

# Изучение вклада мутаций в генах *DRD3*, *HS1-BP3* и *LINGO1* в развитие и клиническую гетерогенность эссенциального тремора в Республике Саха (Якутия)

Т.Г. Говорова<sup>1</sup>, Т.Е. Попова<sup>1,2</sup>, А.А. Таппахов<sup>1,2</sup>, П.И. Голикова<sup>1</sup>, А.Л. Данилова<sup>1</sup>, У.Д. Антипина<sup>1</sup>, В.Н. Саморцева<sup>1</sup>, А.Ю. Петрова<sup>3</sup>, М.Е. Андреев<sup>1</sup>, Н.Н. Ляшева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия;

<sup>3</sup>ГБУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 2 — Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия;

<sup>4</sup>ГАОУ Республики Саха (Якутия) «Медицинский центр города Якутска», Якутск, Россия

**Введение.** В развитии эссенциального тремора (ЭТ) играют роль локусы *ETM1*, *ETM2* и *ETM3*. Установлено, что мутация в гене *LINGO1* является значимым фактором риска развития ЭТ.

**Цель исследования** — изучение вклада полиморфизма *Ser9Gly* гена *DRD3*, мутации *Ala265Gly* в гене *HS1-BP3* и полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* в развитии и клиническую гетерогенность ЭТ у населения Республики Саха (Якутия).

**Материал и методы.** Обследовали 39 пациентов с установленным диагнозом ЭТ и 48 пациентов с болезнью Паркинсона. Контрольную группу составили 78 здоровых лиц. Носительство полиморфизма и мутации генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

**Результаты.** Носительство генотипа *Ser/Gly* полиморфизма *Ser9Gly* гена *DRD3* и генотипа *A/A* полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* повышают шанс развития ЭТ в 2,35 ( $p = 0,02$ ) и 2,42 ( $p = 0,04$ ) раза соответственно. Кроме того, генотип *A/A* полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* увеличивает шансы развития клинического фенотипа ЭТ-плюс в 2,17 раза ( $p = 0,02$ ). Данные, подтверждающие роль мутации *Ala265Gly* гена *HS1-BP3* в развитии ЭТ, не получены.

**Ключевые слова:** эссенциальный тремор; болезнь Паркинсона; генетика; *LINGO1*; *DRD3*; *HS1-BP3*.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90007».

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

**Адрес для корреспонденции:** 677027, Якутск, ул. Кулаковского, д. 50. ФГАОУ ВО СВФУ им. М.К. Аммосова.  
E-mail: govorovatatyana@mail.ru. Говорова Т.Г.

**Для цитирования:** Говорова Т.Г., Попова Т.Е., Таппахов А.А., Голикова П.И., Данилова А.Л., Антипина У.Д., Саморцева В.Н., Петрова А.Ю., Андреев М.Е., Ляшева Н.Н. Изучение вклада мутаций в генах *DRD3*, *HS1-BP3* и *LINGO1* в развитие и клиническую гетерогенность эссенциального тремора в Республике Саха (Якутия). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 55–61.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.6

Поступила 22.07.2019 / Принята в печать 16.12.2019

## The impact of *DRD3*, *HS1-BP3* and *LINGO1* gene mutations on the development and clinical heterogeneity of essential tremor in the Sakha Republic (Yakutia)

Tatyana G. Govorova<sup>1</sup>, Tatyana E. Popova<sup>1,2</sup>, Alexey A. Tappakhov<sup>1,2</sup>, Polina I. Golikova<sup>1</sup>, Anastasya L. Danilova<sup>1</sup>, Ulyana D. Antipina<sup>1</sup>, Vera N. Samorseva<sup>1</sup>, Alena Yu. Petrova<sup>3</sup>, Michil E. Andreev<sup>1</sup>, Nadezhda N. Lyasheeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

<sup>2</sup>Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia;

<sup>3</sup>Republican Hospital No. 2 — Center for Emergency Medical Care, Yakutsk, Russia;

<sup>4</sup>Yakutsk Medical Center, Yakutsk, Russia

**Introduction.** The *ETM1*, *ETM2* and *ETM3* loci are linked with the development of essential tremor (ET). It has been established that a mutation in the *LINGO1* gene is a significant risk factor for ET development.

The aim of the study was to investigate the role of *Ser9Gly* polymorphism in the *DRD3* gene, the *Ala265Gly* mutation in the *HS1-BP3* gene and *rs9652490* polymorphism in the *LINGO1* gene in the development and clinical heterogeneity of ET in the Sakha Republic population (Yakutia).

**Materials and methods.** Thirty-nine patients with a confirmed diagnosis of ET and 48 patients with Parkinson disease were examined. The control group consisted of 87 healthy individuals. Polymorphism carrier status and gene mutations were identified using real-time polymerase chain reaction.

**Results.** The *Ser/Gly* genotype with *Ser9Gly* polymorphism in the *DRD3* gene and the *A/A* genotype with *rs9652490* polymorphism in the *LINGO1* gene increases the risk of developing ET by 2.35 ( $p = 0.02$ ) and 2.42 ( $p = 0.04$ ) times, respectively. Moreover, the *A/A* genotype of the *rs9652490* in the *LINGO1* gene increases the risk for ET-plus syndrome by 2.17 times ( $p = 0.02$ ). Our data didn't confirm the role of the *Ala265Gly* mutation in the *HS1-BP3* gene in development of the ET.

**Keywords:** essential tremor; Parkinson disease; genetics; *LINGO1*; *DRD3*; *HS1-BP3*.

**Acknowledgments.** The study was funded by Russian Foundation for Basic Research, project number 19-315-90007.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 677027, Russia, Yakutsk, Kulakovskogo str., 50. M.K. Ammosov North-Eastern Federal University.  
E-mail: govorovatatiana@mail.ru. Govorova T.G.

**For citation:** Govorova T.G., Popova T.E., Tappakhov A.A., Golikova P.I., Danilova A.L., Antipina U.D., Samorseva V.N., Petrova A.Y., Andreev M.E., Lyasheeva N.N. [The impact of *DRD3*, *HS1-BP3* and *LINGO1* gene mutations on the development and clinical heterogeneity of essential tremor in the Sakha Republic (Yakutia)]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 55–61. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.6

Received 22.07.2019 / Accepted 16.12.2019

## Введение

Эссенциальный тремор (ЭТ) считается наиболее распространенным заболеванием экстрапирамидной системы (в среднем 0,9% заболевших среди всех возрастных групп) [1]. В классическом варианте ЭТ проявляется прогрессирующим кинетико-постуральным тремором рук, который может вовлекать и другие части тела [2]. Не менее половины случаев заболевания представлены семейными формами болезни с аутосомно-доминантным типом наследования. В развитии спорадических форм ЭТ рассматривается влияние экзогенных факторов, включая воздействие свинца и алкалоидов  $\beta$ -карболина [3]. Частота выявления положительного семейного анамнеза обратно пропорциональна возрасту начала болезни, семейные случаи заболевания характеризуются более ранним началом по сравнению со спорадическими формами [4]. В ряде семей отмечен феномен антиципации, когда заболевание в последующих поколениях дебютирует в более молодом возрасте и имеет более выраженные проявления [5]. Предполагается, что спорадические и семейные формы ЭТ могут иметь общую генетическую структуру и не всегда являются взаимоисключающими [6]. Генетическая структура спорадических и семейных форм ЭТ может объясняться несколькими способами наследования, в том числе менделевскими и сложными формами передачи [7].

В исследованиях в области генетической структуры ЭТ получены разрозненные данные, что может быть связано с существованием большого числа фенотипов, клинической гетерогенностью и отсутствием лабораторно-инструментальных биомаркеров заболевания [7, 8]. На сегодняшний день известны несколько локусов с перспективными генами-кандидатами. Показана связь ЭТ с локусами *ETM1* (ген *DRD3*), *ETM2* (ген *HS1-BP3*) и *ETM3* на хромосоме *6p23*

[9–11]. В 2009 г. H. Stefansson и соавт. [12] идентифицировали ассоциированный с риском развития ЭТ полиморфизм *rs9652490* гена *LINGO1*, подтвержденный в последующих исследованиях [13–16]. Данный полиморфизм рассматривается и как фактор риска развития болезни Паркинсона [17].

**Цель** исследования — изучение вклада мутаций в генах *DRD3* (*Ser9Gly* (*rs6280*)), *HS1-BP3* (*Ala265Gly*) и *LINGO1* (*rs9652490*) в развитие и клиническую гетерогенность ЭТ у населения Республики Саха (Якутия).

## Материалы и методы

В исследование были включены 3 группы пациентов. Основную группу составили 39 пациентов с верифицированным диагнозом ЭТ (диагноз установлен согласно диагностическим критериям Международного общества по изучению болезни Паркинсона и двигательных расстройств (MDS, 2017)) — 11 мужчин и 28 женщин, медиана возраста 67 [52; 71] лет. Представители русской и якутской этнических групп составили 18 (46,2%) и 21 (53,8%) соответственно. Больше половины случаев (51,3%) ЭТ были представлены семейными формами. У 71,3% пациентов выявлен ранний дебют болезни, медиана возраста начала болезни составила 40 [20; 63] лет. Классический фенотип ЭТ наблюдался в 38,5%, а ЭТ-плюс — в 61,5% случаев. В основной группе проводилась оценка ассоциации носительства изучаемых полиморфизмов с половозрастными данными, этническими различиями, наследственной отягощенностью, возрастом дебюта и клиническими проявлениями ЭТ.

Контрольную группу составили 78 здоровых лиц без тремора и других экстрапирамидных расстройств, а также без отягощенной наследственности по нейродегенеративным

Таблица 1. Нуклеотидная последовательность праймеров

Table 1. Primer nucleotide sequence

| Полиморфизм / Polymorphism                               | Нуклеотидная последовательность праймеров / Primer nucleotide sequence         |
|--|--|
| <i>Ser9Gly</i> гена / <i>DRD3</i> gene ( <i>rs6280</i> ) | Прямой / Direct: GTAGGAGAGGGCATAGTAG<br>Обратный / Reverse: CTGTCTCCTCACAGGAAG |
| 828 C>G ( <i>Ala265Gly</i> ) гена / <i>HS1-BP3</i> gene  | Прямой / Direct: GGGGAATAAGACACATTGG<br>Обратный / Reverse: CATGGTTCATTTCCTCC  |
| <i>rs9652490</i> гена / <i>LINGO1</i> gene               | Прямой / Direct: AGGAGAAGAAAAGAGGTG<br>Обратный / Reverse: GGAGAATAGGAAGGAGAC  |

заболеваниям. Медиана возраста составила 68,5 [64; 85] лет; 66 (84,6%) пациентов относились к якутской, 12 (15,4%) — к русской этническим группам.

Учитывая генетическую взаимосвязь ЭТ и БП, а также схожесть клинических проявлений заболеваний на разных стадиях, в исследование были включены 48 пациентов с установленным диагнозом болезнь Паркинсона (MDS, 2015). Соотношение мужчин и женщин составило 21:27 человек, медиана возраста — 68 [64; 75] лет; 29 (60,4%) пациентов были из якутской и 19 (39,6%) — из русской этнических групп.

Исследование и его протокол были одобрены локальным этическим комитетом Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе учебно-научной лаборатории «Геномная медицина» Клиники медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. Материалом служила венозная кровь из локтевой вены объемом 1 мл. ДНК выделяли с использованием комплекта реактивов «ДНК-сорб-В» («Диагност»). Идентификацию вариантов проводили на амплификаторе CFX96 Real-Time PCR («Bio-Rad Laboratories») с использованием набора реагентов (ЗАО «Тестген»). Праймеры и зонды были подобраны в программе «Primer3». Нуклеотидная последовательность прямого и обратного праймеров исследованных полиморфизмов представлена в табл. 1.

Для проведения полимеразной цепной реакции использовали реакционную смесь, которая приготовлена из расчета на одну пробу: 4 мкл смеси, 2 мкл Tag-полимеразы, 3 мкл деионизированной воды, 1 мкл исследуемой ДНК. В каждый анализ включался контрольный образец, содержащий 1 мкл стерильной воды 1 мкл.

Программа амплификации включала первую денатурацию при 95°C в течение 2 мин, далее 40 циклов при 94°C в течение 10 с и при 60°C, 62°C и 58°C в течение 20 с, сигнал флюоресценции измеряли на втором этапе.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы «SPSS Statistics 22». Описательная статистика для количественных данных приведена в виде медианы и 25-го и 75-го квантилей (Me [Q25; Q75]). Анализ данных для двух независимых групп проведен с использованием *U*-критерия Манна–Уитни. Соотношение частот генотипов и аллельных вариантов генов проверяли на соответствие закону Харди–Вайнберга. Частоты генотипов и аллелей каждого полиморфизма рассчитывали в процентах от общего количества, с вычислением отно-

сительных шансов (OR) и 95% доверительного интервала (CI). Значения  $p \leq 0,05$  считали статистически значимыми.

## Результаты

В результате молекулярно-генетического анализа выявлено, что развитие ЭТ ассоциировано с носительством генотипа *Ser/Gly* и аллеля *Gly* полиморфизма *Ser9Gly* гена *DRD3*, с также с носительством генотипа A/A и аллеля A полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1*. Роль мутации 828 C>G в гене *HS1-BP3* в развитии ЭТ не определена (табл. 2).

Исследование частоты носительства генотипов полиморфизма *Ser9Gly* (*rs6280*) гена *DRD3* у пациентов с ЭТ в зависимости от формы заболевания (семейная, спорадическая), возраста дебюта (ранний, поздний), клинического варианта (классический, ЭТ-плюс), гендерной и этнической принадлежности (якуты, русские) не выявило статистически значимых различий (табл. 3).

Анализ частот носительства генотипов полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* в зависимости от клинической картины ЭТ установил, что генотип A/A повышает относительный шанс развития ЭТ-плюс в 2,17 раза ( $p = 0,02$ ). По другим проявлениям статистически значимые различия не обнаружены (табл. 4).

Изучение распределения генотипов полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* у пациентов с ЭТ и БП показало, что носительство генотипа A/A ассоциировано с развитием ЭТ (OR = 2,71 (95% CI 1,03–7,15);  $p = 0,01$ ). В то же время сравнительный анализ распределения частот носительства данного полиморфизма у пациентов с БП и лиц контрольной группы не выявил статистически значимых различий.

## Обсуждение

Локус *ETM1* (OMIM 190300) был картирован на хромосоме *3q13* в 16 небольших исландских семьях [9], затем в группе французских семей продемонстрирована взаимосвязь болезни с полиморфизмом *312 G>A Ser9Gly* (*rs6280*) гена *DRD3* [18], причем носительство генотипов *Ser/Gly* и *Gly/Gly*, а также мутантного аллеля *Gly* было ассоциировано с ранним началом болезни и наличием тремора голоса в клинической картине ЭТ [19]. Позднее ассоциация полиморфизма *G>A Ser9Gly* (*rs6280*) с развитием ЭТ подтверждена у американских и испанских пациентов [20]. Однако в российской популяции вклад данного полиморфизма в развитие заболевания не был установлен [21]. Наши результаты согласовываются с исследованиями зарубежных авторов и демонстрируют вклад полиморфизма *G>A Ser9Gly* (*rs6280*) гена *DRD3* в развитие ЭТ.

Таблица 2. Частоты носительства генотипов и аллелей полиморфизма *Ser9Gly* гена *DRD3*, полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* и мутации 828 C>G (*Ala265Gly*) в гене *HS1-BP3* у пациентов с ЭТ

Table 2. The frequency of the genotypes and alleles of the *Ser9Gly* polymorphism in the *DRD3* gene, *rs9652490* polymorphism in the *LINGO1* gene and the 828 C>G (*Ala265Gly*) mutation in the *HS1-BP3* gene in patients with ET

| Показатель / Index   | Контроль / Control (n = 78) | ЭТ / ET (n = 39) | $\chi^2$ | p    | OR   | 95% CI     |            |
|--|-----------------------------|------------------|----------|------|------|------------|------------|
| Полиморфизм <i>Ser9Gly</i> гена <i>DRD3</i> / <i>Ser9Gly</i> polymorphism in the <i>DRD3</i> gene            |                             |                  |          |      |      |            |            |
| Генотипы / Genotypes   |                             |                  |          |      |      |            |            |
| <i>Ser/Ser</i>   | 62 (79,5%)                  | 24 (61,5%)       | 4,06     | 0,04 | 0,41 | 0,18–0,96  |            |
| <i>Ser/Gly</i>   | 15 (19,2%)                  | 14 (35,9%)       |          |      | 2,35 | 0,99–5,58  |            |
| <i>Gly/Gly</i>   | 1 (1,3%)                    | 1 (2,6%)         |          |      | 2,03 | 0,12–33,29 |            |
| Аллели / Alleles   |                             |                  |          |      |      |            |            |
| <i>Ser</i>   | 139 (89,1%)                 | 62 (79,5%)       | 3,97     | 0,05 | 0,47 | 0,22–1,00  |            |
| <i>Gly</i>   | 17 (10,9%)                  | 16 (20,5%)       |          |      | 2,11 | 1,00–4,45  |            |
| Полиморфизм <i>rs9652490</i> гена <i>LINGO1</i> / <i>rs9652490</i> polymorphism in the <i>LINGO1</i> gene    |                             |                  |          |      |      |            |            |
| Генотипы / Genotypes   |                             |                  |          |      |      |            |            |
| <i>A/A</i>   | 16 (20,5%)                  | 15 (38,5%)       | 5,17     | 0,02 | 2,42 | 1,04–5,65  |            |
| <i>A/G</i>   | 45 (57,7%)                  | 20 (51,3%)       |          |      | 0,77 | 0,36–1,67  |            |
| <i>G/G</i>   | 17 (21,8%)                  | 4 (10,2%)        |          |      | 0,41 | 0,13–1,32  |            |
| Аллели / Alleles   |                             |                  |          |      |      |            |            |
| <i>A</i>   | 77 (49,4%)                  | 50 (64,1%)       | 4,55     | 0,03 | 1,83 | 1,05–3,20  |            |
| <i>G</i>   | 79 (50,6%)                  | 28 (35,9%)       |          |      | 0,55 | 0,31–0,95  |            |
| 828 C>G ( <i>Ala265Gly</i> ) в гене <i>HS1-BP3</i> / 828 C>G ( <i>Ala265Gly</i> ) in the <i>HS1-BP3</i> gene |                             |                  |          |      |      |            |            |
| Генотипы / Genotypes   |                             |                  |          |      |      |            |            |
| <i>C/C</i>   | 78 (100%)                   | 39 (100%)        | –        | –    |      | 77 (49,4%) |            |
| <i>C/G</i>   | 0                           | 0                |          |      |      |            | 79 (50,6%) |
| <i>G/G</i>   | 0                           | 0                |          |      |      |            |            |

Таблица 3. Частоты носительства генотипов полиморфизма *Ser9Gly* гена *DRD3* у пациентов с ЭТ

Table 3. Carrier genotype frequency of *Ser9Gly* polymorphism in the *DRD3* gene in patients with ET

| Классификация / Classification                                       | Генотип / Genotype |      |            |                |      |            |                |      |             | $\chi^2$ | p    |
|--|--------------------|------|------------|----------------|------|------------|----------------|------|-------------|----------|------|
|  | <i>Ser/Ser</i>     |      |            | <i>Ser/Gly</i> |      |            | <i>Gly/Gly</i> |      |             |          |      |
|  | n                  | OR   | 95% CI     | n              | OR   | 95% CI     | n              | OR   | 95% CI      |          |      |
| <b>По форме ЭТ / By the form of ET</b>                               |                    |      |            |                |      |            |                |      |             |          |      |
| семейные ЭТ / family ET (n = 19)                                     | 10 (52,6%)         |      |            | 9 (47,4%)      |      |            | 0              |      |             |          |      |
| спорадические ЭТ / sporadic ET (n = 20)                              | 14 (70%)           | 0,48 | 0,13–1,77  | 5 (25%)        | 2,70 | 0,70–10,46 | 1 (5%)         | 0,33 | 0,01–8,70   | 2,79     | 0,25 |
| <b>По дебюту ЭТ / By the ET manifestation</b>                        |                    |      |            |                |      |            |                |      |             |          |      |
| ранний ( $\leq 60$ лет) / early ( $\leq 60$ years) (n = 28)          | 16 (57,1%)         |      |            | 11 (39,3%)     |      |            | 1 (3,6%)       |      |             |          |      |
| поздний ( $\geq 61$ года) / late ( $\geq 61$ years) (n = 11)         | 8 (72,2%)          | 0,50 | 0,11–2,29  | 3 (27,8%)      | 1,73 | 0,37–7,96  | 0              | 1,25 | 0,05–33,14  | 1,02     | 0,6  |
| <b>По клиническому фенотипу ЭТ / By the clinical phenotype of ET</b> |                    |      |            |                |      |            |                |      |             |          |      |
| классический ЭТ / classic ET (n = 15)                                | 9 (60,0%)          |      |            | 5 (33,3%)      |      |            | 1 (6,7%)       |      |             |          |      |
| ЭТ-плюс / ET plus (n = 24)   | 15 (62,5%)         | 0,90 | 0,24–3,38  | 9 (37,5%)      | 0,83 | 0,22–3,23  | 0              | 5,07 | 0,19–132,82 | 1,65     | 0,44 |
| <b>По гендерному признаку / By gender</b>                            |                    |      |            |                |      |            |                |      |             |          |      |
| мужчины / men (n = 11)   | 9 (81,8%)          |      |            | 2 (18,2%)      |      |            | 0              |      |             |          |      |
| женщины / women (n = 28)   | 15 (53,6%)         | 3,90 | 0,71–21,41 | 12 (42,9%)     | 0,30 | 0,05–1,63  | 1 (3,5%)       | 0,80 | 0,03–21,05  | 2,76     | 0,25 |
| <b>По этнической принадлежности / By ethnicity</b>                   |                    |      |            |                |      |            |                |      |             |          |      |
| якуты / Yakuts (n = 18)  | 12 (66,7%)         |      |            | 6 (33,3%)      |      |            | 0              |      |             |          |      |
| русские / Russians (n = 21)  | 12 (57,1%)         | 1,50 | 0,41–5,54  | 8 (38,1%)      | 0,81 | 0,22–3,03  | 1 (4,8%)       | 0,37 | 0,01–9,64   | 1,06     | 0,59 |

Таблица 4. Частоты носительства генотипов полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* у пациентов с ЭТTable 4. Carrier genotype frequency of *rs9652490* polymorphism in the *LINGO1* gene in patients with ET

| Классификация / Classification                                       | Генотип / Genotype |      |            |            |      |           |           |       |             | $\chi^2$ | p    |
|--|--------------------|------|------------|------------|------|-----------|-----------|-------|-------------|----------|------|
|  | n                  | A/A  | 95% CI     | n          | A/G  | 95% CI    | n         | G/G   | 95% CI      |          |      |
| <b>По форме ЭТ / By the form of ET</b>                               |                    |      |            |            |      |           |           |       |             |          |      |
| семейные ЭТ / family ET (n = 19)                                     | 6 (31,6%)          |      |            | 11 (57,9%) |      |           | 2 (10,5%) |       |             |          |      |
| спорадические ЭТ / sporadic ET (n = 20)                              | 9 (45%)            | 0,56 | 0,15–2,09  | 9 (45%)    | 1,68 | 0,47–5,97 | 2 (10%)   | 1,06  | 0,13–8,38   | 0,77     | 0,68 |
| <b>По дебюту ЭТ / By the ET manifestation</b>                        |                    |      |            |            |      |           |           |       |             |          |      |
| ранний (≤60 лет) / early (≤60 years) (n = 28)                        | 10 (35,7%)         |      |            | 14 (50%)   |      |           | 4 (14,3%) |       |             |          |      |
| поздний (≥61 года) / late (≥61 years) (n = 11)                       | 5 (45,5%)          | 0,67 | 0,16–2,75  | 6 (54,5%)  | 0,83 | 0,21–3,38 | 0         | 4,22  | 0,21–85,24  | 1,80     | 0,41 |
| <b>По клиническому фенотипу ЭТ / By the clinical phenotype of ET</b> |                    |      |            |            |      |           |           |       |             |          |      |
| классический ЭТ / classic ET (n = 15)                                | 2 (25%)            |      |            | 3 (37,5%)  |      |           | 3 (37,5%) |       |             |          |      |
| ЭТ-плюс / ET plus (n = 24)   | 13 (41,9%)         | 2,17 | 0,38–12,50 | 17 (54,8%) | 2,02 | 0,41–9,99 | 1 (3,3%)  | 0,06  | 0,00–0,65   | 8,13     | 0,02 |
| <b>По гендерному признаку / By gender</b>                            |                    |      |            |            |      |           |           |       |             |          |      |
| мужчины / men (n = 11)   | 3 (27,3%)          |      |            | 6 (54,5%)  |      |           | 2 (18,2%) |       |             |          |      |
| женщины / women (n = 28)   | 12 (42,9%)         | 0,50 | 0,11–2,29  | 14 (50%)   | 1,20 | 0,30–4,86 | 2 (7,1%)  | 2,89  | 0,35–23,63  | 1,47     | 0,48 |
| <b>По этнической принадлежности / By ethnicity</b>                   |                    |      |            |            |      |           |           |       |             |          |      |
| якуты / Yakuts (n = 18)  | 6 (33,3%)          |      |            | 8 (44,4%)  |      |           | 4 (22,3%) |       |             |          |      |
| русские / Russians (n = 21)  | 9 (42,9%)          | 0,67 | 0,18–2,46  | 12 (57,1%) | 0,60 | 0,17–2,14 | 0         | 13,34 | 0,67–267,17 | 5,20     | 0,07 |

Локус *ETM2* (OMIM 602134) содержит ген *HS1-BP3* на хромосоме *2p25-p22*. Впервые мутации в данном гене, ассоциированные с ЭТ, описаны в американской семье чешского происхождения [10, 22]. Предполагается, что обнаруженная гетерозиготная мутация — замена *828 C>G (Ala265Gly)* может иметь функциональное значение для патогенеза не только ЭТ, но и других заболеваний с дрожательным фенотипом. Так, данная мутация выявлена у 16,4% больных ЭТ и у 3% пациентов с БП [23]. Однако в нашем исследовании мутация *Ala265Gly* гена *HS1-BP3* не показала значимой роли в развитии ЭТ.

В 2009 г. в результате полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) установлена взаимосвязь полиморфизмов *rs9652490* и *rs11856808* гена *LINGO1* с развитием ЭТ у исландской группы пациентов [12]. В последующем было показано, что носительство аллеля *G* полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* ассоциировано с семейными формами и ранним началом ЭТ [12, 24]. Кроме того, выявлена

взаимосвязь полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* с риском развития БП [17, 25]. Наши результаты согласуются с работой С. Vilariño-Güell и соавт. [25], подтверждающая ассоциацию генотипа *A/A* полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* с развитием ЭТ, в особенности ЭТ-плюс. Однако нами не обнаружена ассоциация данного полиморфизма с развитием БП.

### Заключение

Таким образом, в результате нашего исследования установлен вклад мутаций в генах *DRD3 (Ser9Gly)* и *LINGO1 (rs9652490)* в развитие ЭТ у населения Республики Саха (Якутия). Нами не выявлено различий по носительству изученных генотипов по этнической принадлежности, как и взаимосвязи мутации в гене *LINGO1* с развитием болезни Паркинсона. В то же время мы получили данные, свидетельствующие о влиянии генотипа *A/A* полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* на развитие ЭТ-плюс.

### Список литературы

- Louis E.D., Ferreira J.J. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25: 534–541. DOI: 10.1002/mds.22838. PMID: 20175185.
- Clark L.N., Louis E.D. Challenges in essential tremor genetics. *Rev Neurol (Paris)* 2015; 171: 466–474. DOI: 10.1016/j.neuro.2015.02.015. PMID: 26003805.
- Louis E.D. Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology* 2008; 31: 139–149. DOI: 10.1159/000151523. PMID: 18716411.
- Louis E.D., Ottman R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 980–1986. DOI: 10.1002/mds.21102. PMID: 16991147.
- Wider C., Ross O.A., Wszolek Z.K. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 388–393. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833b1f4c. PMID: 20489616.

### References

- Louis E.D., Ferreira J.J. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25: 534–541. DOI: 10.1002/mds.22838. PMID: 20175185.
- Clark L.N., Louis E.D. Challenges in essential tremor genetics. *Rev Neurol (Paris)* 2015; 171: 466–474. DOI: 10.1016/j.neuro.2015.02.015. PMID: 26003805.
- Louis E.D. Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology* 2008; 31: 139–149. DOI: 10.1159/000151523. PMID: 18716411.
- Louis E.D., Ottman R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 980–1986. DOI: 10.1002/mds.21102. PMID: 16991147.
- Wider C., Ross O.A., Wszolek Z.K. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 388–393. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833b1f4c. PMID: 20489616.

6. Bain P.G., Findley L.J., Thompson P.D. et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994; 117: 805–824. DOI: 10.1093/brain/117.4.805. PMID: 7922467.
7. Clark L.N., Louis E.D. Essential tremor. *Handb Clin Neurol* 2018; 147: 229–239. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00015-4. PMID: 29325613.
8. Deng H., Le W., Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain* 2007; 130: 1456–1464. DOI: 10.1093/brain/awm018. PMID: 17353225.
9. Gulcher J.R., Jónsson P., Kong A. et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet* 1997; 17: 84–87. DOI: 10.1038/ng0997-84. PMID: 9288103.
10. Higgins J.J., Pho L.T., Nee L.E. et al. A gene for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord* 1997; 12: 859–864. DOI: 10.1002/mds.870120605. PMID: 9399207.
11. Shatunov A., Jankovic J., Elble R. et al. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with. *Neurology* 2005; 65: 1995–1997. DOI: 10.1212/01.wnl.0000200984.10076.e5. PMID: 16380635.
12. Stefansson H., Steinberg S., Petursson H. et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet* 2009; 41: 277–279. DOI: 10.1038/ng.299. PMID: 19182806.
13. Wu Y.R., Rong T., Li H. et al. Analysis of Lingo1 variant in sporadic and familial essential tremor among Asians Genet. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 264–268. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01466.x. PMID: 21158743.
14. Jiménez-Jiménez F.J., García-Martín E., Lorenzo-Betancor O. et al. LINGO1 and risk for essential tremor: Results of a meta-analysis of rs9652490 and rs11856808. *J Neurol Sci* 2012; 317: 52–57. DOI: 10.1016/j.jns.2012.02.030. PMID: 22425540.
15. Bourassa C.V., Rivière J.B., Dion P.A. et al. LINGO1 Variants in the French-Canadian Population. *PLoS One* 2011; 6: 1–3. DOI: 10.1371/journal.pone.0016254. PMID: 21264305.
16. Radovica I., Inashkina I., Smeltere L. et al. Screening of 10 SNPs of LINGO1 gene in patients with essential tremor in the Latvian population. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 93–95. DOI: 10.1016/j.parkreidis.2011.06.006. PMID: 21741293.
17. Vilarinho-Güell C., Wider C., Ross O.A. et al. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics* 2010; 11: 401–408. DOI: 10.1007/s10048-010-0241-x. PMID: 20369371.
18. Lucotte G., Lagarde J.P., Funalot B. et al. Linkage with the Ser9Gly DRD3 polymorphism in essential tremor families. *Clin Genet* 2006; 69: 437–440. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00600.x. PMID: 16650084.
19. García-Martín E., Martínez C., Alonso-Navarro H. et al. Dopamine receptor D3 (DRD3) genotype and allelic variants and risk for essential tremor. *Mov Disord* 2009; 24: 1910–1915. PMID: 19645064. DOI: 10.1002/mds.22518.
20. Jeanneteau F., Funalot B., Jankovic J. et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 10753–10758. DOI: 10.1073/pnas.0508189103. PMID: 16809426.
21. Тарасова Е.Н., Иванова-Смоленская И.А., Карабанов А.В. и др. Молекулярная генетика эссенциального тремора. В кн.: *Материалы I Национального конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройства движений»*. М., 2008: 80–83.
22. Shatunov A., Jankovic J., Elble R. et al. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology* 2005; 65: 1995. DOI: 10.1212/01.wnl.0000200984.10076.e5. PMID: 16380635.
23. Higgins J.J., Pho L.T., Nee L.E. et al. A gene for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord* 1997; 12: 859–864. DOI: 10.1002/mds.870120605. PMID: 9399207.
24. Tan E.K. LINGO1 and essential tremor: linking the shakes. *Linking LINGO1 to essential tremor. Eur J Hum Genet* 2010; 18: 739–740. DOI: 10.1038/ejhg.2010.25. PMID: 20372187.
25. Vilarinho-Güell C., Wider C., Ross O.A. et al. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics* 2010; 11: 401–408. DOI: 10.1007/s10048-010-0241-x. PMID: 20369371.
6. Bain P.G., Findley L.J., Thompson P.D. et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994; 117: 805–824. DOI: 10.1093/brain/117.4.805. PMID: 7922467.
7. Clark L.N., Louis E.D. Essential tremor. *Handb Clin Neurol* 2018; 147: 229–239. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00015-4. PMID: 29325613.
8. Deng H., Le W., Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain* 2007; 130: 1456–1464. DOI: 10.1093/brain/awm018. PMID: 17353225.
9. Gulcher J.R., Jónsson P., Kong A. et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet* 1997; 17: 84–87. DOI: 10.1038/ng0997-84. PMID: 9288103.
10. Higgins J.J., Pho L.T., Nee L.E. et al. A gene for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord* 1997; 12: 859–864. DOI: 10.1002/mds.870120605. PMID: 9399207.
11. Shatunov A., Jankovic J., Elble R. et al. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with. *Neurology* 2005; 65: 1995–1997. DOI: 10.1212/01.wnl.0000200984.10076.e5. PMID: 16380635.
12. Stefansson H., Steinberg S., Petursson H. et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet* 2009; 41: 277–279. DOI: 10.1038/ng.299. PMID: 19182806.
13. Wu Y.R., Rong T., Li H. et al. Analysis of Lingo1 variant in sporadic and familial essential tremor among Asians Genet. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 264–268. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01466.x. PMID: 21158743.
14. Jiménez-Jiménez F.J., García-Martín E., Lorenzo-Betancor O. et al. LINGO1 and risk for essential tremor: Results of a meta-analysis of rs9652490 and rs11856808. *J Neurol Sci* 2012; 317: 52–57. DOI: 10.1016/j.jns.2012.02.030. PMID: 22425540.
15. Bourassa C.V., Rivière J.B., Dion P.A. et al. LINGO1 Variants in the French-Canadian Population. *PLoS One* 2011; 6: 1–3. DOI: 10.1371/journal.pone.0016254. PMID: 21264305.
16. Radovica I., Inashkina I., Smeltere L. et al. Screening of 10 SNPs of LINGO1 gene in patients with essential tremor in the Latvian population. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 93–95. DOI: 10.1016/j.parkreidis.2011.06.006. PMID: 21741293.
17. Vilarinho-Güell C., Wider C., Ross O.A. et al. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics* 2010; 11: 401–408. DOI: 10.1007/s10048-010-0241-x. PMID: 20369371.
18. Lucotte G., Lagarde J.P., Funalot B. et al. Linkage with the Ser9Gly DRD3 polymorphism in essential tremor families. *Clin Genet* 2006; 69: 437–440. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00600.x. PMID: 16650084.
19. García-Martín E., Martínez C., Alonso-Navarro H. et al. Dopamine receptor D3 (DRD3) genotype and allelic variants and risk for essential tremor. *Mov Disord* 2009; 24: 1910–1915. PMID: 19645064. DOI: 10.1002/mds.22518.
20. Jeanneteau F., Funalot B., Jankovic J. et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 10753–10758. DOI: 10.1073/pnas.0508189103. PMID: 16809426.
21. Тарасова Е.Н., Иванова-Смоленская И.А., Карабанов А.В. et al. [Molecular genetics of essential tremor]. In: *Материалы I Национального конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройства движений»*. Moscow, 2008: 80–83. (In Russ.)
22. Shatunov A., Jankovic J., Elble R. et al. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology* 2005; 65: 1995. DOI: 10.1212/01.wnl.0000200984.10076.e5. PMID: 16380635.
23. Higgins J.J., Pho L.T., Nee L.E. et al. A gene for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord* 1997; 12: 859–864. DOI: 10.1002/mds.870120605. PMID: 9399207.
24. Tan E.K. LINGO1 and essential tremor: linking the shakes. *Linking LINGO1 to essential tremor. Eur J Hum Genet* 2010; 18: 739–740. DOI: 10.1038/ejhg.2010.25. PMID: 20372187.
25. Vilarinho-Güell C., Wider C., Ross O.A. et al. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics* 2010; 11: 401–408. DOI: 10.1007/s10048-010-0241-x. PMID: 20369371.

## Информация об авторах

*Говорова Татьяна Гаврильевна*, аспирант каф. неврологии и психиатрии, врач невролог учебно-научной лаборатории нейропсихофизиологических исследований Клиники медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

*Попова Татьяна Егоровна*, д.м.н., доц., зам. директора по науке Якутского научного центра комплексных научных проблем, Якутск, Россия; проф. кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

*Татпахов Алексей Алексеевич*, к.м.н., доц. каф. неврологии и психиатрии Медицинского института, с.н.с. учебно-научной лаборатории нейропсихофизиологических исследований СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия; с.н.с. лаб. нейродегенеративных заболеваний Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия

*Голикова Полина Иннокентьевна*, к.м.н, главный инженер проекта учебно-научной лаборатории «Геномная медицина» Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

*Данилова Анастасия Лукична*, н.с. учебно-научной лаборатории «Геномная медицина» Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

*Антипина Ульяна Дмитриевна*, к.м.н., доц. каф. нормальной и патологической физиологии Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

*Саморцева Вера Николаевна*, магистрант каф. общественного здоровья и здравоохранения, общей гигиены и биозтики Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

*Петрова Алена Юрьевна*, врач невролог неврологического отделения Республиканской больницы № 2 — Центра экстренной медицинской помощи, Якутск, Россия

*Андреев Мицл Егорович*, н.с., врач невролог учебно-научной лаборатории нейропсихофизиологических исследований Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

*Ляшеева Надежда Николаевна*, врач невролог Медицинского центра города Якутска, Якутск, Россия

## Information about the authors

*Tatyana G. Govorova*, postgraduate student, Department of neurology and psychiatry, neurologist, Educational laboratory of neuropsychophysiological research, Clinic of Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

*Tatyana E. Popova*, D. Sci. (Med.), Deputy Director of Science, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia; Prof., Department of neurology and psychiatry, Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

*Alexey A. Tappakhov*, PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology and psychiatry, senior researcher, Educational laboratory of neuropsychophysiological research, Clinic of Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; senior researcher, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia

*Polina I. Golikova*, PhD (Med.), chief project engineer, Educational and scientific laboratory «Genomic medicine», Clinic of Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

*Anastasya L. Danilova*, researcher, Educational and scientific laboratory «Genomic medicine», Clinic of Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

*Ulyana D. Antipina*, PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of normal and pathological physiology, Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

*Vera N. Samortseva*, master student, Department of public health and healthcare, general hygiene and bioethics, Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

*Alena Yu. Petrova*, neurologist, Department of neurology, Republican Hospital No. 2 — Center for Emergency Medical Care, Yakutsk, Russia

*Michil E. Andreev*, researcher, neurologist, Educational laboratory of neuropsychophysiological research, Clinic of Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

*Nadezhda N. Lyasheeva*, neurologist, Yakutsk Medical Center, Yakutsk, Russia