https://doi.org/10.17116/jnevro2018118081109

Генетические предикторы когнитивного дефицита при болезни Паркинсона

К.А. СЕНКЕВИЧ[1—3] *, И.В. МИЛЮХИНА[1, 2], С.Н. ПЧЕЛИНА[1—3]

[1]ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; [3]Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова», Ленинградская область, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) — распространенное нейродегенеративное заболевание, которое может носить как спорадический, так и семейный характер. В настоящее время все больше исследований посвящено изучению немоторных симптомов при БП. Когнитивный дефицит и особенно деменция являются одним из наиболее тяжелых и инвалидизирующих немоторных симптомов БП. Более 25% пациентов на ранних стадиях БП страдают умеренными когнитивными нарушениями, более чем у 50% пациентов с БП развивается деменция в течение 10 лет с момента постановки диагноза. С применением методов полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) на основании сопоставления генетического и клинического фенотипов выявлен ряд генов, ассоциированных с развитием когнитивного дефицита. Данные гены можно разделить на 3 группы: гены, приводящие к развитию БП и наследуемые по законам Менделя (например, *SNCA*), гены, являющиеся факторами риска развития БП (*GBA, MAPT*), и гены, ассоциированные с развитием когнитивного дефицита, но неассоциированные с БП (*COMT, APOE, BDNF*). В данном обзоре рассматривается влияние аллельных вариантов указанных генов на когнитивные функции у пациентов с БП. Выяснение генетических основ когнитивного дефицита при БП может помочь при выборе тактики лечения и в разработке новых терапевтических методов.

***Ключевые слова**: когнитивный дефицит, деменция, болезнь Паркинсона, мутации.*

The genetic predictors of cognitive impairment in Parkinson's disease

K.A. SENKEVICH, I.V. MILIUKHINA, S.N. PCHELINA

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; St. Petersburg Nuclear Physics Institute named by Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute», Gatchina, Russia

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder that can be both sporadic and familial. A number of studies are devoted to the study of non-motor symptoms in PD today. Cognitive deficits, and especially dementia, are one of the most severe and disabling non-motor symptoms of PD. More than a quarter of patients in the early stages of PD have a moderate cognitive impairment, more than half of patients with PD develop dementia within 10 years from the date of diagnosis. Using genome-wide association studies (GWAS), a number of genes associated with cognitive impairment have been identified based on a comparison of genetic and clinical phenotypes. These genes can be divided into three groups: genes that lead to the development of PD and are inherited according to the laws of Mendel (SNCA), genes that are risk factors for PD development (GBA, MAPT) and genes associated with the development of cognitive impairment, but not with PD (COMT, APOE, BDNF). This review examines the effect of genetic variants in the above-mentioned genes on cognitive functions in patients with PD. The elucidation of the genetic basis of cognitive deficits in PD could help in choice of treatment tactics and in development of new therapeutic strategies.

***Keywords:** cognitive impairment, dementia, Parkinson's disease, mutations.*

Деменция — частая, социально значимая проблема, возникающая на поздних стадиях болезни Паркинсона (БП). Нейродегенерация, предшествующая развитию моторной стадии БП, протекает длительное время. По H. Braak и соавт. [1], цитоплазматические белковые включения, тельца Леви изначально появляются в обонятельной луковице и продолговатом мозге. По мере развития заболевания, на III стадии по Брааку, происходит вовлечение черной субстанции с развитием моторной симптоматики и только на последних стадиях в патогенез вовлекаются корковые структуры, которые вносят вклад в развитие когнитивного дефицита.

При БП встречается весь спектр когнитивных нарушений от умеренных когнитивных расстройств (УКР) до деменции. Показано, что у пациентов с БП риск развития деменции в 4—6 раз выше, чем в популяции [2]. Следует отметить, что когнитивные нарушения отмечаются не у всех пациентов с БП. Данные о частоте УКР и деменции при БП разнятся. На основании проспективного исследования с периодом наблюдения от 5 лет показано, что у 31,1% пациентов с БП и нормальными когнитивными функциями через 6 лет развиваются УКР, а все пациенты с УКР при первоначальном осмотре достигали деменции в течение 5 лет [3]. По данным другого исследования, УКР при БП

© Коллектив авторов, 2018

*e-mail: senkon@gmail.com

Влияние мутаций и полиморфных вариантов на когнитивные функции пациентов с БП

Ген	Мутации и полиморфные варианты	Фенотипический эффект	Ссылки на публикации
SNCA	Дупликации и трипликации, ОНП	При трипликациях: БП с ранним началом, деменцией	[9—11, 13]
GBA	>300 мутаций Мажорные мутации: L444P, N370S	Повышенный риск и скорость развития деменции, развитие зрительно-пространственных нарушений	[32—52]
MAPT	H1 гаплотип	Тенденция к развитию деменции, особенно при раннем начале БП	[59—67]
BDNF	Val66Met (rs6265)	Повышенный риск развития когнитивных расстройств	[76—78]
APOE	Аллель ε2	Повышенный риск развития деменции у пациентов с поздним началом БП	[86—89]
COMT	Val158Met (rs4680)	Нарушение исполнительных функций, изменение метаболизма дофаминергических препаратов	[60, 97, 98]

Примечание. ОНП — однонуклеотидный полиморфизм; БП — болезнь Паркинсона. В данной таблице в отличие от основного текста статьи ссылки расположены не по мере цитирования.

не обязательно является продромальным фактором развития деменции, и некоторые пациенты с УКР остаются когнитивно стабильными с течением времени, а у некоторых — даже возвращается нормальный уровень когнитивных функций [4].

Таким образом, клиническая картина когнитивных нарушений и скорость их развития заметно различаются у пациентов с БП. Частично данная изменчивость может быть обусловлена внешними факторами, сопутствующими заболеваниями, возрастом и естественным течением заболевания. Предполагается, однако, что генетическая предрасположенность также играет роль в развитии когнитивных нарушений [5, 6].

Существуют различные фенотипические варианты деменции при БП [7]:

1. Подкорково-лобный когнитивный дефицит (медленное развитие).

2. Комбинированный подкорково-корковый когнитивный дефицит (выраженные зрительно-пространственные, речевые и мнестические нарушения, развитие депрессии, психотических и поведенческих нарушений, нарушений сна, флюктуация психического статуса).

3. Когнитивный дефицит, близкий к болезни Альцгеймера — БА (низкий уровень семантической речевой активности, раннее нарушение узнавания).

Известно множество генетических вариантов, которые увеличивают риск развития БП. В данном обзоре рассмотрены только генетические изменения, влияющие на когнитивную функцию пациентов с БП **(см. таблицу)**. В обзоре рассмотрены как менделевские формы БП (мутации в генах *SNCA*, *PINK-1*, *VPS-35*, *LRRK2*), так и гены, аллельные варианты которых ассоциированы с БП (*GBA*, *MAPT*), а также гены-кандидаты, ассоциированные с развитием когнитивных нарушений при БП, но не связанные с повышенным риском развития заболевания (*APOE*, *BDNF*, *COMT*). В ряде публикаций показано, что ОНП в данных генах ассоциирован с изменением когнитивных функций у пациентов с БП. Изучение факторов, предрасполагающих к развитию умеренных и тяжелых когнитивных расстройств, позволит выделять среди пациентов с БП группы риска развития этих состояний, проводить профилактику и своевременное лечение.

Менделевские формы. Менделевские формы БП делятся на аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные. К аутосомно-доминантным формам БП, при которых выявляются когнитивные дисфункции, относят БП, обусловленную мутациями в генах α-синуклеина *SNCA* и белок 35, ассоциированный с вакуолярным сортингом белка [8—15]. К аутосомно-рецессивным формам относят БП, связанную с мутациями в гене АТФаза типа 13А2 (англ.: *ATP13A2*) [16, 17].

Мутации (точечные, мультипликации гена) в гене *SNCA* связаны с ранним началом БП, быстрым прогрессированием заболевания и появлением когнитивных нарушений, а также поведенческими изменениями [11, 13]. Клиническая картина у пациентов с трипликациями в гене *SNCA* характеризуется ранним началом заболевания, быстро прогрессирующим паркинсонизмом и развитием деменции [12, 13]. Патоморфологически при данной мутации выявляется широкое распространение телец Леви не только в стволе головного мозга, но и коре, а также области гиппокампа [18, 19]. Дупликации гена *SNCA* приводят к БП с более благоприятным фенотипом, подобно спорадической БП (сБП) [20]. Необходимо отметить, что как точечные мутации в кодирующей области гена *SNCA*, так и трипликации гена являются редкими причинами развития БП. В локусе гена *SNCA* описан ряд ОНП. В одном из исследований при скрининге 43 ОНП локуса, содержащего ген *SNCA*, выявлена более высокая частота определенных вариантов rs10018362, rs7689942, rs1348224 у пациентов с БП и деменцией по сравнению с БП без когнитивных нарушений [8].

При редкой аутосомно-доминантной форме БП, обусловленной мутациями в гене *VPS35*, когнитивная дисфункция в сочетании с психопродуктивной симптоматикой описана лишь в 2 публикациях. В британском исследовании у 1 пациента с БП с мутацией в гене *VPS35* выявлен когнитивный дефицит [15]. Трудности в обучении и когнитивные нарушения показаны в швейцарской семье с мутацией D620N гена *VPS35*, ассоциированной с тремор-доминантной БП с ранним началом [14].

Одна из самых распространенных мутаций, приводящих к развитию аутосомно-доминантной БП с неполной пенетрантностью, *G2019S* гена обогащенной лейциновы-

ми повторами киназы 2 (*англ.:* leucine-rich repeat kinase 2, *LRRK2*) в большинстве случаев протекает фенотипически неотличимо от сБП [21]. В некоторых исследованиях отмечается более низкая, чем при сБП, частота деменции у пациентов с данной мутацией [22—24].

Мутации в гене *ATP13A2* приводят к развитию паркинсонизма в виде синдрома Куфор—Ракеб (*англ.:* Kufor—Rakeb syndrome). Клиническая картина заболевания представлена паркинсонизмом в сочетании с триадой: пирамидные симптомы, надъядерный паралич, когнитивные нарушения [16, 17]. Среди аутосомно-рецессивных форм паркинсонизма наиболее распространенной является аутосомно-рецессивная форма БП, обусловленная мутациями в гене, кодирующем белок паркин *(Parkin)*. Следует отметить, что мутации гена *Parkin* не приводят к развитию деменции; вероятно, это связано с тем, что распространение болезни ограничивается нигростриарным трактом [25]. В семьях с мутациями в гене PTEN-индуцируемая киназа 1 (*англ.:* PTEN-induced putative kinase 1, *PINK-1*) описана высокая частота психических, а не когнитивных расстройств [26].

Таким образом, в нарушение когнитивных функций при БП в основном вносят вклад мутации гена *SNCA*, особенно трипликации гена. Это дает основание предположить, что повышение концентрации α-синуклеина и процесс его олигомеризации могут способствовать развитию когнитивного дефицита. Для оценки когнитивных функций у пациентов с новыми выявленными менделевскими мутациями необходимы проспективные фенотипические исследования.

Гены предрасположенности к когнитивному дефициту

Ген *GBA*. Гомозиготные мутации в гене глюкоцереброзидазы (англ.: Glucocerebrosidase — *GBA*), кодирующем лизосомный фермент, который катализирует гидролизный распад β-D-глюкозилцерамида на β-D-глюкозу и церамид, приводят к развитию болезни Гоше (БГ). Клинически у пациентов с БГ и их родственников чаще выявляется БП; таким образом, на основании клинических наблюдений впервые сделан вывод о связи патологии БГ с БП [27]. В настоящее время очевидно, что мутации в гене *GBA* являются фактором высокого риска развития БП во многих популяциях, в том числе в России [28]. Показано, что около 10% пациентов с БП являются носителями мутаций в гене *GBA* [29—31]. Подробная оценка когнитивных функций у пациентов с БП с мутациями в гене *GBA* (*GBA*-БП) была проведена более чем в 20 работах. В большинстве работ с использованием нейропсихологического тестирования и клинического обследования показано, что когнитивные функции снижены у пациентов с *GBA*-БП по сравнению с таковыми у пациентов сБП [31—37]. Подобные данные продемонстрированы и в крупном исследовании когнитивных функций у пациентов с мутациями в гене *GBA*. Более того, показано, что у пациентов с мутациями, которые более выраженно снижают активность *GBA* (L444P), имеется больший риск развития деменции [38]. В то же время в нескольких исследованиях показано отсутствие связи когнитивной дисфункции у пациентов с БП с мутациями в гене *GBA* [39, 40]. В публикации M. Malec-Litwinowicz и соавт. [41] показано более частое развитие деменции в группе *GBA*-БП, однако статистически значимой разницы при оценке когнитивных функций с использованием клинических шкал выявлено не было. Особый интерес представляют проспективные исследования с периодом наблюдения от 1 года до 6 лет, результаты которых достаточно гомогенны и подтверждают высокую частоту развития когнитивных нарушений у пациентов с *GBA*-БП [42—44]. В публикациях I. Mata и соавт. [45] и M. Davis и соавт. [46] проведена наиболее полная и разносторонняя оценка когнитивного дефицита у пациентов с *GBA*-БП. У данных пациентов показано влияние на когнитивные функции полиморфного варианта E326K гена *GBA*. При проспективной оценке отмечали, что у пациентов с полиморфным вариантом E326K гена *GBA* в отличие от носителей мутаций чаще наблюдались УКР и деменция по сравнению со сБП. В публикации S. Winder-Rhodes и соавт. [47] при первичном осмотре не было найдено отличий в сохранности когнитивных функций между группами пациентов *GBA*-БП и сБП. Группой исследователей было проведено проспективное исследование (с медианой наблюдения около 5,5 года) 4 пациентов с мутациями и 11 пациентов с полиморфными вариантами гена *GBA* и 106 пациентов со сБП. У пациентов с мутациями в гене *GBA* деменция развивалась в 2 раза раньше, чем у пациентов со сБП. M. Beavan и соавт. [48] в 2015 г. провели проспективное обследование 30 пациентов с БГ 1-го типа, 28 здоровых гетерозиготных носителей мутации в гене *GBA* и 26 пациентов контрольной группы. По результатам базового скрининга при включении в исследование не были выявлены статистически значимые различия между группами по Монреальской шкале когнитивных функций (*англ.:* Montreal cognitive assessment score, MoCA). При повторном визите через 2 года у пациентов была выявлена статистически значимая разница как по MoCA, так и краткой шкале оценки психического статуса (*англ.:* Mini-mental State Examination, MMSE). Однако статистически значимой разницы при сравнении результатов оценки по данным шкалам между пациентами с БГ и гетерозиготными носителями мутации в гене *GBA* найдено не было.

Принципиально новый подход к оценке отдельных когнитивных функций применила группа ученых N. Zokaei и соавт. [49] с целью определения дефицита кратковременной зрительной памяти. У пациентов с *GBA*-БП ошибки при выполнении соответствующего теста встречались чаще. Следует отметить, что здоровые носители мутаций в гене *GBA* без БП также значительно хуже выполнили задание по сравнению со здоровыми участниками. Нами проведено обследование пациентов с *GBA*-БП с использованием MoCa, MMSE и батареи лобной дисфункции (англ.: Frontal assessment battery, FAB). В результате исследования выявлены более выраженные когнитивные нарушения у пациентов с мутациями в гене *GBA,* чем у пациентов со сБП при сравнении по шкале MMSE (p=0,02) [50]. В ходе метаанализа, включившего все публикации до 2017 г., показано увеличение риска развития когнитивных нарушений у пациентов с GBA-БП в 2,4 раза [51].

Ген *MAPT*. Этот ген кодирует белок τ, ассоциированный с микротрубочками (*англ.:* Microtubule-associated protein tau, *MAPT*), который участвует в сборке и стабилизации микротрубочек. Показано, что генотип *MAPT* H1/H1 ассоциирован с риском развития τ-патий [52, 53], в том числе прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной дегенерации, височно-лобной деменции и БА. Показана связь ОНП в гене *MAPT* с повышенным риском развития БП, в том числе в России [54, 55]. Гаплотипы H1 и H2 представляют собой два различных семейства субга-

плотипов. В результате любой из большого количества ОНП может быть генотипирован для дифференцировки на два филогенетических гаплотипа [56]. Механизм, посредством которого ОНП в гене *MAPT* повышают риск развития БП, неизвестен. Предполагается возможное взаимодействие между τ-белком и α-синуклеином [57], приводящее к совместному потенцированию и синергичной фибрилизации τ-белка и α-синуклеина.

Ассоциация между генотипом *MAPT* H1/H1 и когнитивной дисфункцией при БП была впервые описана в 2007 г. в проспективном исследовании с периодом наблюдения 3,5 года у пациентов с БП. Обнаружено, что все пациенты, у которых развилась деменция за период наблюдения, были носителями генотипа H1/H1 [58]. При осмотре пациентов через несколько лет после постановки диагноза было установлено, что возраст статистически значимо коррелирует с когнитивными нарушениями у гомозигот по гаплотипу H1, но когнитивные функции статистически значимо не изменяются у носителей H2, несмотря на их пожилой возраст. В рамках исследования CamPaIGN через 5 лет с момента постановки диагноза деменция развилась у 28% носителей генотипа H1/H1 по сравнению с 3% у носителей гаплотипа H2 [59].

За 10-летний период наблюдения, по данным исследования CamPaIGN [60], связь между генотипом H1/H1 и прогрессированием деменции сохранялась, хотя риск развития когнитивных нарушений уменьшался с увеличением продолжительности заболевания. Указанные результаты были воспроизведены другими группами, в том числе в крупном исследовании случай—контроль показана более выраженная ассоциация гаплотипа H1 с БП с деменцией, чем с БП без деменции [61]. Следует отметить, что крупное многоцентровое исследование не выявило ассоциации между генетическими вариантами *MAPT* и когнитивным дефицитом при БП [62]. В работе J. Morley и соавт. [63] генотип H1/H1 гена *MAPT* был ассоциирован со снижением балльной оценки по шкале деменции Маттиса (*англ.:* Mattis Dementia Rating Scale (version 2, DRS-2)). В одном из последних проспективных исследований со средним периодом наблюдения в 7,5 года выявлена ассоциация носительства генотипа H1/H1 с более низкой оценкой по MMSE; при этом скорость прогрессирования когнитивных нарушений при проспективной оценке не отличалась у пациентов с гаплотипом H2 [64]. Опираясь на расходящиеся данные при исследовании групп с длительным течением заболевания, сделано предположение, что основной эффект гаплотипа *MAPT* H1 может состоять в ускорении прогрессирования когнитивного дефицита в течение первых лет заболевания.

В ходе исследований с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных с ранней стадией БП продемонстрирована связь между генотипом *MAPT* H1/H1 и сниженной активацией мозга в медиальной височной и теменной областях во время заданий на память и выполнения зрительно-пространственных задач, но не обнаружено связи с лобно-стриарной функцией. Таким образом, эффект генотипа *MAPT* H1/H1 является специфическим для задних корковых путей [65, 66].

Ген BDNF. Ген *BDNF* (*англ.:* Brain derived neurotrophic factor, *BDNF*) кодирует нейротрофический фактор головного мозга, участвует в развитии нейронов мозга, включая дофаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа [67, 68]. Выявлено, что *BDNF* регулирует синаптическую пластичность путем активации сигнальных путей и регуляции уровня глутамата и γ-аминомасляной кислоты [69]. У пациентов без неврологических заболеваний уровень белка *BDNF* в сыворотке крови и моче ассоциирован со снижением когнитивных функций [70, 71]. У пациентов с БП показана положительная корреляция между уровнем *BDNF* в сыворотке крови и нейропсихологическим тестированием на исполнительные функции и внимание [72]. Следует отметить, что генетический вариант 66Met гена *BDNF* ассоциирован со снижением обонятельной функции в группе здоровых добровольцев, и это является предиктором развития нейродегенеративных заболеваний, в частности БП [73]. Влияние ОНП Val66Met гена *BDNF* на когнитивный дефицит при БП достоверно не доказано. В крупном метаанализе показано, что вариант Val66Met *BDNF* не является фактором риска развития БП [74]. В некоторых публикациях показана статистически значимая связь полиморфного варианта 66Met *BDNF* с наличием когнитивного дефицита у пациентов с БП [75—77]. В то же время другие авторы опровергают связь между когнитивными нарушениями у пациентов с БП и полиморфным вариантом гена *BDNF* [78—80].

Ген *APOE*. Данный ген (*англ.:* Apolipoprotein E, *APOE*) кодирует белок аполипопротеин Е (ApoE), являющийся ключевым белком-носителем для липидов и необходимым для транспорта и метаболизма амилоидного белка. В ряде исследований показано, что пациенты — носители, по меньшей мере, одного аллеля Е4 гена *APOE* (АпоЕ Е4), в большей степени подвержены риску развития когнитивных нарушений. Гомозиготы по этому аллелю наиболее подвержены риску развития БА. Ассоциация между генетическими вариантами *APOE* и предрасположенностью к БА хорошо известна. Ген *APOE* имеет три основных аллеля: *APOE*-ε2, *APOE*-ε3, и *APOE*-ε4. *APOE*-ε4 связан с риском и более ранним возрастом начала заболевания, в то время как *APOE*-ε2 является протективным аллелем [81, 82].

Существуют клинический и патологический перекресты между БА и БП: деменция и экстрапирамидные расстройства возникают при обоих заболеваниях, потеря нейронов и агрегация специфических белков являются общими патологическими признаками. В связи с ассоциацией вариантов *APOE* с τ-патией и предположениями о функциональном взаимодействии между τ-белком и α-синуклеином сделано предположение о возможном влиянии *APOE* на течение БП, в частности когнитивные функции [83]. Исследованием возможной связи вариантов гена *APOE* и деменции при БП занимаются уже более 20 лет. В одной из первых публикаций по данному вопросу исследователи выявили повышенную частоту аллеля ε4 гена *APOE* в группе пациентов с БП с деменцией (32%) по сравнению с пациентами с БП без деменции (9,2%). Аллельное распределение у пациентов с БП без деменции и контрольной группы было одинаковым [84]. В работе, выполненной в 2006 г., продемонстрирован высокий риск развития деменции при носительстве аллеля ε4 у пациентов с БП [85]. Следует, однако, отметить, что в крупном исследовании [86] связь между *APOE* и риском развития БП не выявлена. Влияние аллеля *APOE*-ε4 на когнитивные функции при БП в ходе проспективного наблюдения исследовано в когорте CamPaIGN в течение 5 лет с момента постановки диагноза. В результате не выявлено ассоциации аллеля ε4 с развитием когни-

тивного дефицита [87]. Метаанализ в рамках этого исследования показал, что связь между БП с деменцией и геном *APOE* отсутствует. Авторами сделано предположение, что если связь и есть, то крайне незначительная. Следует отметить, что в одном из крупных многоцентровых исследований, проведенных на большой выборке пациентов с БП, было показано, что только аллель *APOE* ε4 связан со снижением когнитивных функций, но не ОНП в генах *MAPT* и *SNCA* [62]. В рамках одного из наиболее длительных исследований со средним периодом наблюдения в 9,7 года с момента постановки диагноза не найдена связь между генотипом *APOE* и развитием деменции у пациентов с БП [88].

Таким образом, за более чем 20-летнюю историю изучения связи гена *APOE* с деменцией при БП не получено достоверных данных; с учетом того, что последний крупный метаанализ проведен в 2009 г., необходимо обновление данных для более объективной и окончательной оценки влияния этого гена на когнитивные функции при БП.

Ген *COMT*. Этот ген (*англ.:* Catechol-O-methyl transferase, *COMT*) кодирует катехол-О-метилтрансферазу, которая представляет собой цитозольный фермент, участвующий в метаболизме дофамина. В связи с заменой Val158Met (rs4680) происходит снижение ферментативной активности COMT, что приводит к повышению уровня катехоламинов и может способствовать проявлению психических заболеваний. ОНП данного гена был ассоциирован с развитием алкоголизма и шизофрении [89].

В метаанализе, включающем 24 исследования (9719 пациентов с БП, 14 634 пациента контрольной группы), ассоциация rs4680 (Val158Met) *COMT* с развитием БП не выявлена [90]. Однако вклад *COMT* в патогенез БП неоднозначен; так, показана ассоциация Met158 с ответом на терапию леводопой и энтакапоном [91]. Повышенный уровень активности *COMT* в префронтальной коре может опосредованно влиять на когнитивные функции за счет снижения уровня дофамина. На здоровых добровольцах показано влияние аллеля Met158 гена *COMT*, ассоциированного со снижением активности, на улучшение когнитивных функций, в том числе исполнительных функций и память [92, 93]. Результаты неоднозначны; по данным некоторых публикаций, влияния ОНП Val158Met на когнитивные функции здоровых добровольцев показано не было [94].

Проведен ряд исследований по изучению ассоциации ОНП *COMT* с когнитивными функциями при БП. В частности, на группе пациентов с БП на ранних стадиях (n=288) показана связь аллеля Met158 (ассоциированного с более низкой активностью COMT и более высоким уровнем дофамина) с нарушением исполнения теста Лондонской башни (*англ.:* Tower of London Test — TOL) по сравнению с носителями аллеля Val158. Группой исследователей предположено, что худшее исполнение теста пациентами с более низкой активностью COMT происходит вследствие изолированной гипердофаминергической активности в дорсолатеральной части префронтальной коры по сравнению со стриатумом. Таким образом, исследователями сделано предположение, что использование ингибиторов COMT у пациентов с низкой активностью фермента может приводить к гипердофаминергическому статусу в префронтальной коре и влиянию на когнитивные функции, особенно на ранних стадиях БП [95]. Ассоциация между Val158Met *COMT* и исполнительной функцией была показана у пациентов с ранним началом БП (исследование CamPaIGN) [59]. В одной из публикаций не выявлено прямого влияния ОНП Val158Met *COMT* на когнитивные функции, однако сделано аналогичное предположение о возможном опосредованном влиянии на когнитивные функции при проведении дофаминергической терапии [96]. Данная гипотеза была подтверждена с использованием функциональной МРТ, при которой показано снижение функциональной активности в лобно-теменных проводниковых путях у носителей аллеля Met158 [59].

Заключение

Таким образом, полученные результаты о влиянии генетических факторов на риск развития когнитивного дефицита при БП крайне неоднозначны. По каждому из предложенных генов-кандидатов существуют как положительные, так и отрицательные ассоциативные данные. На момент написания обзора доказанным остается влияние мутаций в генах наследственных форм БП, а именно трипликаций гена *SNCA* и мутаций в гене *GBA* на когнитивные функции пациентов с БП. Однако, если в первом случае патогенез, по-видимому, обусловлен диффузным повышением накопления α-синуклеина, то патогенез когнитивных нарушений при мутациях в гене *GBA* не очевиден. В своих работах A. Shapiro предполагает ряд патогенетических путей как опосредованное влияние лизосомального дефицита на накопление α-синуклеина, влияние митофагии и ряд других механизмов [97] и обсуждает разработку подходов к терапии данной группы пациентов.

В исследованиях, направленных на выявление генетических вариантов, ассоциированных с нарушением когнитивных функций (GWAS), выявлена ассоциация вариантов гена *APOE* с когнитивными нарушениями [6], а также ОНП гена *MAPT* на границе статистической значимости [98].

При обсуждении вопроса о гаплотипах гена *MAPT* в ряде исследований было показано, что они оказывают наибольшее влияние на снижение когнитивных функций на ранних стадиях БП, в то время как *APOE* может оказывать более выраженное влияние на поздних стадиях заболевания.

Интересным, с точки зрения персонализированной терапии, является однонуклеотидный полиморфизм в гене *COMT*. Наличие повышенной дофаминергической продукции в префронтальной коре у данной группы пациентов может являться противопоказанием к началу дофаминергической терапии на ранних стадиях БП, так как при перегрузке дофамином могут возникать когнитивные дисфункции.

Таким образом, противоречивость полученных результатов может объясняться наличием у данных генетических вариантов механизмов воздействия на когнитивные функции, зависимых от возраста начала болезни, специфической дофаминергической терапии и стадии заболевания.

Для дальнейших исследований по выявлению генетических основ предрасположенности к развитию когнитивного дефицита у пациентов с БП необходимо тщательно составлять дизайн исследований, выполнять оценку когнитивных функций в группах, стратифицированных по возрасту, стадии заболевания и применяемой терапии.

Исследование поддержано грантом РФФИ N 16-04-00764.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Braak H, Tredici K, Rüb U, de Vos R, Jansen Steur E, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003;24(2):197-211. https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9
2. Aarsland D, Andersen K, Larsen J, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, prospective study. *Neurology*. 2001;56(6):730-736. https://doi.org/10.1212/wnl.56.6.730
3. Pigott K, Rick J, Xie S, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda J, Morley J, Chahine L, Dahodwala N, Akhtar R, Siderowf A, Trojanowski J, Weintraub D. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*. 2015;85(15):1276-1282. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002001
4. Pedersen K, Larsen J, Tysnes O, Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2017;88(8):767-774. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003634
5. Hernández F, Ávila J. Commentary: Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017;10. https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00023
6. Davies G, Armstrong N, Bis J, Bressler J, Chouraki V, Giddaluru S, Hofer E, Ibrahim-Verbaas C, Kirin M, Lahti J, van der Lee S, Le Hellard S, Liu T, Marioni R, Oldmeadow C, Postmus I, Smith A, Smith J, Thalamuthu A, Thomson R, Vitart V, Wang J, Yu L, Zgaga L, Zhao W, Boxall R, Harris S, Hill W, Liewald D, Luciano M, Adams H, Ames D, Amin N, Amouyel P, Assareh A, Au R, Becker J, Beiser A, Berr C, Bertram L, Boerwinkle E, Buckley B, Campbell H, Corley J, De Jager P, Dufouil C, Eriksson J, Espeseth T, Faul J, Ford I, Scotland G, Gottesman R, Griswold M, Gudnason V, Harris T, Heiss G, Hofman A, Holliday E, Huffman J, Kardia S, Kochan N, Knopman D, Kwok J, Lambert J, Lee T, Li G, Li S, Loitfelder M, Lopez O, Lundervold A, Lundqvist A, Mather K, Mirza S, Nyberg L, Oostra B, Palotie A, Papenberg G, Pattie A, Petrovic K, Polasek O, Psaty B, Redmond P, Reppermund S, Rotter J, Schmidt H, Schuur M, Schofield P, Scott R, Steen V, Stott D, van Swieten J, Taylor K, Trollor J, Trompet S, Uitterlinden A, Weinstein G, Widen E, Windham B, Jukema J, Wright A, Wright M, Yang Q, Amieva H, Attia J, Bennett D, Brodaty H, de Craen A, Hayward C, Ikram M, Lindenberger U, Nilsson L, Porteous D, Räikkönen K, Reinvang I, Rudan I, Sachdev P, Schmidt R, Schofield P, Srikanth V, Starr J, Turner S, Weir D, Wilson J, van Duijn C, Launer L, Fitzpatrick A, Seshadri S, Mosley T, Deary I. Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium (n=53 949). *Molecular Psychiatry*. 2015;20(2):183-192. https://doi.org/10.1038/mp.2014.188
7. Левин О.С., Батукаева Л.А., Смоленцева И.Г. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(6):85-91. [Levin OS, Batukaeva LA, Smolentseva IG Diagnosis and treatment of dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(6):85-91. (In Russ.)].
8. Guella I, Evans D, Szu-Tu C, Nosova E, Bortnick S, Goldman J, Dalrymple-Alford J, Geurtsen G, Litvan I, Ross O, Middleton L, Parkkinen L, Farrer M. α-synuclein genetic variability: A biomarker for dementia in Parkinson disease. *Annals of Neurology*. 2016;79(6):991-999. https://doi.org/10.1002/ana.24664
9. Farrer M, Kachergus J, Forno L, Lincoln S, Wang D, Hulihan M, Maraganore D, Gwinn-Hardy K, Wszolek Z, Dickson D, Langston J. Comparison of kindreds with parkinsonism and a-synuclein genomic multiplications. *Annals of Neurology*. 2004;55(2):174-179. https://doi.org/10.1002/ana.10846
10. Olgiati S, Thomas A, Quadri M, Breedveld G, Graafland J, Eussen H, Douben H, de Klein A, Onofrj M, Bonifati V. Early-onset parkinsonism caused by alpha-synuclein gene triplication: Clinical and genetic findings in a novel family. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2015;21(8):981-986. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.06.005
11. Somme J, Gomez-Esteban J, Molano A, Tijero B, Lezcano E, Zarranz J. Initial neuropsychological impairments in patients with the E46K mutation of the α-synuclein gene (PARK 1). *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;310(1-2):86-89. https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.047
12. Puschmann A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: Clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2013;19(4):407-415. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.01.020
13. Seidel K, Schöls L, Nuber S, Petrasch-Parwez E, Gierga K, Wszolek Z, Dickson D, Gai WP, Bornemann A, Riess O, Rami A, Den Dunnen WF, Deller T, Rüb U, Krüger R. First appraisal of brain pathology owing to A30P mutant alpha-synuclein. *Annals of Neurology*. 2010;67(5):684-689. https://doi.org/10.1002/ana.21966
14. Wider C, Skipper L, Solida A, Brown L, Farrer M, Dickson D, Wszolek ZK, Vingerhoets FJ. Autosomal dominant dopa-responsive parkinsonism in a multigenerational Swiss family. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2008;14(6):465-470. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.11.013
15. Lesage S, Condroyer C, Klebe S, Honoré A, Tison F, Brefel-Courbon C, Dürr A, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Identification of VPS35 mutations replicated in French families with Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(18):1449-1450. https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318253d5f2
16. Yang X, Xu Y. Mutations in the ATP13A2 Gene and Parkinsonism: A Preliminary Review. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-9. https://doi.org/10.1155/2014/371256
17. Park J, Blair N, Sue C. The role of ATP13A2 in Parkinson's disease: Clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Movement Disorders*. 2015;30(6):770-779. https://doi.org/10.1002/mds.26243
18. Konno T, Ross O, Puschmann A, Dickson D, Wszolek Z. Autosomal dominant Parkinson's disease caused by SNCA duplications. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016;22:1-6. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.007
19. Poulopoulos M, Levy O, Alcalay R. The neuropathology of genetic Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2012;27(7):831-842. https://doi.org/10.1002/mds.24962
20. Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, Mouroux V, Douay X, Lincoln S, Levecque C, Larvor L, Andrieux J, Hulihan M, Waucquier N, Defebvre L, Amouyel P, Farrer M, Destée A. α-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *The Lancet*. 2004;364(9440):1167-1169. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17103-1
21. Пчелина С.Н., Иванова О.Н., Емельянов А.К., Якимовский А.Ф., Клиническое течение LRRK2-ассоциированной болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(12): 56-62. [Pchelina SN, Ivanova ON, Emel'ianov AK, Iakimovskiĭ AF. Clinical features of LRRK2-associated Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(12):56-62. (In Russ.)].
22. Marras C, Schüle B, Munhoz RP, Rogaeva E, Langston JW, Kasten M, Meaney C, Klein C, Wadia PM, Lim SY, Chuang RS, Zadikof C, Steeves T, Prakash KM, de Bie RM, Adeli G, Thomsen T, Johansen KK, Teive HA, Asante A, Reginold W, Lang AE. Phenotype in parkinsonian and nonparkinsonian LRRK2 G2019S mutation carriers. *Neurology*. 2011;77(4):325-333. https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318227042d
23. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, Brice A, Aasly J, Zabetian CP, Goldwurm S, Ferreira JJ, Tolosa E, Kay DM, Klein C, Williams DR, Marras C, Lang AE, Wszolek ZK, Berciano J, Schapira AH, Lynch T, Bhatia KP, Gasser T, Lees AJ, Wood NW; International LRRK2 Consortium. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *The Lancet Neurology*. 2008;7(7):583-590. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70117-0
24. Srivatsal S, Cholerton B, Leverenz JB, Wszolek ZK, Uitti RJ, Dickson DW, Weintraub D, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM, Quinn JF, Chung KA, Peterson AL, Factor SA, Wood-Siverio C, Goldman JG, Stebbins GT, Bernard B, Ritz B, Rausch R, Espay AJ, Revilla FJ, Devoto J, Rosenthal LS, Dawson TM, Albert MS, Mata IF, Hu SC, Montine KS, Johnson C, Montine TJ, Edwards KL, Zhang J, Zabetian CP. Cognitive profile of LRRK2-related Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(5):728-733. https://doi.org/10.1002/mds.26161
25. van de Warrenburg BP, Lammens M, Lücking CB, Denèfle P, Wesseling P, Booij J, Praamstra P, Quinn N, Brice A, Horstink MW.Clinical and pathologic abnormalities in a family with parkinsonism and parkin gene mutations. *Neurology*. 2001;56(4):555-557. https://doi.org/10.1212/wnl.56.4.555
26. Steinlechner S, Stahlberg J, Völkel B, Djarmati A, Hagenah J, Hiller A, Hedrich K, König I, Klein C, Lencer R. Co-occurrence of affective and schizophrenia spectrum disorders with PINK1 mutations. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006;78(5):532-535. https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.105676
27. Neil J, Glew R, Peters S. Familial Psychosis and Diverse Neurologic Abnormalities in Adult-Onset Gaucher's Disease. *Archives of Neurology*. 1979;36(2):95-99. https://doi.org/10.1001/archneur.1979.00500380065007
28. Emelyanov A, Boukina T, Yakimovskii A, Usenko T, Drosdova A, Zakharchuk A, Andoskin P, Dubina M, Schwarzman A, Pchelina S. Glucocerebrosidase gene mutations are associated with Parkinson's disease in Russia. *Movement Disorders*. 2011;27(1):158-159. https://doi.org/10.1002/mds.23950
29. Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *The Lancet Neurology*. 2012;11(11):986-998. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70190-4

30. McNeill A, Duran R, Hughes D, Mehta A, Schapira A. A clinical and family history study of Parkinson's disease in heterozygous glucocerebrosidase mutation carriers. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012; 83(8):853-854. https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302402

31. McNeill A, Duran R, Proukakis C, Bras J, Hughes D, Mehta A, Hardy J, Wood NW, Schapira AH. Hyposmia and cognitive impairment in Gaucher disease patients and carriers. *Movement Disorders*. 2012;27(4):526-532. https://doi.org/10.1002/mds.24945

32. Alcalay RN, Mejia-Santana H, Tang MX, Rakitin B, Rosado L, Ross B, Verbitsky M, Kisselev S, Louis ED, Comella CL, Colcher A, Jennings D, Nance MA, Bressman S, Scott WK, Tanner C, Mickel SF, Andrews HF, Waters CH, Fahn S, Cote LJ, Frucht SJ, Ford B, Rezak M, Novak K, Friedman JH, Pfeiffer R, Marsh L, Hiner B, Siderowf A, Ottman R, Clark LN, Marder KS, Caccappolo E. Self-report of cognitive impairment and mini-mental state examination performance in PRKN, LRRK2, and GBA carriers with early onset Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2010;32(7):775-779. https://doi.org/10.1080/13803390903521018

33. Alcalay RN, Caccappolo E, Mejia-Santana H, Tang M-, Rosado L, Orbe Reilly M, Ruiz D, Ross B, Verbitsky M, Kisselev S, Louis E, Comella C, Colcher A, Jennings D, Nance M, Bressman S, Scott WK, Tanner C, Mickel S, Andrews H, Waters C, Fahn S, Cote L, Frucht S, Ford B, Rezak M, Novak K, Friedman JH, Pfeiffer R, Marsh L, Hiner B, Siderowf A, Payami H, Molho E, Factor S, Ottman R, Clark LN, Marder K. Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: The CORE-PD study. *Neurology*. 2012;78(18):1434-1440. https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318253d54b

34. Brockmann K, Srulijes K, Hauser AK, Schulte C, Csoti I, Gasser T, Berg D. GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics. *Neurology*. 2011;77(3):276-280. https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318225ab77

35. Setó-Salvia N, Pagonabarraga J, Houlden H, Pascual-Sedano B, Dols-Icardo O, Tucci A, Paisán-Ruiz C, Campolongo A, Antón-Aguirre S, Martín I, Muñoz L, Bufill E, Vilageliu L, Grinberg D, Cozar M, Blesa R, Lleó A, Hardy J, Kulisevsky J, Clarimón J. Glucocerebrosidase mutations confer a greater risk of dementia during Parkinson's disease course. *Movement Disorders*. 2011;27(3):393-399. https://doi.org/10.1002/mds.24045

36. Chahine LM, Qiang J, Ashbridge E, Minger J, Yearout D, Horn S, Colcher A, Hurtig HI, Lee VM, Van Deerlin VM, Leverenz JB, Siderowf AD, Trojanowski JQ, Zabetian CP, Chen-Plotkin A. Clinical and Biochemical Differences in Patients Having Parkinson Disease With vs Without GBA Mutations. *JAMA Neurology*. 2013;70(7):852. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1274

37. Li Y, Sekine T, Funayama M, Li L, Yoshino H, Nishioka K, Tomiyama H, Hattori N. Clinicogenetic study of GBA mutations in patients with familial Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2014;35(4):935.e3-935.e8. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.019

38. Cilia R, Tunesi S, Marotta G, Cereda E, Siri C, Tesei S, Zecchinelli AL, Canesi M, Mariani CB, Meucci N, Sacilotto G, Zini M, Barichella M, Magnani C, Duga S, Asselta R, Soldà G, Seresini A, Seia M, Pezzoli G, Goldwurm S. Survival and dementia in GBA-associated Parkinson's disease: The mutation matters. *Annals of Neurology*. 2016;80(5):662-673. https://doi.org/10.1002/ana.24777

39. Kumar KR, Ramirez A, Göbel A, Kresojević N, Svetel M, Lohmann K, M Sue C, Rolfs A, Mazzulli JR, Alcalay RN, Krainc D, Klein C, Kostic V, Grünewald A. Glucocerebrosidase mutations in a Serbian Parkinson's disease population. *European Journal of Neurology*. 2012;20(2):402-405. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03817.x

40. Wang C, Cai Y, Gu Z, Ma J, Zheng Z, Tang BS, Xu Y, Zhou Y, Feng T, Wang T, Chen SD, Chan P; Chinese Parkinson Study Group. Clinical profiles of Parkinson's disease associated with common leucine-rich repeat kinase 2 and glucocerebrosidase genetic variants in Chinese individuals. *Neurobiology of Aging*. 2014;35(3):725.e1-725.e6. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.012

41. Malec-Litwinowicz M, Rudzińska M, Szubiga M, Michalski M, Tomaszewski T, Szczudlik A. Cognitive impairment in carriers of glucocerebrosidase gene mutation in Parkinson disease patients. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2014;48(4):258-261. https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2014.07.005

42. Goker-Alpan O, Lopez G, Vithayathil J, Davis J, Hallett M, Sidransky E. The Spectrum of Parkinsonian Manifestations Associated With Glucocerebrosidase Mutations. *Archives of Neurology*. 2008;65(10). https://doi.org/10.1001/archneur.65.10.1353

43. Brockmann K, Srulijes K, Pflederer S, Hauser AK, Schulte C, Maetzler W, Gasser T, Berg D. GBA-associated Parkinson's disease: Reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study. *Movement Disorders*. 2014;30(3):407-411. https://doi.org/10.1002/mds.26071

44. Oeda T, Umemura A, Mori Y, Tomita S, Kohsaka M, Park K, Inoue K, Fujimura H, Hasegawa H, Sugiyama H, Sawada H. Impact of glucocerebrosidase mutations on motor and nonmotor complications in Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2015;36(12):3306-3313. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.027

45. Mata IF, Leverenz JB, Weintraub D, Trojanowski JQ, Chen-Plotkin A, Van Deerlin VM, Ritz B, Rausch R, Factor SA, Wood-Siverio C, Quinn JF, Chung KA, Peterson-Hiller AL, Goldman JG, Stebbins GT, Bernard B, Espay AJ, Revilla FJ, Devoto J, Rosenthal LS, Dawson TM, Albert MS, Tsuang D, Huston H, Yearout D, Hu SC, Cholerton BA, Montine TJ, Edwards KL, Zabetian CP. GBA Variants are associated with a distinct pattern of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;31(1):95-102. https://doi.org/10.1002/mds.26359

46. Davis MY, Johnson CO, Leverenz JB, Weintraub D, Trojanowski JQ, Chen-Plotkin A, Van Deerlin VM, Quinn JF, Chung KA, Peterson-Hiller AL, Rosenthal LS, Dawson TM, Albert MS, Goldman JG, Stebbins GT, Bernard B, Wszolek ZK, Ross OA, Dickson DW, Eidelberg D, Mattis PJ, Niethammer M, Yearout D, Hu SC, Cholerton BA, Smith M, Mata IF, Montine TJ, Edwards KL, Zabetian CP. Association of GBA Mutations and the E326K Polymorphism With Motor and Cognitive Progression in Parkinson Disease. *JAMA Neurology*. 2016;73(10):1217. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.2245

47. Winder-Rhodes SE, Evans JR, Ban M, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T, Duran R, Mencacci NE, Sawcer SJ, Barker RA. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort. *Brain*. 2013;136(2):392-399. https://doi.org/10.1093/brain/aws318

48. Beavan M, McNeill A, Proukakis C, Hughes D, Mehta A, Schapira A. Evolution of Prodromal Clinical Markers of Parkinson Disease in a GBA Mutation—Positive Cohort. *JAMA Neurology*. 2015;72(2):201. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2950

49. Zokaei N, McNeill A, Proukakis C, Beavan M, Jarman P, Korlipara P, Hughes D, Mehta A, Hu MT, Schapira AH, Husain M. Visual short-term memory deficits associated with GBA mutation and Parkinson's disease. *Brain*. 2014;137(8):2303-2311. https://doi.org/10.1093/brain/awu143

50. Сенкевич К.А., Милюхина И.В., Белецкая М.В., Грачева Е.В , Кудреватых А.В., Николаев М.А., Емельянов А.К., Копытова А.Э., Тимофеева А.А., Якимовский А.Ф., Пчелина С.Н. Клинические особенности болезни Паркинсона у пациентов с мутациями и полиморфными вариантами гена GBA. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):81-86. [Senkevich KA, Miliukhina IV, Beletskaia MV, Gracheva EV, Kudrevatykh AV, Nikolaev MA, Emelyanov AK, Kopytova AE, Timofeeva AA, Yakimovskiy AF, Pchelina SN. The clinical features of Parkinson's disease in patients with mutations and polymorphic variants of GBA gene. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova* 2017;117(10):81-86. (In Russ.)].

51. Creese B, Bell E, Johar I, Francis P, Ballard C, Aarsland D. Glucocerebrosidase mutations and neuropsychiatric phenotypes in Parkinson's disease and Lewy body dementias: Review and meta-analyses. *American Journal of Medical Genetics* Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2018;177(2):232-241. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32549

52. Myers A. The H1c haplotype at the MAPT locus is associated with Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*. 2005;14(16):2399-2404. https://doi.org/10.1093/hmg/ddi241

53. Pittman A. Untangling the tau gene association with neurodegenerative disorders. *Human Molecular Genetics*. 2006;15(Review Issue 2):188-195. https://doi.org/10.1093/hmg/ddl190

54. Das G, Misra A, Das S, Ray K, Ray J. Microtubule-associated protein tau (MAPT) influences the risk of Parkinson's disease among Indians. *Neuroscience Letters*. 2009;460(1):16-20. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.05.031

55. Emelyanov A, Andoskin P, Yakimovskii A, Usenko T, Nuzhnyi E, Nikolaev M, Pchelina S. SNCA, LRRK2, MAPT polymorphisms and Parkinson's disease in Russia. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2013;19(11):1064-1065. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.06.003

56. Skipper L, Wilkes K, Toft M, Baker M, Lincoln S, Hulihan M, Ross OA, Hutton M, Aasly J, Farrer M. Linkage Disequilibrium and Association of MAPT H1 in Parkinson Disease. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;75(4):669-677. https://doi.org/10.1086/424492

57. Giasson B. Initiation and Synergistic Fibrillization of Tau and Alpha-Synuclein. *Science*. 2003;300(5619):636-640. https://doi.org/10.1126/science.1082324

58. Goris A, Williams-Gray CH, Clark GR, Foltynie T, Lewis SJ, Brown J, Ban M, Spillantini MG, Compston A, Burn DJ, Chinnery PF, Barker RA, Sawcer SJ. Tau and α-synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 2007;62(2):145-153. https://doi.org/10.1002/ana.21192
59. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, Brayne C, Kolachana BS, Weinberger DR, Sawcer SJ, Barker RA. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009;132(11):2958-2969. https://doi.org/10.1093/brain/awp245
60. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, Barker RA. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84(11):1258-1264. https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305277
61. Setó-Salvia N, Clarimón J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Combarros O, Mateo JI, Regaña D, Martínez-Corral M, Marquié M, Alcolea D, Suárez-Calvet M, Molina-Porcel L, Dols O, Gómez-Isla T, Blesa R, Lleó A, Kulisevsky J. Dementia Risk in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*. 2011;68(3). https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.17
62. Mata IF, Leverenz JB, Weintraub D, Trojanowski JQ, Hurtig HI, Van Deerlin VM, Ritz B, Rausch R, Rhodes SL, Factor SA, Wood-Siverio C, Quinn JF, Chung KA, Peterson AL, Espay AJ, Revilla FJ, Devoto J, Hu SC, Cholerton BA, Wan JY, Montine TJ, Edwards KL, Zabetian CP. APOE, MAPT, and SNCA Genes and Cognitive Performance in Parkinson Disease. *JAMA Neurology*. 2014;71(11):1405. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1455
63. Morley JF, Xie SX, Hurtig HI, Stern MB, Colcher A, Horn S, Dahodwala N, Duda JE, Weintraub D, Chen-Plotkin AS, Van Deerlin V, Falcone D, Siderowf A. Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2012;27(4):512-518. https://doi.org/10.1002/mds.24946
64. Paul KC, Rausch R, Creek MM, Sinsheimer JS, Bronstein JM, Bordelon Y, Ritz B. APOE, MAPT, and COMT and Parkinson's Disease Susceptibility and Cognitive Symptom Progression. *Journal of Parkinson's Disease*. 2016;6(2):349-359. https://doi.org/10.3233/jpd-150762
65. Winder-Rhodes SE, Hampshire A, Rowe JB, Peelle JE, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. Association between MAPT haplotype and memory function in patients with Parkinson's disease and healthy aging individuals. *Neurobiology of Aging*. 2015;36(3):1519-1528. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.006
66. Nombela C, Rowe JB, Winder-Rhodes SE, Hampshire A, Owen AM, Breen DP, Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, Firbank MJ, Chinnery PF, Robbins TW, O'Brien JT, Brooks DJ, Burn DJ; ICICLE-PD study group, Barker RA. Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain*. 2014;137(10):2743-2758. https://doi.org/10.1093/brain/awu201
67. Ziegler E, Foret A, Mascetti L, Muto V, Le Bourdiec-Shaffii A, Stender J, Balteau E, Dideberg V, Bours V, Maquet P, Phillips C. Altered White Matter Architecture in BDNF Met Carriers. *PLoS ONE*. 2013;8(7):69290. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069290
68. Baydyuk M, Xu B. BDNF signaling and survival of striatal neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2014;8:254. https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00254
69. Gottmann K, Mittmann T, Lessmann V. BDNF signaling in the formation, maturation and plasticity of glutamatergic and GABAergic synapses. *Experimental Brain Research*. 2009;199(3-4):203-234. https://doi.org/10.1007/s00221-009-1994-z
70. Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H, Suzuki T. A Large, Cross-Sectional Observational Study of Serum BDNF, Cognitive Function, and Mild Cognitive Impairment in the Elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014;6:69. https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00069
71. Gunstad J, Benitez A, Smith J, Glickman E, Spitznagel MB, Alexander T, Juvancic-Heltzel J, Murray L. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Associated With Cognitive Function in Healthy Older Adults. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2008;21(3):166-170. https://doi.org/10.1177/0891988708316860
72. Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Zabberoni S, Scalici F, Caltagirone C, Angelucci F. Brain-derived neurotrophic factor serum levels correlate with cognitive performance in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2015;9:253. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00253
73. Tonacci A, Borghini A, Mercuri A, Pioggia G, Andreassi M. Brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) polymorphism and olfactory ability in young adults. *Journal of Biomedical Science*. 2013;20(1):57. https://doi.org/10.1186/1423-0127-20-57
74. Mariani S, Ventriglia M, Simonelli I, Bucossi S, Siotto M, R RS. Meta-Analysis Study on the Role of Bone-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism in Parkinson's *Disease. Rejuvenation Research*. 2015;18(1):40-47. https://doi.org/10.1089/rej.2014.1612
75. Foltynie T, Lewis SG, Goldberg TE, Blackwell AD, Kolachana BS, Weinberger DR, Robbins TW, Barker RA. The BDNF Val66Met polymorphism has a gender specific influence on planning ability in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2005;252(7):833-838. https://doi.org/10.1007/s00415-005-0756-5
76. Guerini FR, Beghi E, Riboldazzi G, Zangaglia R, Pianezzola C, Bono G, Casali C, Di Lorenzo C, Agliardi C, Nappi G, Clerici M, Martignoni E. BDNF Val66Met polymorphism is associated with cognitive impairment in Italian patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2009;16(11):1240-1245. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02706.x
77. Altmann V, Schumacher-Schuh A, Rieck M, Callegari-Jacques S, Rieder C, Hutz M. Val66Met BDNF polymorphism is associated with Parkinson's disease cognitive impairment. *Neuroscience Letters*. 2016;615:88-91. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.01.030
78. Białecka M, Kurzawski M, Roszmann A, Robowski P, Sitek EJ, Honczarenko K, Mak M, Deptuła-Jarosz M, Gołąb-Janowska M, Droździk M, Sławek J. BDNF G196A (Val66Met) polymorphism associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*. 2014;561:86-90. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.12.051
79. Svetel M, Pekmezovic T, Markovic V, Novaković I, Dobričić V, Djuric G, Stefanova E, Kostić V. No Association between Brain-Derived Neurotrophic Factor G196A Polymorphism and Clinical Features of Parkinson's Disease. *European Neurology*. 2013;70(5-6):257-262. https://doi.org/10.1159/000352033
80. Gao L, Díaz-Corrales FJ, Carrillo F, Díaz-Martín J, Caceres-Redondo MT, Carballo M, Palomino A, López-Barneo J, Mir P. Brain-derived neurotrophic factor G196A polymorphism and clinical features in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2010;122(1):41-45. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01253.x
81. Wishart HA, Saykin AJ, McAllister TW, Rabin LA, McDonald BC, Flashman LA, Roth RM, Mamourian AC, Tsongalis GJ, Rhodes CH. Regional brain atrophy in cognitively intact adults with a single APOE 4 allele. *Neurology*. 2006;67(7):1221-1224. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000238079.00472.3a
82. Farrer L. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1997;278(16):1349-1356. https://doi.org/10.1001/jama.278.16.1349
83. Gallardo G, Schlüter O, Südhof T. A molecular pathway of neurodegeneration linking α-synuclein to ApoE and Aβ peptides. *Nature Neuroscience*. 2008;11(3):301-308. https://doi.org/10.1038/nn2058
84. ARAI H. Apolipoprotein E gene in Parkinson's disease with or without dementia. *The Lancet*. 1994;344(8926):889. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92862-2
85. Pankratz N, Byder L, Halter C, Rudolph A, Shults CW, Conneally PM, Foroud T, Nichols WC. Presence of an APOE4 allele results in significantly earlier onset of Parkinson's disease and a higher risk with dementia. *Movement Disorders*. 2006;21(1):45-49. https://doi.org/10.1002/mds.20663
86. Federoff M, Jimenez-Rolando B, Nalls M, Singleton A. A large study reveals no association between APOE and Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. 2012;46(2):389-392. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.02.002
87. Williams-Gray CH, Goris A, Saiki M, Foltynie T, Compston DA, Sawcer SJ, Barker RA. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*. 2009; 256(3):493-498. https://doi.org/10.1007/s00415-009-0119-8
88. Kurz M, Dekomien G, Nilsen O, Larsen J, Aarsland D, Alves G. APOE Alleles in Parkinson Disease and Their Relationship to Cognitive Decline: A Population-based, Longitudinal Study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2009;22(3):166-170. https://doi.org/10.1177/0891988709332945

89. Abdolmaleky H, Thiagalingam S, Wilcox M. Genetics and Epigenetics in Major Psychiatric Disorders. *American Journal of Pharmaco Genomics*. 2005;5(3):149-160. https://doi.org/10.2165/00129785-200505030-00002

90. Jiménez-Jiménez F, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez J. COMT gene and risk for Parkinson's disease. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2014;24(7):331-339. https://doi.org/10.1097/fpc.0000000000000056

91. Corvol JC, Bonnet C, Charbonnier-Beaupel F, Bonnet AM, Fiévet MH, Bellanger A, Roze E, Meliksetyan G, Ben Djebara M, Hartmann A, Lacomblez L, Vrignaud C, Zahr N, Agid Y, Costentin J, Hulot JS, Vidailhet M. The COMT Val158Met polymorphism affects the response to entacapone in Parkinson's disease: A randomized crossover clinical trial. *Annals of Neurology*. 2011;69(1):111-118. https://doi.org/10.1002/ana.22155

92. Malhotra A, Kestler L, Mazzanti C, Bates J, Goldberg T, Goldman D. A Functional Polymorphism in the COMT Gene and Performance on a Test of Prefrontal Cognition. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(4):652-654. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.4.652

93. Sheldrick AJ, Krug A, Markov V, Leube D, Michel TM, Zerres K, Eggermann T, Kircher T. Effect of COMT val158met genotype on cognition and personality. *European Psychiatry*. 2008;23(6):385-389. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.05.002

94. Tsai SJ, Yu YW, Chen TJ, Chen JY, Liou YJ, Chen MC, Hong CJ. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neuroscience Letters*. 2003;338(2):123-126. https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)01396-4

95. Foltynie T, Goldberg TE, Lewis SG, Blackwell AD, Kolachana BS, Weinberger DR, Robbins TW, Barker RA. Planning ability in Parkinson's disease is influenced by the COMT val158met polymorphism. *Movement Disorders*. 2004;19(8):885-891. https://doi.org/10.1002/mds.20118

96. Hoogland J, de Bie R, Williams-Gray C, Muslimović D, Schmand B, Post B. Catechol-O-methyltransferase val158met and cognitive function in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2010;25(15):2550-2554. https://doi.org/10.1002/mds.23319

97. Gegg M, Schapira A. Mitochondrial dysfunction associated with glucocerebrosidase deficiency. *Neurobiology of Disease*. 2016;90:43-50. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.09.006

98. Trampush JW, Yang ML, Yu J, Knowles E, Davies G, Liewald DC, Starr JM, Djurovic S, Melle I, Sundet K, Christoforou A, Reinvang I, DeRosse P, Lundervold AJ, Steen VM, Espeseth T, Räikkönen K, Widen E, Palotie A, Eriksson JG, Giegling I, Konte B, Roussos P, Giakoumaki S, Burdick KE, Payton A, Ollier W, Horan M, Chiba-Falek O, Attix DK, Need AC, Cirulli ET, Voineskos AN, Stefanis NC, Avramopoulos D, Hatzimanolis A, Arking DE, Smyrnis N, Bilder RM, Freimer NA, Cannon TD, London E, Poldrack RA, Sabb FW, Congdon E, Conley ED, Scult MA, Dickinson D, Straub RE, Donohoe G, Morris D, Corvin A, Gill M, Hariri AR, Weinberger DR, Pendleton N, Bitsios P, Rujescu D, Lahti J, Le Hellard S, Keller MC, Andreassen OA, Deary IJ, Glahn DC, Malhotra AK, Lencz T. GWAS meta-analysis reveals novel loci and genetic correlates for general cognitive function: a report from the COGENT consortium. *Molecular Psychiatry*. 2017;22(3):336-345. https://doi.org/10.1038/mp.2016.244