

УДК 616.858-056.7-092

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-105-113>

Средовые и генетические факторы риска болезни Паркинсона

Никитина М.А.¹, Алифирова В.М.¹, Брагина Е.Ю.², Бабушкина Н.П.², Гомбоева Д.Е.², Назаренко М.С.^{1,2}

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

РЕЗЮМЕ

Цель. Проанализировать факторы риска в группе пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и сопоставить их с литературными данными.

Материалы и методы. В исследование были включены 439 пациентов с БП и 354 индивида группы контроля, сопоставимых по полу и возрасту. На каждого индивидуума заполнена регистрационная карта, содержащая информацию о демографических, эпидемиологических, клинических и нейропсихологических данных. Тяжесть заболевания исследовалась по шкале MDS-UPDRS; стадия БП – согласно шкале Hoehn – Yahr. Когнитивные функции оценивались по MoCA-тесту и MMSE. Длину (CAG)_n-повтора в гене *HTT* определяли с помощью фрагментного анализа на платформе ABI Genetic Analyzer 3730. Анализ полученных результатов проводился с помощью GeneMapper Software v4.1 (Applied Biosystems, США).

Результаты. При сравнении пациентов с БП и контрольной выборки отношение шансов развития БП у индивидов с травмой головы составило 3,13 (95% CI: 2,27–4,34; $p = 4,94 \times 10^{-13}$), показав значимость этого фактора риска БП. Употребление кофе отличает группу пациентов с БП от группы контроля (OR = 0,41 (95% CI: 0,30–0,56); $p < 0,0001$), подтверждая его нейропротективное действие. Анализ вариабельности длины (CAG)_n-повторов в гене *HTT* показал, что пациенты, в генотипе которых присутствует аллель, содержащий 17 повторов в сочетании с любым другим аллелем, кроме аллеля, содержащего 18 повторов, обладает протективным эффектом (OR = 0,50 (95% CI: 0,27–0,92); $p = 0,025$). Все генотипы, содержащие аллель с 18 повторами, предрасполагают к БП (OR = 2,57 (95% CI: 1,66–4,28); $p = 0,007$). Предрасполагающий эффект аллеля, не связанный с экспансией CAG-повторов гена *HTT*, к БП выявлен впервые.

Заключение. Черепно-мозговая травма и аллель (CAG)₁₈-повторов гена *HTT* являются факторами риска для развития БП. Употребление кофе можно отнести к протективным факторам в отношении БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, факторы риска, кофе, черепно-мозговая травма, *HTT*

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при частичной грантовой поддержке научно-исследовательских проектов, выполняемых молодыми учеными («Роль генов репарации в патогенезе болезни Паркинсона, болезни Гентингтона и нормального (здорового) старения», 2021–2023 гг.). Работа выполнена при частичном финансировании Министерства науки и высшего образования (госзадание № 122020300041-7).

Соответствие принципам этики. Обследование, нейропсихологическое тестирование и забор венозной крови всех лиц проводились только после подписания информированного согласия. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 7813 от 27.05.2019).

✉ Никитина Мария Анатольевна, nikitina_ma@mail.ru

Для цитирования: Никитина М.А., Алифирова В.М., Брагина Е.Ю., Бабушкина Н.П., Гомбоева Д.Е., Назаренко М.С. Средовые и генетические факторы риска болезни Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):105–113. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-105-113>.

Environmental and genetic risk factors for Parkinson's disease

Nikitina M.A.¹, Alifirova V.M.¹, Bragina E.Yu.², Babushkina N.P.², Gomboeva D.E.², Nazarenko M.S.^{1,2}

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences

10, Ushaika Embankment, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To analyze risk factors in the group of patients with Parkinson's disease (PD) and compare them with the literature data.

Materials and methods. The study included 439 patients with PD and 354 controls, comparable by gender and age. For each individual, a registration card was filled in containing demographic, epidemiological, clinical, and neuropsychological data. The severity of the disease was studied according to the MDS-UPDRS scale; the stage of PD was determined according to the Hoehn and Yahr scale. Cognitive functions were assessed by the MoCA test and MMSE. The length of the (CAG)_n repeat region in the *HTT* gene was determined using fragment analysis on the ABI 3730 DNA analyzer. The obtained results were analyzed using GeneMapper Software v4.1 (Applied Biosystems, USA).

Results. When comparing patients with PD and the control group, the odds ratio (OR) for PD in individuals with traumatic brain injury was 3.13 (95% confidence interval (CI): 2.27–4.34; $p = 4.94 \times 10^{-13}$), which showed the significance of this risk factor for PD. Consumption of coffee in the anamnesis distinguished the group of PD patients from the control group (OR = 0.41 (95% CI: 0.30–0.56); $p < 0.0001$), confirming its neuroprotective effect. Analysis of the variability in the length of the (CAG)_n repeat regions in the *HTT* gene showed that patients whose genotype contained an allele with 17 repeats in combination with any allele other than an allele containing 18 repeats had a protective effect (OR = 0.50 (95% CI: 0.27–0.92); $p = 0.025$). All genotypes containing an allele with 18 repeats were predisposed to PD (OR = 2.57 (95% CI: 1.66–4.28); $p = 0.007$). The predisposing effect of the allele to PD, unrelated to the expansion of CAG repeats in the *HTT* gene, was revealed for the first time.

Conclusion. Traumatic brain injury and the allele with 18 CAG repeats in the *HTT* gene are risk factors for PD. Coffee consumption can be attributed to protective factors in relation to PD.

Keywords: Parkinson's disease, risk factors, coffee, traumatic brain injury, *HTT* gene

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was partially supported by the research grants for young scientists ("The role of repair genes in the pathogenesis of Parkinson's disease, Huntington's disease, and healthy ageing" 2021–2023). The study was partially supported by the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education No.122020300041-7.

Conformity with the principles of ethics. The patients gave an informed consent to examination, neuropsychological testing, and sampling of venous blood. The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 7813 of 27.05.2019).

For citation: Nikitina M.A., Alifirova V.M., Bragina E.Yu., Babushkina N.P., Gomboeva D.E., Nazarenko M.S. Environmental and genetic risk factors for Parkinson's disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(4):105–113. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-105-113>.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – это хроническое, прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, описанное Дж. Паркинсоном в его публикации 1817 г. «Эссе о дрожательном параличе» [1]. Патологическими маркерами БП являются дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции среднего мозга и появление телец Леви, представляющих собой цитоплазматические включения, содержащие нерастворимые агрегаты α -синуклеина [2]. Тем не менее патологический процесс не ограничивается черной субстанцией, а является более распространенным, затрагивая другие области мозга и вовлекая недофаминергические нейроны.

Болезнь Паркинсона имеет многофакторную этиологию, включающую средовую и генетическую компоненты. Так, образ жизни и факторы окружающей среды [3], а также многочисленные генетические варианты оказывают модифицирующее влияние как на предрасположенность к БП [4], так и на темп прогрессирования заболевания [5–7]. Такие факторы, как возраст, мужской пол [8], работа с пестицидами [9], травмы головы, депрессия, остеопороз, лечение бета-блокаторами или меланомы в анамнезе [10] связаны с повышенным риском БП, тогда как физическая активность [11], употребление кофе [12], длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, блокаторов кальциевых каналов и статинов связаны со снижением риска болезни [3]. В некоторых исследованиях отмечается более низкая частота встречаемости пациентов с БП среди лиц, злоупотребляющих алкоголем [11], и у курящих индивидов [13]. Последние две ассоциации спорные и могут быть связаны с особенностями формирования исследуемых групп.

Примерно в 5–10% случаев можно говорить о моногенных формах, к настоящему времени описано не менее 18 различных генов, мутации которых приводят к БП [14]. Основные патогенные варианты сосредоточены в генах, кодирующих альфа-синуклеин (SNCA), киназу с лейцин-богатыми повторами (LRRK2), глюкоцереброзидазу (GBA), паркин убиквитин-протеинлигазу E3 (PRKN) [15]. Однако у большинства пациентов с БП заболевание носит спорадический характер и мутации в этих генах отсутствуют [2, 16].

Более того, наиболее распространенные генетические мутации, связанные с БП, обладают неполной пенетрантностью, что указывает на наличие модифицирующих факторов. Так, исследование, сравнивающее уровень конкордантности у монозиготных и дизиготных близнецов, показало, что наследуе-

мость БП составляет всего 30%, и это свидетельствует о большой части риска развития БП, связанной с факторами окружающей среды и образа жизни [17]. Одним из возможных генов-модификаторов является ген *HTT*, экспансия (CAG) n -повторов (от 36 и выше) в котором приводит к болезни Гентингтона (БГ). Предполагается, что длина повторов является физиологическим модификатором соотношения АДФ/АТФ, что определяет наличие общей патологической компоненты в обоих заболеваниях (БГ и БП). Кроме того, в литературе описаны единичные случаи пациентов с атипичным течением БП: у пациентов с БП при выраженной клинической картине наблюдаются некоторые нейрофизиологические признаки, характерные для БГ. У данных пациентов в гене *HTT* были выявлены аллели промежуточной длины – (CAG) $_{27}$ и (CAG) $_{29}$, не связанные с патологической для БГ экспансией [18, 19]. Соответственно, в качестве еще одного фактора риска БП нами была рассмотрена длина (CAG) n -повторов в гене *HTT*.

Цель исследования – оценка роли средовых и молекулярно-генетических факторов в развитии БП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группа пациентов с БП была сформирована на кафедре неврологии СибГМУ, диагноз устанавливался в соответствии с Клиническими диагностическими критериями БП Общества двигательных расстройств [20]. Нами было обследовано и включено в исследование 439 пациентов с БП (179 мужчин и 260 женщин) и 354 индивида из группы контроля (143 мужчины и 211 женщин). Контрольная группа включала в себя здоровых людей без нейродегенеративной патологии. Обследуемые группы были сопоставимы по полу (1 : 1,45 и 1 : 1,47 соответственно) и возрасту ($66,3 \pm 7,3$ и $66,2 \pm 9,1$ лет, $p > 0,05$).

Все участники исследования проходили клиническое неврологическое обследование и нейропсихологическое тестирование. На каждого индивидуума была заполнена индивидуальная регистрационная карта (ИРК), содержащая информацию о демографических, эпидемиологических и клинических данных. Информация о факторах риска БП (травма головы, токсическое воздействие химических веществ, курение, употребление кофе) была получена со слов обследуемых лиц и их близких (в исследование не были включены индивидуумы с выраженными когнитивными нарушениями). Перечисленные факторы учитывали только в том случае, если они предшествовали симптомам БП.

Тяжесть заболевания была исследована с помощью единой шкалы оценки БП, MDS-UPDRS; уточнение стадии заболевания – с помощью шкалы Hoehn –

Yahr (1967) [21]. Нарушение когнитивных функций оценивалось по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA-тест) [22] и MMSE [23].

План и проведение исследования соответствуют принципам Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP) и Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 7813 от 27.05.2019).

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Длину (CAG)*n*-повтора в гене *HTT* определяли с помощью фрагментного анализа на платформе ABI Genetic Analyzer 3730 по методике, описанной ранее [24]. Анализ полученных результатов проводился с помощью программного обеспечения GeneMapper Software v4.1 (Applied Biosystems). Статистическая обработка была проведена с помощью программы Statistica 10. Расчет отношения шансов (OR) и 95%-го доверительного интервала (95% CI) выполнен с помощью онлайн-инструмента https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ассоциация черепно-мозговой травмы (ЧМТ) с БП. Согласно литературным данным, травма головы исследовалась как фактор риска ряда нейродегенеративных заболеваний [25]. Несколько исследований показали, что травма головы способна вызывать нейровоспаление, повреждая либо нейроны непосредственно [26, 27], либо оказывая неблагоприятное действие опосредованно через нарушение гематоэнцефалического барьера [28, 29].

Среди обследованных 439 пациентов с БП о положительном анамнезе по поводу травмы головы сообщили 208 (47,4%) индивидуумов (42 женщины и 166 мужчин), средний возраст которых составил $66,2 \pm 9,2$ лет, и только 79 (22,3 %) здоровых пациентов (18 женщин и 61 мужчина), средний возраст $65,5 \pm 8,8$ лет (рис. 1). При сравнении пациентов и контрольной выборки по частоте ЧМТ отношение шансов развития БП у индивидов с травмой головы составило 3,13 (95% CI: 2,27–4,34; $p = 4,94 \times 10^{-13}$). Таким образом, травма головы является значимым фактором развития БП. О травме головы с потерей сознания сообщили 63 (14,3%) пациента с БП и 17 (4,8%) индивидов из группы контроля соответственно. Вероятность развития БП возрастает у индивидов с более тяжелой ЧМТ (сопровождавшейся потерей сознания (ЧМТ + ПС)). Так, отношение шансов

развития патологии у лиц с ЧМТ + ПС по сравнению с индивидами без ЧМТ составило 4,41 (95% CI: 2,44–8,07; $p = 7,39 \times 10^{-8}$). При этом данный фактор преобладал у мужчин с акинетико-ригидной формой БП. Средний возраст дебюта заболевания существенно не отличался между пациентами с БП с положительным анамнезом черепно-мозговой травмы и пациентами с БП без такого анамнеза ($66,2 \pm 9,2$ лет против $67,8 \pm 11,8$ лет; $p = 0,82$).

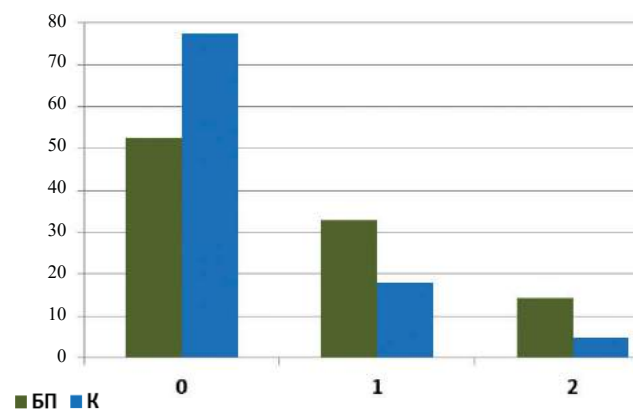


Рис. 1. Частоты черепно-мозговых травм в анамнезе у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольной группе (К), %: 0 – отсутствие ЧМТ; 1 – наличие ЧМТ, не сопровождавшейся потерей сознания; 2 – наличие ЧМТ, сопровождавшейся потерей сознания

Токсическое воздействие химических веществ. Согласно многочисленным исследованиям, охватывающим популяции по всему миру, воздействие пестицидов, работа на ферме или проживание в сельской местности также считаются факторами риска БП [16]. Профессиональные вредности, а также случайное воздействие вследствие проживания вблизи полей, обработанных такими пестицидами, как паракват, ротенон, 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота и некоторые дитиокарбаматы и органохлорины, связаны с повышенным риском развития БП [30]. Генетически обусловленные нарушения у лиц, контактирующих с химическими токсинами, могут оказать влияние, увеличивая риск развития проявлений данного нейродегенеративного заболевания [31]. И наоборот, соблюдение правил гигиены и здоровая диета могут защитить от неблагоприятных последствий воздействия окружающей среды, нивелировать влияние пестицидов [32, 33].

Среди обследованных нами 26,4% (116 пациентов) отмечали наличие в анамнезе токсического воздействия химических веществ продолжительностью более 5 лет: бензин и нефтепродукты 8,7% (38), краски и органические растворители 8,0% (35), ядохимикаты и удобрения 4,3% (19), металлы и радиация 3,6% (16); 8 (1,8%) пациентов с БП работали сварщи-

ками (стаж 10 ± 6 лет). Однако при сравнении групп пациентов и контроля с учетом наличия токсического воздействия в анамнезе значимых различий не обнаружено ($OR = 0,79$ (95% CI: 0,58–1,08); $p = 0,1409$).

Факторы образа жизни. Ряд факторов образа жизни связывают со снижением риска развития БП. Так, наиболее прочная связь была обнаружена между снижением риска развития БП у курящих сигареты лиц и других потребителей табака. Предполагается, что никотин играет центральную роль в этой ассоциации, хотя недавно завершённое клиническое исследование не выявило модифицирующего эффекта никотинового пластыря у пациентов с БП на проявления и прогрессирование этого заболевания [34, 35].

В настоящем исследовании около 42% ($n = 184$) пациентов с БП никогда не курили, 53% ($n = 233$) курили в анамнезе и 5% ($n = 22$) продолжают курить в настоящее время. В группе контроля соответствующие показатели – 50,3% ($n = 178$), 43,5% ($n = 154$) и 6,2% ($n = 22$). Статистически значимых отличий при сравнении групп курящих и некурящих индивидов не обнаружено ($p = 0,6594$).

В 2007 г. Dr. Xiang Gao было опубликовано первое большое проспективное исследование длительностью 16 лет о влиянии диеты и пищевых привычек на риск развития БП [36]. Так, было обнаружено, что употребление кофе и кофеина связано с более низким риском развития БП. Эффект наиболее выражен у мужчин и является дозозависимым и, возможно, зависит дополнительно от генетических факторов. Аналогично в некоторых исследованиях показано снижение риска БП у лиц, пьющих крепко заваренный чай [37, 38].

Среди обследованных нами пациентов с БП только 20,5 % ($n = 90$) употребляют кофе и около 38,7% ($n = 137$) – среди контрольной группы сравнения ($OR = 0,41$ (95% CI: 0,30–0,56); $p < 0,0001$). При этом в анамнезе около 16% пациентов с БП регулярно ежедневно употребляли кофе на протяжении более чем 10 лет. Эти результаты согласуются с данными, полученными в исследовании Xiang Gao и соавт. [36].

Употребление алкоголя в обследованных нами группах было оценено на момент обследования и в анамнезе с учетом частоты потребления кружек пива, бокалов вина, крепленого вина, сладкого ликера или крепкого алкоголя в пересчете на граммы в сутки (г/сут) на основе стандартного объема емкости для конкретного напитка. Деление по группам было следующим образом: $<0,1$ г/сут (неупотреблявшие, I), 0,1–4,9 г/сут (II), 5,0–14,9 г/сут (III), 15,0–29,9 г/сут (IV), 30,0–59,9 г/сут (V) и ≥ 60 г/сут (VI). Среди лиц с БП были установлены следующие показатели в анамнезе: 15% (I), 18% (II), 34% (III), 20% (IV),

10% (V) и $\geq 3\%$ (VI). В контрольной группе: 13% (I), 19% (II), 35% (III), 20% (IV), 10% (V) и $\geq 3\%$ (VI) ($p > 0,05$). При этом среднее значение употребляемого алкоголя между группами не отличалось: $3,01 \pm 1,29$ и $3,02 \pm 1,26$ ($p = 0,9501$).

Длина (CAG) n -повторов гена HTT. Несмотря на неопровержимые доказательства патофизиологической роли митохондрий при БП и их ключевой роли в различных клеточных путях, выделение митохондриальной дисфункции как причинного или последовательного фактора и идентификация исходных событий, ведущих к нейродегенерации, остается сложной задачей [39].

Ранее нами были показаны ассоциации с БП генов *NBN*, *ATM*, *MLH1*, недостаточность белковых продуктов которых также может приводить к развитию дисфункции митохондрий. К развитию БП предрасполагают частые аллели и генотипы несинонимичных замен rs1801516 в гене *ATM* и rs1799977 в гене *MLH1*, при этом гетерозиготы обладают протективным эффектом. Рисковым эффектом обладают также редкий аллель и генотип промоторной замены в гене *NBN* (rs1805800) [40].

В настоящем исследовании нами была проанализирована длина (CAG) n -повторов у больных с БП и в группе контроля. В группе пациентов БП и контрольной выборке выявлено сопоставимое количество аллелей (16 и 17 у пациентов и в контроле соответственно) сопоставимого диапазона длин (12–32 повтора у пациентов и 12–30 – в контрольной выборке) (рис. 2). Аллели промежуточной длины (CAG) $_{26-35}$ выявлены в обеих группах в гетерозиготном состоянии с аллелями нормальной длины: (CAG) $_{16-19}$ у пациентов с БП и (CAG) $_{15-24}$ в группе контроля. Частота индивидов с промежуточными аллелями в группе пациентов составила 2,38%, в контроле – 5,85%.

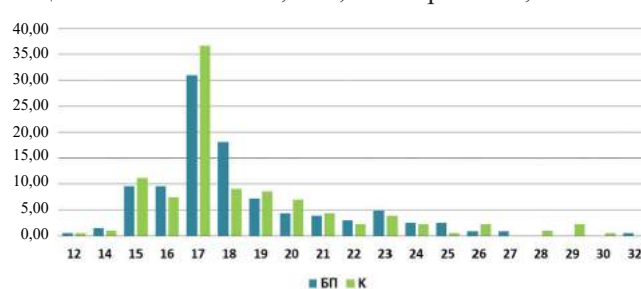


Рис. 2. Частоты аллелей (CAG) n -повторов в гене *HTT* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольной выборке, %

Распределение аллелей в обеих исследованных группах сходно, около 80% аллелей имеют длину 15–20 повторов (рис. 3); в обеих группах наиболее частым является вариант (CAG) $_{17}$ (30,95 и 36,70% у больных и в контроле соответственно). Тем не менее

аллель (CAG)₁₈ в группе пациентов с БП встречается статистически значимо чаще, чем в контроле (OR = 2,22 (95% CI: 1,66–4,28), $\chi^2 = 6,09$; $p = 0,014$). Таким образом, выявлен рисковый аллель (18 повторов), аллель с 17 повторами встречается в группе контроле чаще на 5,75%, однако эти различия статистически не значимы ($p = 0,269$).

Поскольку в каждой из выборок наблюдалось большое количество генотипов (по 38 в каждой выборке), для дальнейшего анализа генотипы были сгруппированы. В группу «18/all» были включены все генотипы, один из аллелей которых содержал 18 повторов, вторым аллелем при этом мог быть любой, кроме содержащего 17 повторов. Генотип, представленный сочетанием аллелей с 17 и 18 повторами, рассматривался отдельно. В группу «17/all» были включены все генотипы, один из аллелей которых содержал 17 повторов, вторым аллелем при этом мог быть любой, кроме содержащего 18 повторов. Все остальные генотипы были включены в группу «all/all». Генотип «17/all» является протективным (OR = 0,50 (95% CI: 0,27–0,92), $\chi^2 = 5,05$; $p = 0,025$). В то же время генотипы, содержащие 18 аллелей, преобладают у больных БП: «18/all» встречается чаще в 2,98 раз, а «17/18» – в 1,47 раз чаще, чем в контроле. Поэтому далее их рассматривали вместе, частота генотипа, содержащего 18 аллелей в сочетании с любым другим (включая аллель с 17 повторами), у пациентов составила 36,19%, в группе контроля – 18,09%; для этих генотипов значение OR составило 2,57 (95% CI: 1,66–4,28; $\chi^2 = 7,25$; $p = 0,007$).

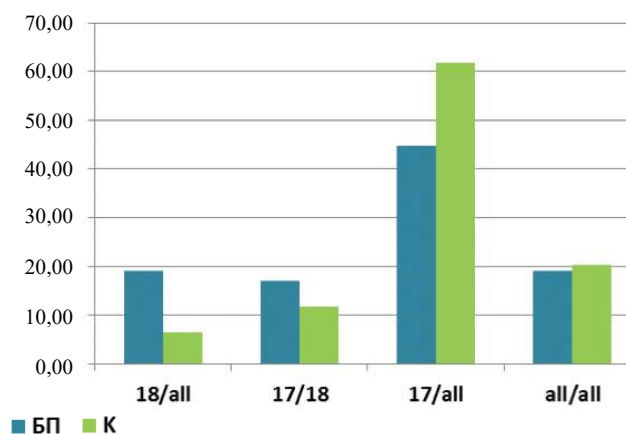


Рис. 3. Частоты генотипов по (CAG)*n*-повтору в гене *HTT* у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольной выборке, %

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что генотип, содержащий аллель с 17 CAG-повторами, обладает протективным эффектом в сочетании с любым другим аллелем, кроме содержащего 18 повторов. В свою очередь, все генотипы,

содержащие аллель с 18 повторами, предрасполагают к БП. Предрасполагающий эффект аллеля нормальной длины гена *HTT* к БП в настоящем исследовании выявлен впервые. Сложно сказать, каким образом данная ассоциация может быть реализована в патологический фенотип, поскольку в доступной литературе отсутствуют данные о вовлеченности в развитие патологии аллелей нормальной длины. Не исключено, что выявленные ассоциации могут быть объяснены вовлеченностью полиглутаминового тракта в гене гентингина в регуляцию энергетической функции митохондрий, поскольку зависимость соотношения АДФ/АТФ, показанная I.S. Seong и соавт. (2005), предполагает участие в этом феномене не только патологических, но и нормальных аллелей [41]. Соответственно, изменение энергетической функции митохондрий, возможно, будет вносить вклад в фенотипические проявления БП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование пациентов с БП предоставляет доказательства того, что образ жизни является модифицируемым фактором и его изменение может улучшить показатели качества жизни, связанные со здоровьем.

Употребление в анамнезе кофе статистически значимо отличает группу пациентов с БП от группы контроля. Полученные данные предполагают возможный нейропротективный потенциал кофеина, способствующий поддержанию когнитивного и физического функционирования, улучшая качество жизни больных. Кофеин известен как психоактивный стимулятор и антиоксидант, способствующий повышению внимания. Показано, что кофеин способен защищать от окисления липопротеины низкой плотности и уменьшать окислительное повреждение ДНК. Являясь антагонистом аденозиновых рецепторов A2A и обладая нейропротективным действием, кофеин уменьшает потерю дофамина [42]. Так, в животных моделях БП лечение с использованием кофеина способствовало уменьшению окислительного стресса, восстановлению уровня дофамина в среднем мозге и полосатом теле, что, в свою очередь, предотвращало снижение двигательной активности и мышечной силы и нормализовало уровень норадреналина [43].

Травма головы широко исследовалась как фактор риска многих нейродегенеративных заболеваний [44]. Несколько исследований показали, что травма головы сопровождается нейровоспалением, либо непосредственным повреждением нейронов [45–47], либо опосредованно через нарушение гематоэнцефалического барьера [48]. Кроме того, было обнару-

жено, что высокие уровни α -синуклеина повышены в спинномозговой жидкости лиц, перенесших тяжелую ЧМТ [49]. Литературные данные предполагают возможную связь между травмой головы и БП, что было показано в нашем исследовании.

Преимуществами данного исследования являются проведение личных интервью с пациентами, зарегистрированные клинические данные и данные об окружающей среде, а также полное неврологическое обследование наряду с размером выборки пациентов. Однако при интерпретации результатов следует учитывать несколько ограничений. Так, из-за ретроспективного дизайна следует принимать во внимание возможную роль систематической ошибки припоминания: анамнез ЧМТ был установлен при опросе индивидуумов, и пациенты с БП могут быть более склонны вспоминать элементы, которые могли бы оправдать их состояние. Несмотря на это, ранее проведенное исследование показало высокую согласованность между оценкой своего анамнеза и документально подтвержденной ЧМТ в медицинской карте [50].

Таким образом, БП представляет собой сложное заболевание, в развитие которого вносят свой вклад как экологические, так и молекулярно-генетические факторы, требующие дальнейшего более глубокого изучения. Снижение бремени БП может быть достигнуто с помощью двусторонней стратегии: реализация мероприятий по коррекции модифицируемых факторов риска, таких как поведенческие факторы или факторы окружающей среды, и разработка лекарств, направленных на коррекцию функционирования белковых продуктов генов, связанных с БП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Obeso J.A., Stamelou M., Goetz C.G., Poewe W., Lang A.E., Weintraub D. et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov. Disord.* 2017;32(9):1264–1310. DOI: 10.1002/mds.27115.
2. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., Halliday G.M., Brundin P., Volkmann J. et al. Parkinson disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017;3:17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13.
3. Ascherio A., Schwarzschild M.A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(12):1257–1272. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7.
4. Dong X., Liao Z., Gritsch D., Hadzhiev Y., Bai Y., Locascio J.J. et al. Enhancers active in dopamine neurons are a primary link between genetic variation and neuropsychiatric disease. *Nat. Neurosci.* 2018;21(10):1482–1492. DOI: 10.1038/s41593-018-0223-0.
5. Liu G., Boot B., Locascio J.J., Jansen I.E., Winder-Rhodes S., Eberly S. et al. Specifically neuropathic Gaucher's mutations accelerate cognitive decline in Parkinson's. *Ann. Neurol.* 2016;80(5):674–685. DOI: 10.1002/ana.24781.
6. Domínguez-Baleón C., Ong J.S., Scherzer C.R., Rentería M.E., Dong X. Understanding the effect of smoking and drinking behavior on Parkinson's disease risk: a Mendelian randomization study. *Sci. Rep.* 2021;11(1):13980. DOI: 10.1038/s41598-021-93105-y.
7. Liu G., Locascio J.J., Corvol J.C., Boot B., Liao Z., Page K. et al. Prediction of cognition in Parkinson's disease with a clinical-genetic score: a longitudinal analysis of nine cohorts. *Lancet Neurol.* 2017 Aug.;16(8):620–629. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30122-9.
8. Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease. *Eur. J. Neurol.* 2020;27(1):27–42. DOI: 10.1111/ene.14108.
9. Wang A., Costello S., Cockburn M., Zhang X., Bronstein J., Ritz B. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur. J. Epidemiol.* 2011;26(7):547–555. DOI: 10.1007/s10654-011-9574-5.
10. Рыбкина В.Л., Азизова Т.В. Факторы риска развития болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2017;22(6):287–294. DOI: 10.18821/1560-9545-2017-22-6-287-294.
11. Bettiol S.S., Rose T.C., Hughes C.J., Smith L.A. Alcohol Consumption and Parkinson's Disease Risk: A Review of Recent Findings. *J. Parkinsons Dis.* 2015;5(3):425–442. DOI: 10.3233/JPD-150533.
12. Costa J., Lunet N., Santos C., Santos J., Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Alzheimers Dis.* 2010;20(1):S221–238. DOI: 10.3233/JAD-2010-091525.
13. Gallo V., Vineis P., Cancellieri M., Chiodini P., Barker R.A., Brayne C. et al. Exploring causality of the association between smoking and Parkinson's disease. *Int. J. Epidemiol.* 2019;48(3):912–925. DOI: 10.1093/ije/dyy230.
14. Cherian A., Divya K.P. Genetics of Parkinson's disease. *Acta Neurol. Belg.* 2020;120(6):1297–1305. DOI: 10.1007/s13760-020-01473-5.
15. Cook L., Schulze J., Naito A., Alcalay R.N. The role of genetic testing for Parkinson's disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2021;21(4):17. DOI: 10.1007/s11910-021-01100-7.
16. Simon D.K., Tanner C.M., Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clin. Geriatr. Med.* 2020;36(1):1–12. DOI: 10.1016/j.cger.2019.08.002.
17. Goldman S.M., Marek K., Ottman R., Meng C., Comyns K., Chan P. et al. Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update. *Ann. Neurol.* 2019;85(4):600–605. DOI: 10.1002/ana.25441.
18. Jot S. Parkinsonism with a Hint of Huntington's from 29 CAG repeats in HTT. *Brain Sci.* 2019;9(10):245. DOI: 10.3390/brainsci9100245.
19. Никитина М.А., Брагина Е.Ю., Гомбоева Д.Е., Назаренко М.С., Жукова Н.Г., Нуржанова К.Ф. и др. Атипичное течение болезни Паркинсона с клиническими проявлениями болезни Гентингтона у пациентки с аллелем 27 CAG-повторов в гене HTT. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020;19(4):235–240. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-235-240.

20. Postuma R.B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., Oertel W. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015;30(12):1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424.
21. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427–442. DOI: 10.1212/wnl.17.5.427.
22. Freud T., Vostrikov A., Dwolatzky T., Punchik B., Press Y. Validation of the Russian version of the MoCA test as a cognitive screening instrument in cognitively asymptomatic older individuals and those with mild cognitive impairment. *Front. Med. (Lausanne).* 2020;7:447. DOI: 10.3389/fmed.2020.00447.
23. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12(3):189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
24. Bastepe M., Xin W. Huntington disease: molecular diagnostics approach. *Curr. Protoc. Hum. Genet.* 2015;87:9.26.1–9.26.23. DOI: 10.1002/0471142905.hg0926s87.
25. Crane P.K., Gibbons L.E., Dams-O'Connor K., Trittschuh E., Leverenz J.B., Keene C.D. et al. Association of traumatic brain injury with late-life neurodegenerative conditions and neuropathologic findings. *JAMA Neurol.* 2016;73(9):1062–1069. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.1948.
26. Ramlackhansingh A.F., Brooks D.J., Greenwood R.J., Bose S.K., Turkheimer F.E., Kinnunen K.M. et al. Inflammation after trauma: microglial activation and traumatic brain injury. *Ann. Neurol.* 2011;70(3):374–383. DOI: 10.1002/ana.22455.
27. Loane D.J., Kumar A., Stoica B.A., Cabatbat R., Faden A.I. Progressive neurodegeneration after experimental brain trauma: association with chronic microglial activation. *J. NeuroPathol. Exp. Neurol.* 2014;73(1):14–29. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000021.
28. Nicoletti A., Vasta R., Mostile G., Nicoletti G., Arabia G., Iliceto G. et al. Head trauma and Parkinson's disease: results from an Italian case-control study. *Neurol. Sci.* 2017;38(10):1835–1839. DOI: 10.1007/s10072-017-3076-5.
29. Stoll G., Jander S., Schroeter M. Detrimental and beneficial effects of injury-induced inflammation and cytokine expression in the nervous system. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2002;513:87–113. DOI: 10.1007/978-1-4615-0123-7_3.
30. Chia S.J., Tan E.K., Chao Y.X. Historical perspective: models of Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(7):2464. DOI: 10.3390/ijms21072464.
31. Carmona A., Zogzas C.E., Roudeau S., Porcaro F., Garrevoet J., Spiers K.M. et al. SLC30A10 mutation involved in Parkinsonism results in manganese accumulation within nanovesicles of the Golgi apparatus. *ACS Chem. Neurosci.* 2019;10(1):599–609. DOI: 10.1021/acschemneuro.8b00451.
32. Aloizou A.M., Siokas V., Sapouni E.M., Sita N., Liampas I., Brotis A.G. et al. Parkinson's disease and pesticides: Are microRNAs the missing link? *Sci. Total. Environ.* 2020;744:140591. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.140591.
33. Dardiotis E., Xiromerisiou G., Hadjichristodoulou C., Tsatsakis A.M., Wilks M.F., Hadjigeorgiou G.M. The interplay between environmental and genetic factors in Parkinson's disease susceptibility: the evidence for pesticides. *Toxicology.* 2013;307:17–23. DOI: 10.1016/j.tox.2012.12.016.
34. Breckenridge C.B., Berry C., Chang E.T., Sielken R.L. Jr., Mandel J.S. Association between Parkinson's disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(4):e0151841. DOI: 10.1371/journal.pone.0151841.
35. Martino R., Candundo H., Lieshout P.V., Shin S., Crispo J.A.G., Barakat-Haddad C. Onset and progression factors in Parkinson's disease: A systematic review. *Neurotoxicology.* 2017;61:132–141. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.04.003.
36. Gao X., Chen H., Fung T.T., Logroscino G., Schwarzschild M.A., Hu F.B. et al. Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86(5):1486–1494. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1486.
37. Delamarre A., Meissner W.G. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *Presse Med.* 2017;46(2-1):175–181. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.01.001.
38. Paul K.C., Chuang Y.H., Shih I.F., Keener A., Bordelon Y., Bronstein J.M. et al. The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality. *Mov. Disord.* 2019;34(1):58–66. DOI: 10.1002/mds.27577.
39. Prasuhn J., Davis R.L., Kumar K.R. Targeting mitochondrial impairment in Parkinson's disease: challenges and opportunities. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;8:615461. DOI: 10.3389/fcell.2020.615461.
40. Nikitina M., Babushkina N., Bragina E., Alifirova V., Gomboeva D., Koroleva E. et al. The role of repair genes in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2021;429:119480.
41. Seong I.S., Ivanova E., Lee J.M., Choo Y.S., Fossale E., Anderson M. et al. HD CAG repeat implicates a dominant property of huntingtin in mitochondrial energy metabolism. *Hum. Mol. Genet.* 2005;14(19):2871–2880. DOI: 10.1093/hmg/ddi319.
42. Chen J.F., Xu K., Petzer J.P., Staal R., Xu Y.H., Beilstein M. et al. Neuroprotection by caffeine and A(2A) adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 2001;21(10):RC143. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-10-j0001.2001.
43. Khadrawy Y.A., Salem A.M., El-Shamy K.A., Ahmed E.K., Fadl N.N., Hosny E.N. Neuroprotective and therapeutic effect of caffeine on the rat model of Parkinson's disease induced by rotenone. *J. Diet Suppl.* 2017;14(5):553–572. DOI: 10.1080/19390211.2016.1275916.
44. Crane P.K., Gibbons L.E., Dams-O'Connor K., Trittschuh E., Leverenz J.B., Keene C.D. et al. Association of traumatic brain injury with late-life neurodegenerative conditions and neuropathologic findings. *JAMA Neurol.* 2016;73(9):1062–1069. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.1948.
45. Ramlackhansingh A.F., Brooks D.J., Greenwood R.J., Bose S.K., Turkheimer F.E., Kinnunen K.M. et al. Inflammation after trauma: microglial activation and traumatic brain injury. *Ann. Neurol.* 2011;70(3):374–83. DOI: 10.1002/ana.22455.
46. Loane D.J., Kumar A., Stoica B.A., Cabatbat R., Faden A.I. Progressive neurodegeneration after experimental brain trauma:

- ma: association with chronic microglial activation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2014;73(1):14–29. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000021.
47. Schmidt O.I., Heyde C.E., Ertel W., Stahel P.F. Closed head injury-an inflammatory disease? *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2005;48(2):388–399. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2004.12.028.
48. Stoll G., Jander S., Schroeter M. Detrimental and beneficial effects of injury-induced inflammation and cytokine expression in the nervous system. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2002;513:87–113. DOI: 10.1007/978-1-4615-0123-7_3.
49. Mondello S., Buki A., Italiano D., Jeromin A. α -Synuclein in CSF of patients with severe traumatic brain injury. *Neurology.* 2013;80(18):1662–1668. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182904d43.
50. Goldman S.M., Tanner C.M., Oakes D., Bhudhikanok G.S., Gupta A., Langston J.W. Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Ann. Neurol.* 2006;60(1):65–72. DOI: 10.1002/ana.20882.

Вклад авторов

Никитина М.А. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Алифирова В.М. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи. Брагина Е.Ю. – анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Бабушкина Н.П. – анализ и интерпретация данных. Гомбоева Д.Е. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Назаренко М.С. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Никитина Мария Анатольевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск, nikitina_ma@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2614-207X>

Алифирова Валентина Михайловна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск, v_alifirova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

Брагина Елена Юрьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, elena.bragina@medgenetics.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1103-3073>

Бабушкина Надежда Петровна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, nad.babushkina@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6133-8986>

Гомбоева Дэнсэма Евгеньевна – ординатор, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, Gombo-D@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7882-2093>

Назаренко Мария Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ; профессор кафедры медицинской генетики, СибГМУ, г. Томск, maria.nazarenko@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0673-4094>

(✉) **Никитина Мария Анатольевна**, nikitina_ma@mail.ru

Поступила в редакцию 15.09.2022;
одобрена после рецензирования 30.09.2022;
принята к публикации 03.10.2022