n=105$) проведено изучение генов *LINGO1* и *LINGO2*, для которых ранее была показана возможная связь с развитием ЭТ; в контрольную группу вошел 191 человек.

Первым этапом с помощью метода мультиплексной ПЦР были проанализированы 6 некодирующих вариантов, показавших значимость для пациентов с ЭТ и, реже, с БП в других популяциях: rs9652490, rs11856808 (*LINGO1*), rs1412229, rs10968280, rs10812774, rs7033345 (*LINGO2*). Проведенный анализ не выявил каких-либо статистически значимых ассоциаций рассматриваемых полиморфизмов с БП или ЭТ.

Вторым этапом был проведен анализ кодирующих областей генов *LINGO1* и *LINGO2* методом секвенирования в подгруппах больных БП и ЭТ. Данный анализ позволил выявить в гене *LINGO1* пять известных полиморфизмов: rs3743481, rs61737308, rs2271396, rs2271397 и rs2271398, причем частота минорного аллеля полиморфизма rs3743481 в подгруппе ЭТ оказалась значимо ниже по сравнению с подгруппой БП ($p=0,0008$). Глобальная частота встречаемости минорного аллеля MAF для полиморфизма rs3743481 по данным Exome Aggregation Consortium составляет 0,4576, то есть близка к полученному значению для подгруппы БП.

В подгруппе БП при секвенировании гена *LINGO2* однонуклеотидных замен выявлено не было.

Таким образом, изученные полиморфизмы генов *LINGO1* и *LINGO2* не являются значимыми факторами риска для БП в российской популяции.

1.3. Генетика атипичного паркинсонизма

Деменция с тельцами Леви: исследование мутаций в гене GBA и в основных генах паркинсонизма (SNCA, PARK2, PINK1, DJ1, LRRK2, ATP13A2). Методом MLPA и секвенированием гена *GBA* обследованы 13 пациентов с ДТЛ (5 женщин и 8 мужчин, средний возраст в группе составил $68,3 \pm 7,2$ лет). По результатам ДНК-анализа у одного пациента была выявлена мутация L444P в гене *GBA*. Соответственно, частота носительства мутаций гена *GBA* среди пациентов с ДТЛ составила 7,7%.

Мультисистемная атрофия: исследование мутаций в гене GBA и в основных генах паркинсонизма (SNCA, PARK2, PINK1, DJ1, LRRK2, ATP13A2). Методом MLPA и секвенированием гена *GBA* обследованы 28 пациентов с МСА (19 женщин, 9 мужчин), средний возраст составил $57,5 \pm 8,6$ лет). В результате был выявлен 1 случай носительства дупликации экзонов 2–7 гена *SNCA*. Частота носительства мутаций гена *SNCA* в группе больных МСА составила 3,6%.

Прогрессирующий надъядерный паралич: исследование мутаций в генах MAPT, GRN, C9orf72, NPC1 и гаплотипов гена MAPT. Обследованы 20 пациентов с ПНП (12 женщин и 8 мужчин, возраст – $60,2 \pm 6,2$ лет). В группе больных ПНП мутаций в генах *MAPT, GRN, C9orf72, NPC1* выявлено не было. При анализе гаплотипов *MAPT* частота гаплотипа Н1 в группе ПНП составила 92,5%, а гаплотипа Н2 – 7,5%.

Кортико-базальный синдром: исследование мутаций в генах MAPT, GRN, C9orf72 и в основных генах паркинсонизма (SNCA, PARK2, PINK1, DJ1, LRRK2, ATP13A2), а также гаплотипов гена MAPT. Обследованы 15 пациентов с КБС (10 женщин, 5 мужчин, возраст – $60,9 \pm 9,8$ лет). Мутаций в генах *GRN, C9orf72, SNCA, PARK2, PINK1, DJ1, LRRK2, ATP13A2* выявлено не было. При анализе гаплотипов *MAPT* встречаемость гаплотипа Н1 в группе КБС составила 90%. Также выявлен один носитель мутации Leu687Val гена *MAPT*. По программе предсказания патогенности мутации PolyPhen2 замена определена как вероятно повреждающая, по программе SIFT – как патогенная. Таким образом, частота носительства мутаций *MAPT* у пациентов с КБС составила 6,7%.

1.4. Секвенирование нового поколения в диагностике генетических форм паркинсонизма

Проведен поиск значимых мутаций в 300 генах нейродегенеративной патологии методом секвенирования нового поколения (NGS) с использованием разработанной оригинальной панели. В выборке из 26 пациентов с паркинсонизмом (19 пациентов с БП, 1 – с ПНП, 2 – с КБС, 1 – с МСА, 1 – с паркинсонизмом при лобно-височной деменции, 2 – с фенотипом паркинсонизм-дистония) было 14 мужчин и 12 женщин, возраст начала – $41,0 \pm 15,1$ год.

В результате NGS-анализа в исследуемой выборке выявлены 9 образцов с вариантами неопределенного значения, 2 – с вероятно патогенными вариантами и 1 – с патогенным вариантом, что суммарно составляет 46,2% (12/26). Частота встречаемости патогенных вариантов составила 11,5% (3/26).

Среди 19 пациентов с БП у 8 выявлены варианты неопределенного значения в генах *LRRK2, HTRA2, SYNJ1, VPS35, PINK1, LINGO2* и у одного – 2 патогенных варианта в гене *PINK1*. Таким образом, в группе БП выявляемость вариантов, не являющихся доброкачественными, с помощью панельного NGS-анализа составила 47,4% (9/19), патогенных вариантов – 5,7% (1/19). При ПНП и МСА таких вариантов

выявлено не было. Из 2 случаев КБС у одного пациента выявлен вариант в гене *LRRK2* неопределенного значения. В одном случае лобно-височной деменции выявлен вероятно патогенный вариант в гене *TARDBP*. Из двух случаев с фенотипом «паркинсонизм-дистония» в одном выявлен вероятно патогенный вариант в гене *PLA2G6*.

2. БИОМАРКЕРЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

2.1. Цветовые зрительные вызванные потенциалы

Значения латентностей на 6 различных цветовых паттернов в контрольной группе и в общей группе БП, а также в подгруппе БП «с лечением» и в подгруппе БП «без лечения» представлены в таблице 4.

При сравнении групп между собой оказалось, что группа БП отличалась от контрольной группы увеличенными латентными периодами на черно-белый и зелено-черный паттерн. При этом отмеченное различие прежде всего было за счет подгруппы «без лечения», тогда как подгруппа «с лечением» не отличалась от контроля.

По значениям амплитуд N75-P100 группы между собой не различались.

Таблица 4 – Латентность P100 на различные цветовые паттерны в группах.

Паттерн	Контрольная группа	Группа БП	– подгруппа «с лечением»	– подгруппа «без лечения»
Черно-белый, мс	104,5 ± 6,1	107,5 ± 6,9*	106,0 ± 7,8	109,1 ± 5,3*
Красно-черный, мс	109,3 ± 7,8	110,1 ± 6,4	110,7 ± 8,5	114,0 ± 7,5
Зелено-черный, мс	106,2 ± 6,4	110,1 ± 6,4*	108,3 ± 6,9	112,3 ± 5,1*
Сине-черный, мс	114,1 ± 9,1	116,4 ± 8,4	115,3 ± 8,7	117,7 ± 8,0
Сине-желтый, мс	107,5 ± 9,5	109,6 ± 7,0	107,2 ± 8,7	111,2 ± 5,0*
Красно-зеленый, мс	107,4 ± 9,4	108,0 ± 6,0	107,1 ± 8,6	108,5 ± 3,3

* – увеличенная латентность по сравнению с контрольной группой.

С помощью ROC-анализа было рассчитано разграничительное значение латентности P100 на зелено-черный паттерн между контрольной группой и подгруппой «без лечения». Площадь под кривой AUROC=0,78 (рис. 2). При патологических значениях ≥ 110 мс чувствительность и специфичность максимальны и составляют 78% и 72%, соответственно.

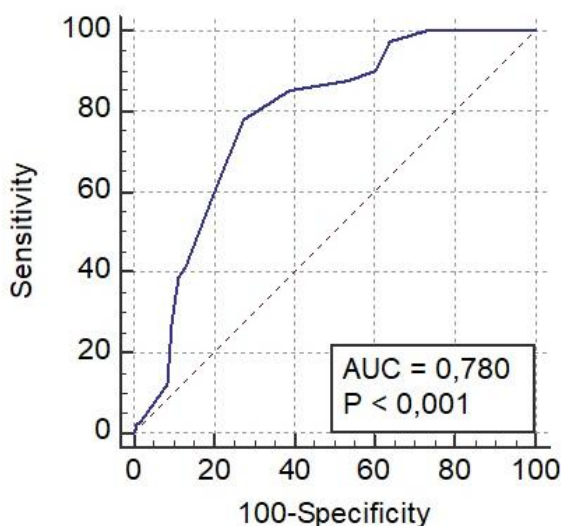


Рисунок 2. ROC-кривая для параметра латентности P100 на зелено-черный паттерн.

Связи между клинической стороной БП и нейрофизиологической стороной увеличенной латентности P100 на зелено-черный паттерн выявлено не было ($p=0,25$).

Исследовались корреляционные связи латентностей и амплитуд при разных паттернах с возрастом на момент обследования. В контрольной группе оказалось, что возраст удлиняет латентность P100 при 3 паттернах: сине-черном ($r=0,427$, $p<0,05$), сине-желтом ($r=0,389$, $p<0,05$) и красно-зеленом ($r=0,394$, $p<0,05$). Амплитуда с возрастом не коррелировала. В группе БП выявлена прямая корреляционная связь между возрастом и латентностью на сине-черный паттерн ($r=0,366$, $p<0,05$), а также обратная корреляционная связь между амплитудой на сине-желтый паттерн ($r=-0,345$, $p<0,05$).

Различий параметров ЦЗВП между пациентами с отягощенным семейным анамнезом и пациентами без такового выявлено не было ($p>0,05$). Различия между акинетико-ригидной и смешанной формами БП были получены только для амплитуды N75-P100 на сине-черные клетки ($p(U)=0,0062$ при уровне значимости с поправкой Бонферрони $p<0,008$).

В работе также исследовались зависимости параметров ЦЗВП от нескольких клинических коррелятов тяжести и прогрессирования заболевания: длительности болезни, тяжести состояния по шкале Хен–Яра, суточной потребности в леводопе, эквивалентной дозы противопаркинсонических препаратов. В подгруппе «без лечения» амплитуда ответа на сине-черный паттерн обратно коррелировала с длительностью

заболевания ($r = -0,354$, $p < 0,05$). Параметры ЦЗВП с тяжестью заболевания (по шкале Хен–Яра) не коррелировали.

В подгруппе «с лечением» параметры ЦЗВП не коррелировали с длительностью и тяжестью заболевания. При исследовании корреляций между медикаментозным лечением и параметрами ЦЗВП выявлены следующие связи. Для суточной потребности в леводопе показана прямая связь с латентностью P100 на красно-черный ($r = 0,353$, $p < 0,05$), зелено-черный ($r = 0,397$, $p < 0,05$), сине-черный ($r = 0,363$, $p < 0,05$) и сине-желтый ($r = 0,780$, $p < 0,05$, сильная корреляционная связь) паттерны, а также обратная связь с амплитудой на сине-желтый паттерн ($r = -0,732$, $p < 0,05$, сильная корреляционная связь). Для суточной суммарной потребности в противопаркинсонической терапии в расчете эквивалентных доз показана прямая корреляционная связь с латентностью на красно-черный ($r = 0,406$, $p < 0,05$) и зелено-черный ($r = 0,445$, $p < 0,05$) паттерны, а также обратная корреляционная связь с амплитудой ответа на черно-белый паттерн ($r = -0,369$, $p < 0,05$).

2.2. Оптическая когерентная томография

По результатам проведенной ОКТ у пациентов с БП была оценена средняя толщина СНВС: в контрольной группе она составила $102,2 \pm 9,8$ мкм, в группе БП – $102,0 \pm 10,0$ мкм, группы статистически значимо не различались ($p(U) = 0,76$).

В таблице 5 представлены средние значения толщины СНВС по квадрантам. Группы различались статистически значимо только по толщине СНВС в нижнем квадранте – у пациентов с БП она была меньше. Группы не различались по толщине СНВС по секторам.

Таблица 5 – Толщина СНВС в квадрантах в группе БП и контрольной группе.

Квадрант	Контрольная группа	Группа БП	p(U)
Верхний квадрант, мкм	$115,0 \pm 17,5$	$118,8 \pm 20,8$	0,441
Назальный квадрант, мкм	$75,3 \pm 10,1$	$77,0 \pm 13,1$	0,350
Нижний квадрант, мкм	$128,4 \pm 13,8$	$120,7 \pm 13,2$	0,009*
Височный квадрант, мкм	$61,9 \pm 8,6$	$66,6 \pm 18,3$	0,657

* – статистически значимое различие между группами (при уровне значимости с поправкой Бонферрони $p < 0,0125$).

Для ROC-анализа был взят нижний квадрант (рис. 3). Площадь под кривой оказалась невелика и составила 0,671, патологическим признано значение толщины слоя ≤ 116 мкм, при этом чувствительность и специфичность составили, соответственно, 56% и 82%.

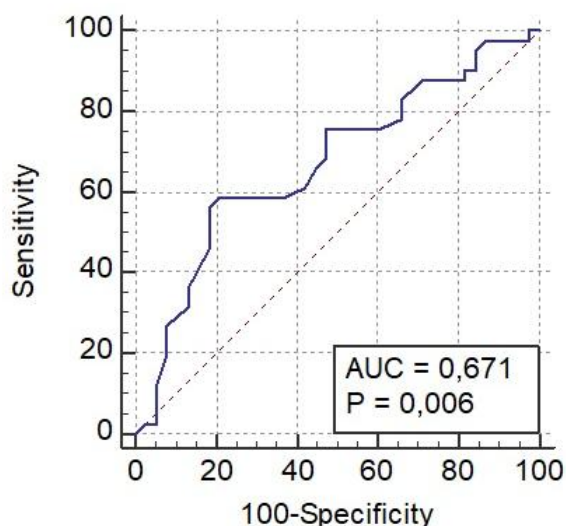


Рисунок 3. ROC-кривая для параметра толщины СНВС в нижнем квадранте.

Взаимосвязи между сторонностью клинической картины БП и сторонностью по данным ОКТ выявлено не было ($p(F)=0,597$).

При анализе корреляционных связей возраста и параметров ОКТ в контрольной группе выявлена обратная связь между возрастом и толщиной СНВС в нижнем квадранте ($r = -0,443$, $p < 0,05$), в среднем ($r = -0,420$, $p < 0,05$) и височном ($r = -0,449$, $p < 0,05$) секторах нижнего квадранта, а также в среднем ($r = -0,340$, $p < 0,05$) и височном ($r = -0,334$, $p < 0,05$) секторах верхнего квадранта. В группе БП выявлена также обратная связь между возрастом и толщиной СНВС в нижнем квадранте ($r = -0,327$, $p < 0,05$).

Корреляций длительности течения БП и тяжести состояния по шкале Хен–Яра с параметрами ОКТ выявлено не было ($p > 0,05$).

2.3. Транскраниальная сонография при БП: проспективное исследование

В проспективном исследовании у 32 пациентов с БП была оценена динамика ультразвуковых характеристик черной субстанции головного мозга спустя 5–8 лет от момента первоначального ТКС-обследования. Полученные результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Ультразвуковые характеристики головного у пациентов с БП в динамике.

Ультразвуковые характеристики	Первое обследование	Второе обследование	p(U)
Площадь ГЧС, мм ²	25,4 ± 7,4	25,5 ± 4,3	0,24
Ширина III желудочка, мм	4,6 ± 1,2	4,8 ± 1,4	0,0016*
Ширина бокового желудочка, мм	17,9 ± 1,7	17,9 ± 1,2	0,55

ГЧС – гиперэхогенность черной субстанции. * – статистически значимое различие при уровне значимости с поправкой Бонферрони, $p < 0,017$.

В результате проведенного исследования было установлено, что основным маркер интереса – площадь ГЧС – оставался без изменений, то есть не менялся на протяжении более 5-летнего периода наблюдения. Из изученных параметров с течением времени отмечалось расширение III желудочка, что является неспецифичным и отражает прогрессирование атрофических, нейродегенеративных процессов головного мозга при БП.

3. ГРУППА РИСКА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

3.1. Продромальные биомаркеры в группе риска и в контрольной группе

Встречаемость продромальных маркеров БП представлена в таблице 7. При сравнении общей группы риска и отдельных ее подгрупп с контролем выявлено статистически значимое различие по встречаемости гипосмии, которая значимо выше в общей группе и среди лиц с наличием ГЧС ($p < 0,05$). В целом, встречаемость по другим продромальным маркерам была выше в группе риска по сравнению с контрольной группой.

Таблица 7 – Встречаемость продромальных маркеров в группах.

Продромальные проявления	Группа риска	– носители ГЧС	– носители мутаций	Контрольная группа
Гипосмия, %	37,8*	36,4*	40 [#]	9,5
РПБДГ, %	18,9	18,2	20	9,5
Депрессия, %	37,8	36,4	40	19,1
Констипация, %	21,6	31,8	6,7	19,1
ЛПС, %	29,7 [#]	27,3	33,3 [#]	9,5

РПБДГ – расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз. ГЧС – гиперэхогенность черной субстанции. ЛПС – легкая паркинсоническая симптоматика.

* – $p(F) < 0,05$; [#] – $p(F) < 0,1$.

При сравнении групп по числу выявленных маркеров у каждого обследуемого оказалось, что в общей группе риска в среднем у обследуемого обнаруживается 1 [0;2] маркер, тогда как в контрольной группе – 0 [0;1] ($p(U)=0,022$). Распределение по числу лиц с разным количеством продромальных маркеров в общей группе риска и контрольной группе графически представлено на рисунке 4. При сравнении между собой отдельных подгрупп внутри общей группы риска статистически значимых различий не выявлено. При сравнении отдельных подгрупп с контролем статистической значимости достигло различие для подгруппы лиц с наличием ГЧС – 1 [0;2] ($p(U)=0,037$), но не для подгруппы носителей «паркинсонических» мутаций – 1 [0;3] ($p(U)=0,116$), вероятно, по причине небольшого объема выборки.

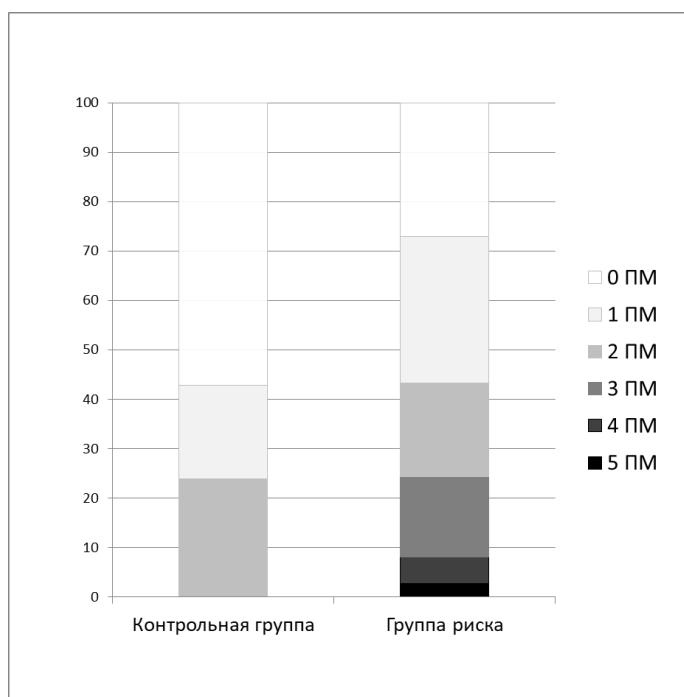


Рисунок 4. Распределение обследуемых лиц по числу выявленных продромальных проявлений в общей группе риска и контрольной группе. ПМ – продромальный маркер.

Деление по границе «трех продромальных маркеров» дало статистически значимое различие между контрольной группой и общей группой риска ($p=0,012$). Встречаемость носителей, как минимум, трех продромальных маркеров в контрольной группе составила 0%, в общей группе риска – 24,3%. Статистически значимое различие с контрольной группой справедливо и для подгруппы носителей ГЧС ($p=0,027$), и для подгруппы носителей мутаций ($p=0,023$): доля обследуемых с тремя патологическими

маркерами среди асимптомных лиц с ГЧС – 22,7%, среди асимптомных носителей мутаций – 26,7%.

При исследовании корреляции числа продромальных проявлений БП с возрастом в общей группе риска выявлена их прямая взаимосвязь ($r=0,44$; $p<0,05$), в контрольной группе подобной корреляции не выявлено. Рассматривая подгруппы по отдельности, можно видеть положительную корреляционную связь с возрастом у носителей мутаций ($r=0,72$; $p<0,05$; рис. 5), но не у лиц с ГЧС.

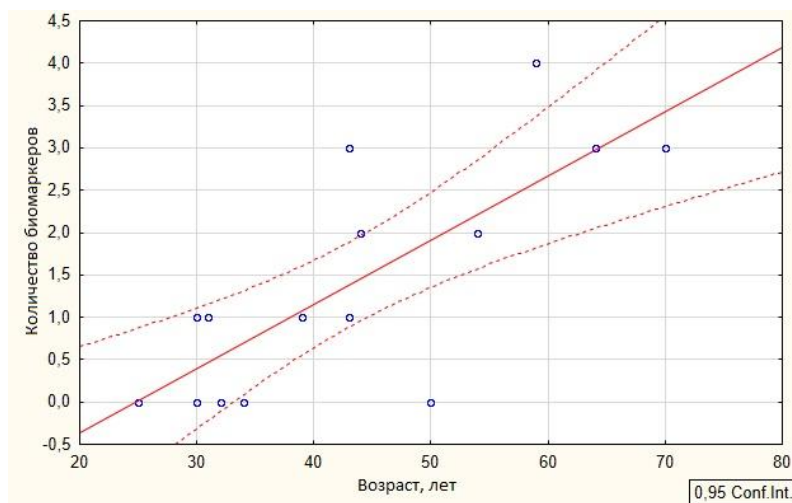


Рисунок 5. Взаимосвязь возраста с количеством патологических продромальных маркеров у носителей мутаций в основных генах паркинсонизма.

Следует отметить, что в подгруппе носителей генетического маркера не выявлено какой-либо связи с конкретным геном – *LRRK2*, *PARK2* или *GBA*. То есть, у этих лиц могла обнаруживаться разная «нагруженность» патологическими маркерами вне связи с конкретной мутацией, хотя в целом патологические биомаркеры встречались в 1,5 раза чаще у носителей мутаций в гене *LRRK2* (40%), чем у носителей мутаций в генах *PARK2* и *GBA* (26,7% и 24,4%).

Таблица 8 – Взаимосвязь продромальных маркеров (p-значения в матрице попарных сравнений).

Продромальные маркеры	РПБДГ	Гипосмия	Депрессия	Констипация
Гипосмия	0,224	-	-	-
Депрессия	0,007*	0,200	-	-
Констипация	0,521	0,340	0,114	-
ЛПС	0,099	0,161	0,007*	0,611

РПБДГ – расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз. ЛПС – легкая паркинсоническая симптоматика. * – статистически значимый результат, $p<0,05$.

В группе риска проводился анализ взаимосвязи продромальных патологических маркеров (табл. 8). Выявлены статистически значимые взаимосвязи между депрессией и РПБДГ, депрессией и легкой моторной паркинсонической симптоматикой ($p < 0,05$). При этом между РПБДГ и легкой моторной симптоматикой также отмечается тенденция к взаимосвязи, однако она статистически не значима ($p < 0,1$).

3.2. Расчет вероятности продромальной стадии с учетом факторов риска

Индивидуальные значения вероятности продромальной стадии для каждого обследуемого в подгруппах риска и в контрольной группе графически представлены на рисунке 6.

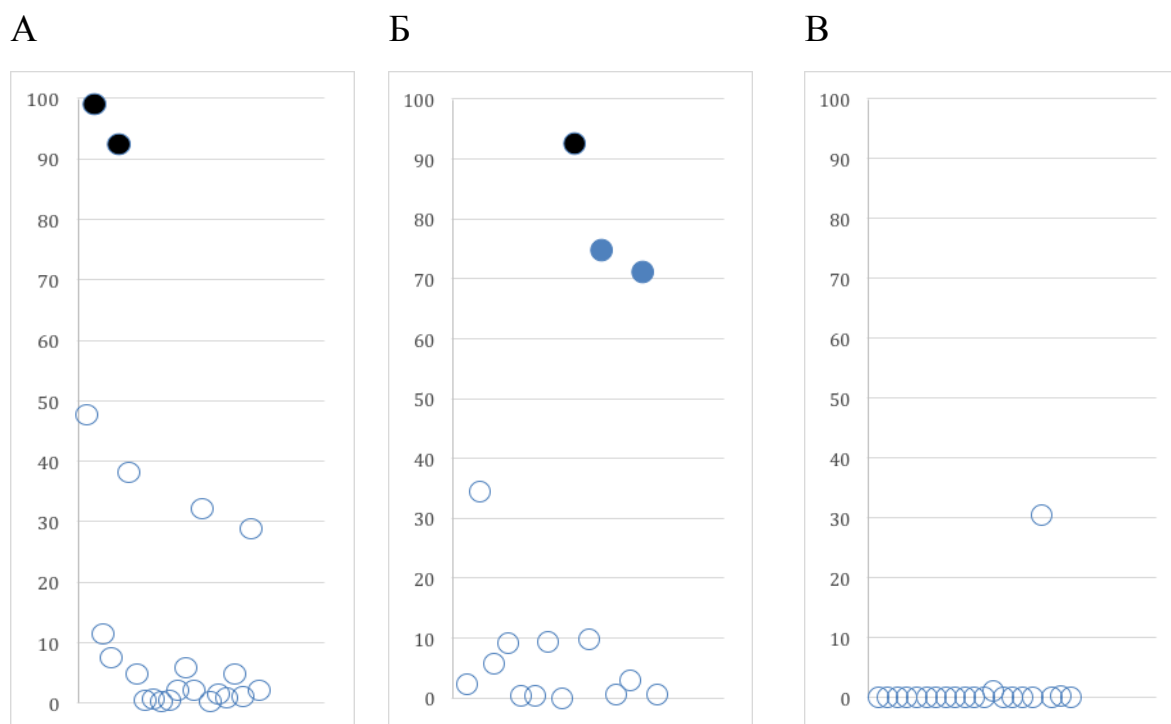


Рисунок 6. Значения вероятностей продромальной стадии у обследованных лиц. А – подгруппа носителей ГЧС. Б – подгруппа носителей мутаций. В – контрольная группа. Закрашенными маркерами представлены случаи с вероятностью $> 50\%$, черными маркерами – случаи с вероятностью $> 80\%$.

По критерию Краскала–Уоллиса группы статистически значимо различались по процентной вероятности продромальной стадии: медиана и квартили в подгруппе носителей ГЧС – 3,5 [1,0; 28,8], в подгруппе носителей мутаций – 5,7 [0,7; 34,6], в контрольной группе – 0 [0; 0]. При этом обе подгруппы отличались от контрольной группы ($p < 0,001$) и не различались между собой.

В общей группе риска у 5 обследуемых (см. рис. 6) диагностирована

продромальная стадия БП (13,5%). В контрольной группе случаев «возможной» или «вероятной» продромальной стадии выявлено не было.

3.3. Динамическое наблюдение за группой риска и контрольной группой

За время наблюдения у 5 пациентов какой-либо динамики по продромальным биомаркерам обнаружено не было, а у 7 пациентов наблюдалось увеличение их числа на 1–2 биомаркера ($p(W)=0,018$): исходно 0,5 [0; 1] и повторно 1 [0,5; 2,5] (рис. 7). Увеличение наблюдалось за счет всех 5 биомаркеров в одинаковой степени. Как видно из рисунка 7, наибольшего внимания заслуживают четверо обследованных, отмеченных на рисунке более темным цветом, у которых за время наблюдения присоединились 2 новых продромальных маркера и/или у которых общее количество маркеров составило 3 (условно «группа высокого риска»). При этом у троих из них диагностировано РПБДГ (рис. 8), а у двоих появилась легкая моторная паркинсоническая симптоматика, выраженность которой, однако, не позволяет диагностировать БП по общепринятым критериям.

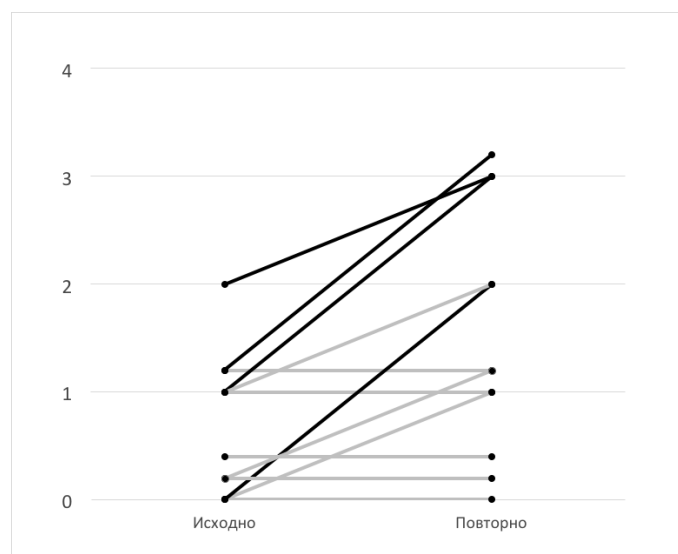


Рисунок 7. Изменение количества патологических продромальных маркеров БП в группе риска при динамическом наблюдении.

В контрольной группе количество маркеров в динамике существенно не изменилось ($p(W)=0,686$): исходно 0,5 [0; 1,25] и повторно 0,5 [0; 1]. Динамика количества продромальных маркеров представлена на рисунке 9. Анализ MANOVA с

повторными измерениями показал статистически значимое различие при сравнении двух групп в динамике ($p=0,022$).

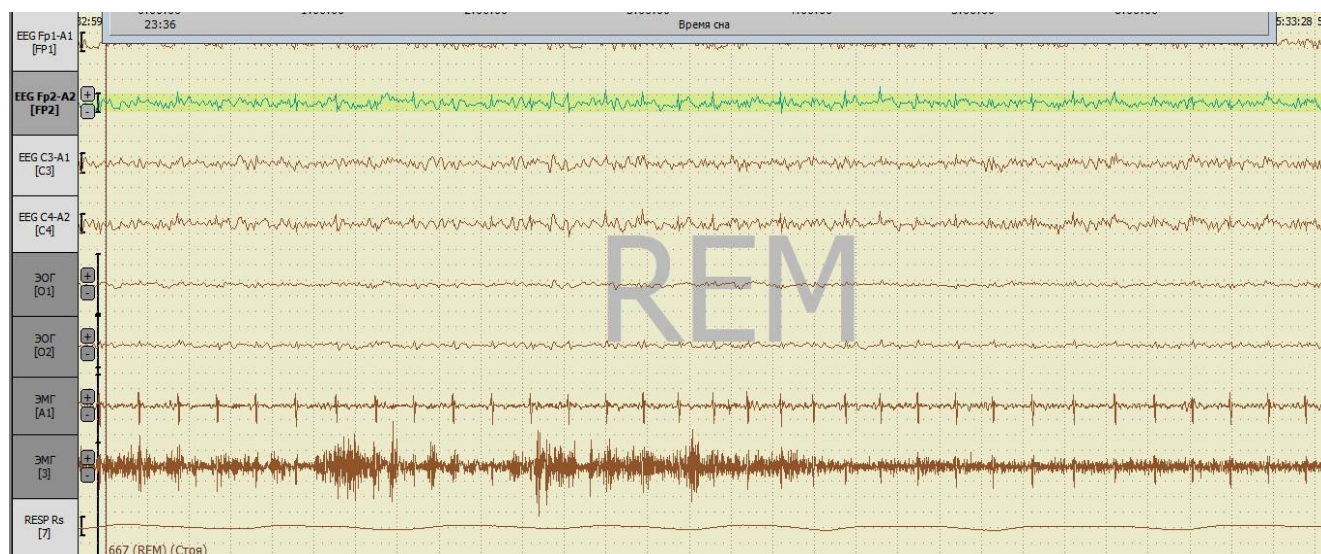


Рисунок 8. Пример полисомнографии с регистрацией РПБДГ у пациента 43 лет из группы риска.

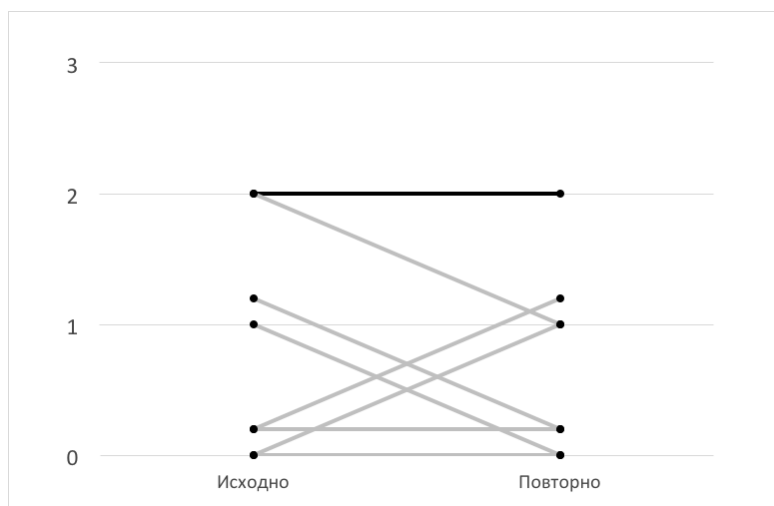


Рисунок 9. Изменение количества патологических продромальных маркеров БП в контрольной группе при динамическом наблюдении.

3.4. Встречаемость патологических маркеров, выявляемых с помощью ЦЗВП, ОКТ и саккадометрии, в группе риска

Кроме классических продромальных маркеров БП, в группе риска нами исследовались также другие релевантные патологические маркеры, показавшие

различную диагностическую значимость при БП. В их числе – удлинение латентности P100 на зелено-черный паттерн по данным ЦЗВП (≥ 110 мс), истончение СНВС в нижнем квадранте по данным ОКТ (≤ 116 мкм) и увеличение длительности саккадических движений по данным саккадометрии (≥ 110 мс).

Как видно из таблицы 9, в группе риска БП встречаемость патологических зрительных маркеров была статистически значимо меньше по сравнению с группой пациентов с БП, что можно признать ожидаемым ($p(F) < 0,05$). При сравнении с контрольной группой группа риска БП отличалась встречаемостью патологического маркера по саккадометрии ($p(F) < 0,05$), но не по ЦЗВП или ОКТ.

Таблица 9 – Встречаемость патологических маркеров зрения в группе риска, в группе БП и в контрольной группе.

Методы исследования	Группа БП	Группа риска	Контрольная группа
ЦЗВП, % (N)	90,5% (19/21)*	28,1% (9/32)	39,7% (23/58)
ОКТ, % (N)	70,8% (17/24)*	40% (8/20)	30% (6/20)
Саккадометрия, % (N)	87,5% (14/16)*	50% (13/26)	4,3% (1/23)*

ЦЗВП – цветовые зрительные вызванные потенциалы. ОКТ – оптическая когерентная томография. * – $p < 0,05$, статистически значимое различие с группой риска.

При рассмотрении связей патологических маркеров ЦЗВП, ОКТ и саккадометрии между собой была выявлена взаимосвязь («сцепленность») между маркерами ЦЗВП и ОКТ ($p = 0,0048$). Патологические маркеры зрения не коррелировали с другими продромальными маркерами (обонянием, РПБДГ, депрессией, констипацией, легкой моторной паркинсонической симптоматикой).

ВЫВОДЫ

1. Клиническая гетерогенность первичного паркинсонизма определяется разнообразием мутаций в большом числе генов. Генетическая структура болезни Паркинсона в российской популяции, изученной на примере большой невыборочной серии пациентов, представлена формами с мутациями в генах *GBA* (11,6% всех изученных случаев), *LRRK2* (4,6%), *PARK2* (2,6%), *SNCA* (0,3%) и *PINK1* (0,3%), для ряда из которых в работе представлена развернутая клиническая характеристика.
2. Ассоциативные исследования в российской популяции установили связь болезни Паркинсона с кандидатными микросателлитными полиморфными «вариантами риска» в генах *SNCA*, *ATXN2*, *FMRI*. В отличие от ряда других исследованных популяций, для российских пациентов с болезнью Паркинсона не выявлена ассоциация с промежуточной экспансией гексануклеотидных повторов гена *C9orf72* и однонуклеотидными полиморфизмами генов *LINGO1* и *LINGO2*.
3. Синдромы атипичного паркинсонизма в российской популяции отличаются от группы первичного паркинсонизма по своим генетическим характеристикам и лишь в единичных случаях могут быть обусловлены мутациями *SNCA* и *GBA*. При прогрессирующем надъядерном параличе и кортико-базальном синдроме у российских пациентов наблюдается повышенная частота встречаемости гаплотипа N1 гена *MAPT*.
4. Для болезни Паркинсона характерно раннее вовлечение в патологический процесс зрительной системы, что может быть объективизировано с помощью цветовых зрительных вызванных потенциалов и оптической когерентной томографии. Тесная корреляция параметров цветовых зрительных вызванных потенциалов с рядом ключевых клинических характеристик (возраст начала, форма заболевания, суточная потребность в леводопе и др.) косвенно свидетельствует о системности развивающегося в организме дофаминергического дефицита у пациентов с болезнью Паркинсона.
5. Наиболее характерными маркерами зрительной дисфункции при болезни Паркинсона, особенно на ранних стадиях заболевания до медикаментозной

коррекции, являются увеличенная латентность пика Р100 на зелено-черный контраст, а также истончение слоя нервных волокон сетчатки в нижнем квадранте перипапиллярной области.

6. Гиперэхогенность черной субстанции, выявляемая с помощью транскраниальной сонографии, является стабильным биомаркером болезни Паркинсона, характеристика которого (площадь гиперэхогенного сигнала) не меняется на протяжении, как минимум, 5-летнего периода наблюдения. Это позволяет использовать данный биомаркер как для диагностики болезни Паркинсона на любых стадиях, так и в качестве основы для формирования группы риска.
7. Среди клинически здоровых носителей факторов риска болезни Паркинсона (гиперэхогенности черной субстанции и паркинсонических мутаций) встречаемость продромальных маркеров заболевания (прежде всего гипосмии) выше по сравнению с сопоставимой группой лиц без факторов риска.
8. С течением времени и с возрастом количество продромальных маркеров у лиц в группе риска по болезни Паркинсона увеличивается. Этот факт, а также выявленная в работе взаимосвязь продромальных маркеров между собой, подтверждают возможность объективизации латентной (продромальной) стадии нейродегенеративного процесса и реализации предложенной в работе стратегии популяционного скрининга лиц, предрасположенных к развитию болезни Паркинсона.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Поиск мутаций в генах первичного паркинсонизма целесообразно проводить с помощью метода MLPA в качестве наиболее оптимального скринингового подхода для ДНК-диагностики при данном фенотипе. Параллельно рекомендован скрининг на мажорные мутации гена *GBA* (N370S, L444P, T369M).
2. Вторым этапом ДНК-диагностики при неустановленном молекулярно-генетическом диагнозе возможно применение панельного секвенирования нового поколения. NGS-формат секвенирования с применением разработанной нами диагностической панели для 300 генов нейродегенеративных заболеваний наиболее оправдан для определения молекулярного диагноза наиболее сложных случаев паркинсонизма, особенно ранних и семейных форм, а также при комплексных и «смежных» фенотипах заболевания..
3. Объективную оценку зрительной дисфункции при БП позволяют проводить цветовые зрительные вызванные потенциалы, исследующие длительность латентного периода пика P100 на зелено-черный контрастный паттерн.
4. Клинически здоровым лицам, находящимся в группе риска по болезни Паркинсона (носители гиперэкхогенности черной субстанции и мутаций в паркинсонических генах), может быть рекомендовано тщательное динамическое наблюдение с периодической повторной оценкой продромальных маркеров для своевременной диагностики моторной стадии заболевания и максимально раннего назначения симптоматической и, в будущем, патогенетической терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иллариошкин, С.Н. Транскраниальная сонография при экстрапирамидных заболеваниях / Иллариошкин С.Н., Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю. [**Монография**] // М.: ООО «АТМО». – 2014. – 176 с.
2. Чечеткин, А.О. Ультразвуковое исследование структур головного мозга при экстрапирамидной патологии / Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. [**Учебно-методическое руководство**] // М.: ООО "АТМО". – 2016. – 80 с. (ISBN 978–5–902123–66–8).
3. **Пат. Российская Федерация**, Способ дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора / Алексеева Н.С., Пономарева Т.А., Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии». – №2467697 от 28.07.11.
4. **Пат. Российская Федерация**. Способ выявления экспансии тринуклеотидных CGG-повторов в 5'-нетранслируемой, промоторной области гена *FMR1* при заболевании синдрома атаксии/тремора, ассоциированного с ломкой X-хромосомой (FXTAS) / Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю., Мороз А.А., Федотова Е.Ю., Иванова Е.О., Алексеев Я.И., Тимербаева С.Л.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии». №2620944 от 30.05.2017.
5. **Пат. Российская Федерация**. Способ и набор реагентов для выявления полиморфизмов в генах *LINGO1*, *LINGO2* и *SLC1A2*, определяющих генетическую ассоциацию с эссенциальным тремором / Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю., Алексеев Я.И., Коновалова Н.В., Благодатских К.А., Степанова М.С., Иванова Е.О., Федотова Е.Ю.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии». №2631615 от 25.09.2017.
6. Чечеткин, А.О. Болезнь Паркинсона и фенотип эссенциального тремора в одной семье: новые возможности нозологической верификации с использованием транскраниальной сонографии / Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. // **Неврологический журнал**. – 2008. – №5. – С.10–15.
7. Федотова, Е.Ю. Возможности транскраниальной сонографии в диагностике экстрапирамидных заболеваний / Федотова Е.Ю., Чечеткин А.О., Иллариошкин С.Н. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2010. – №4. – С.43–50.
8. Федотова Е.Ю. Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона / Федотова Е.Ю., Чечеткин А.О., Шадрина М.И., Сломинский П.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2011. – №1. – С.49–55.
9. Абрамычева, Н.Ю. Мутации в гене *GVA* при болезни Паркинсона / Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Багыева Г.Х., Ключников С.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. // **Медицинская генетика**. – 2011. – №5. – С.22–26.
10. Филатова, Е.В. Анализ однонуклеотидного полиморфизма rs415430 в гене *WNT3* в российской популяции при болезни Паркинсона / Филатова Е.В., Шадрина М.И., Федотова Е.Ю., Сломинский П.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Лимборская С.А. // **Молекулярная генетика, микробиология и вирусология**. –

2011. – №2. – С.3–4.
11. Алексеева, Н.С. Нарушение обоняния при болезни Паркинсона / Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Пономарева Т.А., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А. // **Неврологический журнал.** – 2012. – Т.1. – С.10–14.
 12. Устинова, В.В. Анализ однонуклетидного полиморфизма rs12720708 в гене *FGF 20* у больных спорадической формой болезни Паркинсона, проживающих в России / Устинова В.В., Шадрина М.И., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н., Лимборская С.А., Сломинский П.А. // **Генетика.** – 2012. – Т.12. – С.1437–1439.
 13. Иллариошкин, С.Н. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса / Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2013. – Т.2. – С.39–50.
 14. Иллариошкин, С.Н. Транскраниальная сонография в диагностике паркинсонизма / Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Четчин А.О. // **Современные медицинские технологии.** – 2013. – Т.10. – С.49–54.
 15. Филатова, Е.В. Анализ мутаций у пациентов с предполагаемой аутосомно-доминантной формой болезни Паркинсона / Филатова Е.В., Алиева А.Х., Шадрина М.И., Шульская М.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н., Лимборская С.А., Сломинский П.А. // **Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.** – 2014. – Т.1. – С.3–4.
 16. Федотова, Е.Ю. Идентификация лиц в латентной стадии болезни Паркинсона (исследование ПАРКИНЛАР): первые результаты и оптимизация алгоритма / Федотова Е.Ю., Четчин А.О., Абрамычева Н.Ю., Чигалейчик Л.А., Базиян Б.Х., Пономарева Т.А., Алексеева Н.С., Федин П.А., Кравченко М.А., Варакин Ю.Я., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.** – 2015. – Т.115. – № 6. – С.4–11.
 17. Abramychева, N.Yu. An original target genetic panel to diagnose neurodegenerative diseases on the basis of next-generation sequencing: First experience / Abramychева N.Yu, Fedotova E.Yu., Klyushnikov S.A., Ustinova V.V., Kunetsky V.E., Stepanova M.S., Timerbaeva S.L., Alekseev Ya I., Illarioshkin S.N. // **Sovrem. Technol. Med.** – 2016. – Т.8. – № 4. – С.185–190.
 18. Федотова, Е.Ю. Гены *ATXN2* и *C9ORF72* как универсальные факторы развития различных нейродегенеративных заболеваний / Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Мороз А.А., Ключников С.А., Лысогорская Е.В., Захарова М.Н., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. // **Неврологический журнал.** – 2016. – Т.21. – № 6. – С.323–329.
 19. Абрамычева, Н.Ю. Новый подход к молекулярно-генетическому скринингу у пациентов с болезнью Паркинсона / Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Степанова М.С., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. // **Неврологический журнал.** – 2016. – Т.21. – № 10. – С.13–16.
 20. Ганькина, О.А. Особенности течения болезни Паркинсона при гетерозиготном носительстве мутаций в гене глюкоцереброзидазы А / Ганькина О.А., Васенина Е.Е., Левин О.С., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2016. – Т.116. – № 6. – С.71–76.
 21. Федотова, Е.Ю. Болезнь Паркинсона и подходы к ее лечению / Федотова Е.Ю., Иванова Е.О. // **Лечащий врач.** – 2017. – № 5. – С.33–39.
 22. Федотова, Е.Ю. Опыт применения транскраниальной сонографии при болезни Паркинсона / Федотова Е.Ю., Четчин А.О., Иллариошкин С.Н. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II

- Национального конгресса (под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина). – М. – 2011. – С 139–142.
23. Fedotova, E.Y. Clinical, ultrasound and genetic study of families with both Parkinson's disease and essential tremor / Fedotova E.Y., Chechetkin A.O., Karabanov A.V., Ivanova-Smolenskaya I.A., Illarioshkin S.N. // *Mov. Disord.* – 2011. – V.26. – S2. – P.376.
 24. Абрамычева, Н.Ю. Мутации в генах *GBA* и *LRRK2* при спорадической болезни Паркинсона / Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Верюгина Н.И., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. // В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса* (под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина). – М. – 2011. – С.311.
 25. Алексеева, Н.С. Нарушения обоняния у больных болезнью Паркинсона по результатам сниффин–стикс теста / Алексеева Н.С., Пономарева Т.А., Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Карабанов А.В. // В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса* (под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина). – М. – 2011. – С.311.
 26. Федин, П.А. Новые возможности диагностики нарушений цветовосприятия у пациентов с болезнью Паркинсона / Федин П.А., Федотова Е.Ю., Полещук В.В., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. // В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса* (под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина). – М. – 2011. – С. 328.
 27. Иллариошкин, С.Н. Формирование «группы риска» в отношении развития болезни Паркинсона / Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Чечеткин А.О., Абрамычева Н.Ю., Чигалейчик Л.А., Базиян Б.Х., Федин П.А., Алексеева Н.С., Пономарева Т.А., Кузнецова Г.Д., Габова А.В., Иванова-Смоленская И.А. // В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса* (под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина). – М. – 2011. – С. 330–331.
 28. Алексеева, Н.С. Значение оториноларинго-неврологического обследования в выявлении обонятельных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона / Алексеева Н.С., Пономарева Т.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // В сб.: *X Всероссийский съезд неврологов с международным участием.* – Н.Новгород. – 2012. – С.321–322.
 29. Чечеткин, А.О. Гиперэхогенность черной субстанции у клинически здоровых лиц с семейным анамнезом болезни Паркинсона и в общей популяции / Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // В сб.: *X Всероссийский съезд неврологов с международным участием.* – Н.Новгород. – 2012. – С.353.
 30. Ключников, С.А. Двигательные нарушения при болезни Ниманна–Пика типа С / Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю. // В сб.: *Расстройства движений в молодом возрасте. Базальные ганглии и токсины.* – М. – 2012. – С.37–38.
 31. Алексеева, Н.С. Нарушения обоняния при болезни Паркинсона / Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Пономарева Т.А., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А. // В сб.: *Актуальные вопросы клинической транспортной медицины.* – М. – 2012. – С.337–345.
 32. Абрамычева, Н.Ю. Вклад генов *LRRK2* и *GBA* в развитие болезни Паркинсона в российской и украинской популяциях / Абрамычева Н.Ю., Степанова М.С., Федотова Е.Ю., Коляда А.К., Карабань И.Н., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* – 2013. – Т.4 (44). – Прил. №2. – С.35–36
 33. Степанова, М.С. Новые генетические факторы риска болезни Паркинсона:

- тандемные повторы *SNCA* (REP1) и *ATXN2* / Степанова М.С., Мороз А.А., Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. – Т.4 (44). – Прил. №2. – С.98.
34. Федин, П.А. Паттерн нарушения цветовосприятия на ранних стадиях болезни Паркинсона / Федин П.А., Федотова Е.Ю., Полещук В.В., Иллариошкин С.Н. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. – Т.4 (44). – Прил. №2. – С.100–101.
 35. Чигалейчик, Л.А. Поиск и изучение предикторов болезни Паркинсона у больных и их родственников / Чигалейчик Л.А., Полещук В.В., Базиян Б.Х., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. – Т.4 (44). – Прил. №2. – С.104–105.
 36. Чечеткин, А.О. Транскраниальная сонография в популяции: выявление лиц с высоким риском развития болезни Паркинсона / Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Чигалейчик Л.А., Пономарева Т.А., Алексеева Н.С., Федин П.А., Иллариошкин С.Н. // В сб.: Материалы V Всероссийской конференции «Функциональная диагностика». – М. – 2013. – С.137–138.
 37. Filatova, E.V. Analysis of known point mutations and SNPs in genes responsible for monogenic Parkinson's disease in Russian patients / Filatova E. V., Shadrina M.I., Fedotova E.Yu., Ivanova-Smolenskaya I.A., Ilarioshkin S.N., Limborska S.A., Slominsky P.A. // *Advances in Parkinson's Disease*. – 2013. – V.2. – N.1. – P.28–30.
 38. Alieva, A.Kh. Polymorphisms in the *SNCA* Gene: Association with the risk of development of the sporadic form of Parkinson's disease and the level of *SNCA* gene expression in peripheral blood of patients from Russia / Alieva A.Kh., Shadrina M.I., Filatova E.V., Ustinova V.V., Fedotova E.Yu., Karabanov A.V., Ilarioshkin S.N., Slominsky P.A. // *Neuroscience & Medicine*. – 2013. – V.4. – P.208–214.
 39. Шварц, П.Г. Феноменология нарушений мочеиспускания у пациентов с мультисистемной атрофией (МСА) / Шварц П.Г., Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Юдина Е.Н., Дорогов В.Н. // В сб.: Материалы 12-й Российского научно-образовательного форума «Мужское здоровье и долголетие». – М. 2014. – С.52.
 40. Абрамычева, Н.Ю. Нейродегенерация и микросателлитные повторы: новые патогенетические формы / Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Степанова М.С., Лысогорская Е.В., Мороз А.А., Иллариошкин С.Н. // В сб.: Фундаментальные проблемы нейронаук. Функциональная асимметрия. Нейропластичность. Нейродегенерация (под ред. С.Н. Иллариошкина, В.Ф. Фокина). – М.: Научный мир. – 2014. – С.915–921
 41. Иллариошкин, С.Н. Ген *GBA* при болезни Паркинсона: роль для клеточной нейробиологии и нейрогенетики / Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Степанова М.С., Коновалова Е.В., Гривенников И.А., Хаспеков Л.Г. // В сб.: Фундаментальные проблемы нейронаук. Функциональная асимметрия. Нейропластичность. Нейродегенерация (под ред. С.Н. Иллариошкина, В.Ф. Фокина). М.: Научный мир. – 2014. – С.959–965.
 42. Abramychева, N.Yu *C9orf72* expansion mutation in patients with different neurodegenerative disorders in Russian population / Abramychева N.Yu, Fedotova E.Yu., Stepanova M.S., Lysogorskaya E.V., Ilarioshkin S.N. // *Am. J. Neurodegener. Dis.* – 2014. – V.3. – S1. – P.269.
 43. Степанова, М.С. Оценка ассоциации полиморфной микросателлитной области *SNCA*–REP1 с развитием болезни Паркинсона в российской популяции / Степанова М.С., Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н. // В кн.: Болезнь

- Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). – М. – 2014. – С.29–30.
44. Мороз, А.А. Ассоциация «промежуточной» полиглутаминовой экспансии гена *ATXN2* (атаксин-2) с риском развития нейродегенеративных заболеваний в российской популяции / Мороз А.А., Степанова М.С., Лысогорская Е.В., Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Ключников С.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). – М. – 2014. – С.31–33.
 45. Абрамычева, Н.Ю. Мутационный скрининг гена *GBA* с анализом клинических фенотипов болезни Паркинсона, ассоциированных с мутациями / Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Степанова М.С., Иллариошкин С.Н. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). – М. – 2014. – М. – С.42–45.
 46. Федотова, Е.Ю. Ген *C9ORF72* в развитии нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся расстройствами движений / Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Степанова М.С., Лысогорская Е.В., Иллариошкин С.Н. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). – М. – 2014. – С.46–48.
 47. Федотова, Е.Ю. Идентификация лиц в латентной стадии болезни Паркинсона: первые результаты российского обсервационного исследования ПАРКИНЛАР / Федотова Е.Ю., Чечеткин А.О., Абрамычева Н.Ю., Чигалейчик Л.А., Базиян Б.Х., Алексеева Н.С., Федин П.А., Кравченко М.А., Иллариошкин С.Н. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). – М. – С.237–244.
 48. Абрамычева, Н.Ю. Ген *FMRI* и двигательные расстройства у пациентов в российской популяции / Абрамычева Н.Ю., Степанова М.С., Федотова Е.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). – М. – 2014. – С.323–323.
 49. Чигалейчик, Л.А. Роль исследования зрительно–моторной координации у пациентов с болезнью Паркинсона и их родственников при ранней и доклинической диагностике заболевания / Чигалейчик Л.А., Федотова Е.Ю., Полещук В.В., Базиян Б.Х., Иллариошкин С.Н. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). – М. – 2014. – С.346–347.
 50. Abramychewa, N. Extensive screening of *GBA* gene in Russian patients with Parkinson's disease / Abramychewa N., Fedotova E., Stepanova M., Klyushnikov S., Poleshchuk V., Illarioshkin S. // *Mov. Disord.* – 2014. – V.29. – S1. – P.S43–44.
 51. Fedotova, E.Y. Identifying Parkinson's at-risk population in Russia: Screening strategy and first results (the PARKINLAR study) / Fedotova E.Y., Chechetkin A.O., Abramychewa N.Y., Chigaleychik L.A., Alekseeva N.S., Fedin P.A., Ponomareva T.A., Kravchenko M.A., Illarioshkin S.N. // *Mov. Disord.* – 2014. – V.29. – S.1 – P.S542–543.
 52. Абрамычева, Н.Ю. Экспансия CAG-повторов в гене *ATXN2* как универсальный фактор развития различных типов нейродегенеративной патологии / Абрамычева Н.Ю., Степанова М.С., Мороз А.А., Федотова Е.Ю., Лысогорская Е.В., Ключников

- С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. // В сб.: Материалы VI Съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров (ВОГиС) и ассоциированные генетические симпозиумы. – Ростов-на-Дону. – 2014. – С.124–125.
53. Abramychева, N.Y. *C9ORF72* expansion in neurodegenerative disorders characterized by Parkinsonism and chorea / Abramychева N.Y., Fedotova E.Y., Stepanova M.S., Klyushnikov S.A., Seliverstov Y.A., Illarioshkin S.N. // *Mov. Disord.* – 2015. – V.30. – S1. – P.449.
 54. Abramychева, N. Intermediate expansions in ataxia genes, *ATXN2* and *FMRI*, associated with Parkinson's disease / Abramychева N., Fedotova E., Stepanova M., Moroz A., Klyushnikov S., Illarioshkin S. // *European Journal of Neurology.* – 2015. – V.22. – S1. – P.257.
 55. Абрамычева, Н.Ю. Особенности мутационного профиля гена *GBA* при болезни Паркинсона в российской популяции / Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Степанова М.С., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. // *Медицинская генетика.* – 2015. – Т.14. – № 2. – С.5.
 56. Мороз, А.А. Роль полиморфизма некоторых микросателлитных локусов в патогенезе нейродегенеративных заболеваний / Мороз А.А., Степанова М.С., Лысогорская Е.В., Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. // *Медицинская генетика.* – 2015. – Т.14. – №3. – С.47.
 57. Федотова, Е.Ю. Универсальная роль гена *C9ORF72* в развитии нейродегенеративных заболеваний / Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Степанова М.С., Лысогорская Е.В., Иллариошкин С.Н. // *Медицинская генетика.* – 2015. – Т.14. – №4. – С.60–61.
 58. Ключников, С.А. Применение технологий секвенирования нового поколения в диагностике наследственных нейродегенеративных заболеваний / Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Степанова М.С., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. // В сб.: Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии. – СПб. – 2015. – С.50–53.
 59. Абрамычева, Н.Ю. Анализ основных генетических форм болезни Паркинсона с помощью метода MLPA / Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Степанова М.С., Иллариошкин С.Н. // В сб.: Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии. – СПб. – 2015. – С.119.
 60. Чечеткин, А.О. Транскраниальная эхография при экстрапирамидной патологии / Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // В сб.: Ультразвуковая и функциональная диагностика. – М. – 2015. – Т.2. – С.190–191.
 61. Fedotova, E.Y. Analysis of *MAPT*, *GRN* and *C9orf72* genes in progressive supranuclear palsy, corticobasal syndrome and frontotemporal lobar degeneration in Russian population / Fedotova E.Y., Abramychева N.Y., Stepanova M.S., Vetchinova A.S., Illarioshkin S.N. // *Mov. Disord.* – 2016. – V.31. – S.2. – P.S196–S196.
 62. Emelyanov, A.K. Oligomeric alpha-synuclein and glucocerebrosidase activity levels in GBA-associated Parkinson's disease / Emelyanov A.K., Baydakova G.V., Andoskin P.A., Nikolaev M.A., Senkevich K.A., Milyukhina I.V., Yakimovskii A.F., Timofeeva A.A., Fedotova E.Y., Nuzhnyi E.P., Illarioshkin S.N., Zakharova E.Y., Pchelina S.N. // *Mov. Disord.* – 2016. – V.31. – S.2. – P.S214–S215.
 63. Abramychева, N.Y. Analysis of *LINGO1* and *LINGO2* genes in essential tremor and Parkinson's disease / Abramychева N.Y., Stepanova M.S., Fedotova E.Y., Ivanova E.O., Illarioshkin S.N. // *Mov. Disord.* – 2016. – V.31. – S.2. – P.S322.
 64. Abramychева, N. Next generation sequencing in the diagnosis of neurodegenerative

- diseases: Russian experience / Abramychева N., Fedotova E., Klyushnikov S., Ilarioshkin S., Seliverstov Y. // *European Journal of Neurology*. – 2016. – V.23. – S.2. – P.564.
65. Иванова, Е.О. Анализ полиморфизмов в генах *LINGO1* и *LINGO2* при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона / Иванова Е.О., Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Иванова-Смоленская И.А., Тимербаева С.Л. // В сб.: Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы. – СПб. – 2016. – С.25–28.
 66. Абрамычева, Н.Ю. Опыт разработки и применения таргетной панели на основе NGS для диагностики наследственных нейродегенеративных заболеваний / Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Ключников С.А., Кунецкий В.Е., Устинова В.В., Монахова Ю.А., Иллариошкин С.Н. // В сб.: «NGS в медицинской генетике». – Суздаль. – 2016. – С.5–6.
 67. Абрамычева, Н.Ю. Секвенирование нового поколения в диагностике заболеваний, сопровождающихся расстройствами движений / Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Устинова В.В., Алексеев Я.И. // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2016. – № 2. – С.16–23.
 68. Ветчинова, А.С. NGS-технологии и персонафицированная неврология: новый подход к изучению нейродегенеративной патологии / Ветчинова А.С., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Ключников С.А., Кунецкий В.Е., Иллариошкин С.Н. // В сб.: «Биомедицина-2016». – Новосибирский государственный университет. – 2016. – С.18.
 69. Пчелина, С.Н. Молекулярные механизмы болезни Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене глюкоцереброзидазы (*GBA*) / Пчелина С.Н., Емельянов А.К., Милюхина И.В., Сенкевич К.А., Байдакова Г.В., Николаев М.А., Копытова А.Э., Якимовский А.Ф., Тимофеева А.А., Захарова Е.Ю., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса (под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина). – М. – 2017. – М. - С.46–51.
 70. Шульская, М.В. Полноэкзомное секвенирование в изучении генетических основ болезни Паркинсона / Шульская М.В., Зырин В.В., Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Пчелина С.Н., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрина М.И. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса (под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина). – М. – 2017. – С.52–55.
 71. Федотова, Е.Ю. Продромальная стадия болезни Паркинсона: Критерии MDS в российском исследовании ПАРКИНЛАР / Федотова Е.Ю., Чечеткин А.О., Абрамычева Н.Ю., Чигалейчик Л.А., Федин П.А., Полькина Н.В., Кравченко М.А., Нодель М.Р., Иллариошкин С.Н. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса (под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина). – 2017. – М. – С.78–81.
 72. Чигалейчик, Л.А. Нейрофизиологические маркеры риска первичного паркинсонизма в ранней и латентной стадии нейродегенеративного процесса / Чигалейчик Л.А., Тесленко Е.Л., Дамянович Е.В., Карабанов А.В., Полещук В.В., Федотова Е.Ю. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса (под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина). – 2017. – М. – С.82–84.
 73. Абрамычева, Н.Ю. Высокопроизводительные технологии мутационного скрининга при нейродегенеративных заболеваниях: опыт таргетного секвенирования /

- Абрамычева Н.Ю., Ветчинова А.С., Федотова Е.Ю., Ключников С.А., Алексеев Я.И., Иллариошкин С.Н. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса (под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина). – М. – 2017. – С.105–108.
74. Ганькина, О.А. Соотношение фенотипов и генотипов болезни Паркинсона на примере носителей мутаций гена *GBA* / Ганькина О.А., Васенина Е.Е., Левин О.С., Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса (под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина). – 2017. – М. – С.109.
75. Федотова, Е.Ю. Лобно-височная деменция: новые аспекты молекулярной диагностики у российских пациентов / Федотова Е.Ю., Гришина Д.А., Абрамычева Н.Ю., Ветчинова А.С., Иванова Е.О., Степанова М.С., Яхно Н.Н., Иллариошкин С.Н. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса (под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина). – 2017. – М. – С.275–277.
76. Сенкевич, К.А. Молекулярные и клинические особенности GBA-ассоциированной болезни Паркинсона / Сенкевич К.А., Милюхина И.В., Емельянов А.К., Николаев М.А., Копытова А.Э., Белецкая М.В., Тимофеева А.А., Якимовский А.Ф., Нужный Е.П., Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Байдакова Г.В., Захарова Е.Ю., Иллариошкин С.Н., Пчелина С.Н. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса (под ред. С.Н.Иллариошкина, О.С.Левина). – М. – 2017. – С.346.
77. Shulskaaya, M.V. Second mutation in *PARK2* is absent in patients with sporadic Parkinson's disease and heterozygous exonic deletions/duplications in *PARKIN* gene / Shulskaaya M.V., Shadrina M.I., Limborska S.A., Slominsky P.A., Fedotova E.Yu., Abramychева N.Y., Illarioshkin S.N. // International Journal of Neuroscience. – 2017. – V.127. – N.9. – P.781–784.
78. Pchelina, S.N. Oligomeric α -synuclein and glucocerebrosidase activity levels in GBA-associated Parkinson's disease / Pchelina S., Emelyanov A., Baydakova G., Andoskin P., Senkevich K., Nikolaev M., Miliukhina I., Yakimovskii A., Timofeeva A., Fedotova E., Abramychева N., Usenko T., Kulabukhova D., Lavrinova A., Kopytova A., Garaeva L., Nuzhnyi E., Illarioshkin S., Zakharova E. // Neuroscience Letters. – 2017. – V.636. – P.70–76.
79. Chechetkin, A.O. The second harmonics imaging improves a visualization of substantia nigra hyperechogenicity / Chechetkin A.O., Kravchenko M.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N // International Journal of Stroke. – 2017. – V.12. – P.31.
80. Shulskaaya, M.V. Whole-exome sequencing in searching for new variants associated with the development of Parkinson's disease / Shulskaaya M.V., Alieva A.Kh., Vlasov I.N., Zyrin V.V., Fedotova E. Yu., Abramychева N. Yu., Usenko T.S., Yakimovsky A.F., Emelyanov A.K., Pchelina S.N., Illarioshkin S.N., Slominsky P.A., Shadrina M.I. // Frontiers in Aging Neuroscience. – 2018. – V.10. – e136.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БП** – болезнь Паркинсона
ГЧС – гиперэхогенность черной субстанции
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТЛ – деменция с тельцами Леви
КБД – кортико-базальная дегенерация
КБС – кортико-базальный синдром
ЛПС – легкая паркинсоническая симптоматика
МСА – мультисистемная атрофия
ОКТ – оптическая когерентная томография
ОШ – отношение шансов
ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич
РПБДГ – расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз
СНВС – слой нервных волокон сетчатки
ТКС – транскраниальная сонография
ЦЗВП – цветовые зрительные вызванные потенциалы
ЭТ – эссенциальный тремор
MAF (minor allele frequency) – частота встречаемости минорного аллеля
MDS (International Parkinson and Movement Disorder Society) – Международное общество по болезни Паркинсона и расстройствам движения
MLPA – мультиплексная пробо-зависимая лигандозная реакция с амплификацией
NGS (next generation sequencing) – секвенирование нового поколения
NMSQ (Non-motor symptoms questionnaire) – опросник немоторных симптомов болезни Паркинсона
RBD1Q (RBD Single Question) – тест из одного вопроса для выявления расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз
RBDSQ (REM sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire) – скрининговый опросник на наличие расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз
UPDRS (Unified Parkinson's disease rating scale) – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона