© Хабарова Ю.И., Таппахов А.А., Попова Т.Е., Максимова Н.Е., Асекритова А.С., Татаринова О.В., 2025

Ассоциация полиморфных вариантов генов *COMT* и *MAO-B* с чувствительностью к дофаминергической терапии у пациентов с болезнью Паркинсона

Ю.И. Хабарова[1], А.А. Таппахов[1,2], Т.Е. Попова[3], Н.Е. Максимова[4], А.С. Асекритова[2,4], О.В. Татаринова[1,4]

[1]Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия;

[2]Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия;

[3]Медицинская клиника «Лотос», Якутск, Россия;

[4]Республиканская клиническая больница № 3, Якутск, Россия

Аннотация

Введение. *Препараты леводопы и другие дофаминергические препараты остаются основой фармакотерапии болезни Паркинсона (БП). В метаболизме дофамина ключевую роль играют два фермента: катехол-О-метилтрансфераза и моноаминоксидаза типа Б, которые кодируются генами COMT и MAO-B соответственно.*

Целью *настоящего исследования явилось изучение возможной взаимосвязи между выраженностью ответа на дофаминергическую терапию и носительством полиморфных вариантов генов COMT (rs4680) и MAO-B (rs1799836) у пациентов с БП.*

Материалы и методы. *В исследовании приняли участие 96 пациентов с БП 2–3-й стадии по модифицированной шкале Hoehn–Yahr. Большинство пациентов (n = 64; 66,7%) принимали препараты леводопы/карбидопы, 40,6% пациентов – комбинированную дофаминергическую терапию. Всем включённым в исследование пациентам проводили тест эффективности принимаемой дофаминергической терапии с расчётом разности двигательного дефицита, оценённого по 3-й части Унифицированной рейтинговой шкалы БП, в фазах наихудшего и наилучшего самочувствия (в %). Определение полиморфных вариантов генов COMT и MAO-B проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.*

Результаты. *Аллельный анализ показал, что носители аллеля G гена COMT (rs4680) лучше отвечают на дофаминергическую терапию, чем носители аллеля A (43,78 ± 18,15% против 38,53 ± 16,58%; p = 0,038). Среди мужчин мы не обнаружили значимых различий по чувствительности к дофаминергической терапии в зависимости от носительства полиморфных вариантов гена MAO-B (rs1799836), а женщины – носители генотипа CC характеризовались лучшим ответом на дофаминергическую терапию, чем гетерозиготы TC (35,45 ± 17,78% против 55,16 ± 11,22%; p = 0,019).*

Заключение. *Основываясь на полученных данных, можно предположить, что не только развитие лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций, но и чувствительность к дофаминергической терапии в целом у пациентов с БП может быть обусловлена носительством определённых полиморфных вариантов генов COMT и MAO-B.*

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона; полиморфные варианты; леводопа; дофамин; MAO-B; COMT*

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном письменном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (протокол № 51 от 17.12.2020).

Благодарность. Выражаем глубокую признательность фельдшеру-лаборанту лаборатории молекулярной генетики Центра предиктивной медицины и биоинформатики Республиканской клинической больницы № 3 (Якутск) Е.В. Темербаевой за непосредственное участие в исследовательской работе.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 677018, Россия, Якутск, ул. Кулаковского, д. 6. Якутский научный центр комплексных медицинских проблем. E-mail: september062007@mail.ru. Хабарова Ю.И.

Для цитирования: Хабарова Ю.И., Таппахов А.А., Попова Т.Е., Максимова Н.Е., Асекритова А.С., Татаринова О.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов *COMT и MAO-B* с чувствительностью к дофаминергической терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(3):55–62.
DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1248
EDN: https://elibrary.ru/PBNTQH

Поступила 13.12.2024 / Принята в печать 21.03.2025 / Опубликована 30.09.2025

Association of *COMT* and *MAO-B* Gene Polymorphic Variants with Sensitivity to Dopaminergic Therapy in Patients with Parkinson's Disease

Yulia I. Khabarova[1], Alexey A. Tappakhov[1,2], Tatiana E. Popova[3], Nadezhda E. Maksimova[4], Aleksandra S. Asekritova[2,4], Olga V. Tatarinova[1,4]

[1]Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia;

[2]M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

[3]Lotus Medical Clinic, Yakutsk, Russia;

[4]Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russia

Abstract

Introduction. *Levodopa and other dopaminergic agents remain the cornerstone of pharmacotherapy for Parkinson's disease (PD). Two enzymes play key roles in dopamine metabolism: catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase type B, encoded by the COMT and MAO-B genes respectively.*

This study aimed at *analyzing potential association between dopaminergic therapy response and carrier status of COMT (rs4680) and MAO-B (rs1799836) polymorphisms in patients with PD.*

Materials and methods. *The study included 96 PD patients at stages 2–3 on the modified Hoehn and Yahr scale. Most patients (n=64; 66.7%) received levodopa/carbidopa, with 40.6% on combined dopaminergic therapy. All patients underwent assessment of dopaminergic therapy effictiveness using the difference in motor deficit (calculated from part III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale) between the worst and best states (%). COMT and MAO-B polymorhisms were detected by real-time polymerase chain reaction.*

Results. *Allelic analysis demonstrated that carriers of the COMT gene rs4680 G allele responded better to dopaminergic therapy than A allele carriers (p = 0.038) (43.78 ± 18.15% vs 38.53 ± 16.58%; p = 0.038). Among men, we found no significant differences in therapy sensitivity related to MAO-B (rs1799836) variants, while female CC genotype carriers demonstrated better treatment response than TC heterozygotes (35.45 ± 17.78% vs 55.16 ± 11.22%; p=0.019).*

Conclusion. *Our data suggest that in patients with PD, not only drug-induced dyskinesias and motor fluctuations, but also overall sensitivity to dopaminergic therapy may be associated with specific COMT and MAO-B polymorphisms.*

Keywords: *Parkinson's disease; polymorphism; levodopa; dopamine; MAO-B; COMT*

Ethical approval. The study was conducted with the voluntary informed written consent of the patients. The study protocol was approved by the Local committee on biomedical ethics of the Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems (protocol No. 51, December 17, 2020).

Acknowledgment. We express our deep gratitude to Ekaterina V. Temerbaeva, laboratory technician of the Molecular Genetics Laboratory at the Predictive Medicine and Bioinformatics Center of Republican Clinical Hospital No. 3 (Yakutsk), for her direct participation in the research work.

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

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

For correspondence: 6 Kulakovskogo st., Yakutsk, Russia, 677018. Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems. E-mail: september062007@mail.ru. Khabarova Yu.I.

For citation: Khabarova Yu.I., Tappakhov A.A., Popova T.E., Maksimova N.E., Asekritova A.S., Tatarinova O.V. Association of *COMT* and *MAO-B* gene polymorphic variants with sensitivity to dopaminergic therapy in patients with Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(3):55–62.
DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1248
EDN: https://elibrary.ru/PBNTQH

Received 13.12.2024 / Accepted 21.03.2025 / Published 30.09.2025

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространённых нейродегенеративных заболеваний, характеризуется прогрессирующим разрушением прежде всего дофаминергических нейронов в области чёрной субстанции головного мозга, что ведёт к резкому дефициту дофамина и появлению таких симптомов, как замедленность движений, мышечная ригидность и тремор покоя [1, 2]. С каждым годом растёт количество людей с БП, причём это объясняется не только постарением населения, по-видимому, играют роль определённые взаимодействия генетических, эпигенетических и экологических факторов, понимание которых требует дальнейшего изучения [3–5].

Основу фармакотерапии БП составляют препараты леводопы и другие дофаминергические препараты [6]. Леводопа, являясь предшественником дофамина и проникая через гематоэнцефалический барьер, превращается в дофамин и восполняет дефицит этого нейромедиатора. Другие препараты, такие как агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы B (МАО-B) и препараты амантадина, непосредственно влияют на дофаминовые рецепторы либо усиливают/пролонгируют действие леводопы [7, 8].

Генетические особенности отдельно взятого пациента могут явиться одним из ведущих факторов, определяющих терапевтический ответ на дофаминергическую терапию. Дофамин метаболизируется двумя ферментами: катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ) и моноаминоксидазой типа Б (МАО-Б), которые кодируются генами *COMT* и *MAO-B*, расположенными на хромосомах 22q11.21 и Xp11.3 соответственно [9].

Полиморфный вариант *Val158Met* (rs4680) гена *COMT* значительно изменяет активность фермента. Аллель G, кодирующий валин, ассоциирован с более высокой активностью фермента КОМТ и, как следствие, более быстрым истощением запасов дофамина в синапсе; аллель A, кодирующий метионин, связан с медленной активностью КОМТ и более длительным сохранением дофамина в синапсе [10]. Полиморфный вариант *A644G* (rs1799836) гена *MAO-B* может изменять активность фермента МАО-Б. Так, генотипы *TT* (AA), *TC* (AG), *CC* (GG) связаны с высокой, промежуточной и низкой активностью данного фермента соответственно [11].

Большинство исследований посвящены изучению ассоциаций полиморфных вариантов генов *COMT* и *MAO-B* с развитием лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций у пациентов с БП [12–16], но нет исследований, направленных на изучение выраженности ответа на дофаминергическую терапию в зависимости от носительства полиморфных вариантов. Это обусловило выбор конкретных генов и полиморфных вариантов, включённых в настоящее исследование.

Цель исследования – изучение взаимосвязи между выраженностью ответа на дофаминергическую терапию и носительством полиморфных вариантов генов *COMT* (rs4680) и *MAO-B* (rs1799836) у пациентов с БП.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Центра нейродегенеративных заболеваний Клиники ЯНЦ КМП и включило 96 пациентов (43 мужчины и 53 женщины) с БП 2–3-й стадии по модифицированной шкале Hoehn–Yahr в период с января 2021 г. по декабрь 2022 г.

Критерии включения в исследование:
- клинически достоверный диагноз БП по критериям Международного общества изучения расстройств движения и БП (2013);
- постоянный приём препаратов леводопы или других противопаркинсонических препаратов как минимум в течение предшествующего года;
- возраст 18 лет и старше.

Критерии невключения:
- пациенты со вторичным паркинсонизмом или паркинсонизмом в рамках мультисистемных нейродегенераций;
- пациенты с тяжёлыми соматическими заболеваниями;
- пациенты, которые принимали холинолитики, антидементные препараты, антидепрессанты в течение предшествующих 6 мес;
- отказ от участия в исследовании.

Исследование проводилось при добровольном информированном письменном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике ЯНЦ КМП (протокол № 51 от 17.12.2020).

Средний возраст пациентов составил 66,58 ± 9,37 года (95% ДИ 64,68–68,48), средняя продолжительность болезни – 5,71 ± 3,59 года (95% ДИ 4,98–6,44). Большинство пациентов (66,7%) принимали препараты леводопы/карбидопы, медиана суточной дозы составила 500,0 [375,0; 750,0] мг. 40,6% пациентов принимали комбинированную дофаминергическую терапию. В табл. 1 приведена полная характеристика включённых в исследование пациентов.

Всем включённым в исследование пациентам проводили тест эффективности принимаемой дофаминергической

терапии. После получения согласия пациенту отменяли все принимаемые противопаркинсонические препараты до достижения наихудшего состояния (1-я фаза), по оценке самого пациента, во время которого изучали двигательные нарушения (3-я часть шкалы Унифицированной рейтинговой шкалы БП). Затем после приёма однократной дозы уже принимаемых дофаминергических препаратов и достижения наилучшего эффекта (2-я фаза) двигательные нарушения оценивали повторно. Мы принимали баллы в наихудшем состоянии как исходный уровень и рассчитывали их изменение (в %) в наилучшем состоянии после приёма дофаминергических препаратов.

Молекулярно-генетическое исследование проведено в лаборатории молекулярной генетики Центра предиктивной медицины и биоинформатики Республиканской клинической больницы № 3. Забор крови у пациентов производили из кубитальной вены в вакуумные пробирки «Improvacuter» («Guangzhou Improve Medical Instruments»), содержащие 0,5 М раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты. Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью набора для выделения ДНК/РНК «Амплисенс РИБО-ПРЕП» (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) согласно инструкции производителя. Выделенную ДНК хранили при –20°C. Полиморфные варианты генов *COMT* (rs4680) и *MAO-B* (rs1799836) определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе нуклеиновых кислот «CFX 96» («Bio-Rad») с использованием коммерческих наборов реагентов (rs4680: «Синтол»; rs1799836: «ТестГен»). Для генотипирования полиморфного варианта rs4680 гена *COMT* использовали праймеры 5'-TCGTGGACGCCGTGATTCAGG-3' и 5'-AGGTCTGACAACGGGTCAGGC-3', для генотипирования полиморфного варианта rs1799836 гена *MAO-B* – праймеры 5'-GGAACCTCTTATACCACAGG3 и 5'-GACTGCCAGATTTCATCCTC-3'. Для анализа результатов генотипирования применяли технологию аллельных дискриминаций TaqMan и флюоресцентных зондов.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе «SPSS Statistics v. 25.0». Количественные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественные данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD) с расчётом 95% доверительного интервала (ДИ). При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q_{25}; Q_{75}]). Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) применён для сравнения 3 групп независимых количественных переменных при нормальном распределении, при статистически значимом различии проводился апостериорный post-hoc-анализ. Для сравнения 2 групп независимых количественных переменных при нормальном распределении применяли t-критерий для независимых выборок.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов с БП

Параметр	Значение
Всего пациентов	96
Мужчины, *n* (%)	43 (44,8)
Средний возраст, лет	66,58 ± 9,37
Средняя продолжительность болезни, лет	5,71 ± 3,59
Форма болезни, *n* (%):	
смешанная	65 (67,7)
акинетико-ригидная	18 (18,8)
дрожательная	13 (13,5)
Приём препаратов леводопы/карбидопы, *n* (%)	64 (66,7)
Медиана [Q1; Q3] суточной дозы леводопы, мг	500,0 [375,0; 750,0]
Комбинированная дофаминергическая терапия, *n* (%)	39 (40,6)
Приём агонистов дофаминовых рецепторов, *n* (%)	45 (46,9)
Приём препаратов амантадина, *n* (%)	31 (32,3)
Медиана [Q1; Q3] эквивалентной суточной дозы леводопы, мг/сут	500,0 [300,0; 750,0]
Средний балл по Унифицированной рейтинговой шкале БП, 3-я часть:	
1-я фаза	54,25 ± 16,57
2-я фаза	32,53 ± 15,69
Средний балл по Монреальской шкале оценки когнитивных функций:	
1-я фаза	19,6 ± 4,97
2-я фаза	23,43 ± 4,97

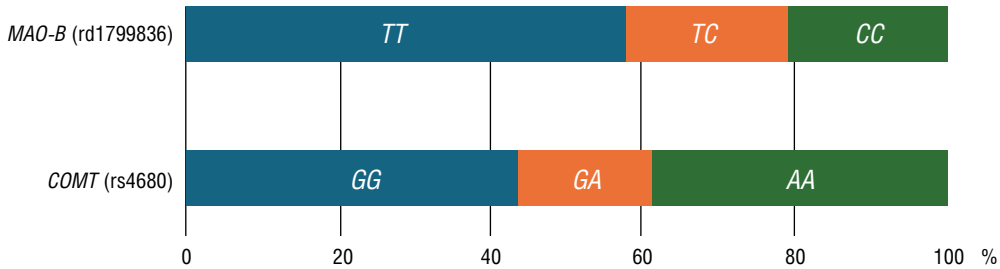

Рис. 1. Распределение частот генотипов в генах *MAO-B* и *COMT*.

Таблица 2. Ассоциация полиморфного варианта rs4680 гена *COMT* с ответом на дофаминергическую терапию

Генотип/аллель	*n*	Разница по 3-й части Унифицированной рейтинговой шкалы БП (%)		*p*
		M ± SD	95% ДИ	
GG	42	45,30 ± 17,80	39,77–50,87	
GA	17	36,15 ± 18,90	26,39–45,91	0,12
AA	37	39,07 ± 16,17	33,68–44,46	
G	101	43,78 ± 18,15	40,20–47,36	**0,038**
A	91	38,53 ± 16,58	35,07–41,97	

Качественные данные приведены в виде частот (%). Значимыми различия считали при $p \leqslant 0{,}05$.

Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. На рис. 1 представлено частотное распределение генотипов включённых в исследование полиморфных вариантов генов.

Результаты

В табл. 2 представлено сравнение разности двигательного дефицита пациентов с БП в двух фазах исследования в зависимости от носительства полиморфного варианта rs4680 гена *COMT*. Носители генотипа *GG* по сравнению с носителями генотипа *AA* характеризовались более выраженным снижением двигательного дефицита в ответ на проводимую противопаркинсоническую терапию, однако различия не были значимыми. Аллельный анализ показал, что носители аллеля *G* гена *COMT* (rs4680) лучше отвечают на дофаминергическую терапию, чем носители аллеля *A* ($p = 0{,}038$).

Поскольку ген *MAO-B* располагается на Х-хромосоме, анализ проводили как в общей выборке, так и раздельно по гендерной принадлежности. В общей выборке мы не выявили статистически значимого различия в ответе на противопаркинсоническую терапию в зависимости от распределения генотипов, хотя меньшее снижение двигательного дефицита наблюдалось у гетерозигот ($p = 0{,}093$). Среди мужчин также не обнаружили статистически значимых различий в зависимости от носительства аллеля *T* или аллеля *C* ($p = 0{,}941$). У женщин однофакторный дисперсионный анализ выявил значимую ($p = 0{,}043$) разницу в динамике двигательного дефицита в зависимости от генотипов полиморфного варианта rs1799836. Апостериорный тест показал, что разница обусловлена различиями в генотипах гетерозигот *TC* и гомозигот по мутантному аллелю *CC* (35,45 ± 17,78 против 55,16 ± 11,22; $p = 0{,}019$). Следовательно, генотип *CC* у женщин ассоциировался с лучшим ответом на дофаминергическую терапию. В то же время аллельный анализ, проведённый как в общей группе, так и раздельно по гендерному признаку, значимых различий не выявил (табл. 3).

Обсуждение

Полиморфные варианты генов *COMT* и *MAO-B*, включённые в настоящее исследование, ранее неоднократно на разных популяциях изучались как с целью определения риска развития БП, так и для определения взаимосвязи с ответом на фармакотерапию болезни. В метаанализе, основанном на анализе 20 исследований «случай–контроль» и включением 2846 опытных образцов и 3508 контрольных образцов, было доказано, что генотип *AA* полиморфного варианта *A644G* гена *MAO-B* связан с повышенным риском БП по сравнению с генотипами *AG* + *GG* (OR = 1,32; 95% ДИ 1,18–1,47) [17]. Напротив, генотипы *AG* и *GG* были ассоциированы с более частым и более ранним развитием лекарственных дискинезий у пациентов с БП, что авторы объясняли низкой активностью фермента МАО-Б и более высоким уровнем содержанием дофамина в синаптической щели [12, 18]. Изучалось также влияние гаплотипов гена *COMT* (rs6269:*A>G*; rs4633*C>T*; rs4818:*C>G* и rs4680:*A>G*) на дозу леводопы у пациентов с БП. В ходе исследования было установлено, что пациенты, имеющие гаплотип *G_C_G_G*, ассоциированный с высокой активностью фермента КОМТ, по сравнению с носителями других гаплотипов, принимают более высокие дозы леводопы (604,2 ± 261,9 мг против 512,2 ± 133,5 мг, $p < 0{,}05$) [19]. Изучение влияния генов *MAO-B* и *COMT*

Таблица 3. Ассоциация полиморфного варианта rs1799836 гена *MAO-B* с ответом на дофаминергическую терапию

Генотип/аллель	*n*	Разница по 3-й части Унифицированной рейтинговой шкалы БП, %		*p*
		M ± SD	95% ДИ	
Общая выборка				
TT	56	42,02 ± 18,23	37,13–46,90	0,093
TC	20	35,27 ± 17,3	27,16–43,38	
CC	20	45,26 ± 15,29	38,10–52,42	
T	132	40,99 ± 18,13	37,87–44,12	0,724
C	60	41,93 ± 16,42	37,69–46,17	
Мужчины				
T	30	40,22 ± 17,74	35,71–44,74	0,941
C	13	39,93 ± 14,51	34,07–45,79	
Женщины				
TT	26	44,09 ± 19,05	36,39–51,78	**0,043**
TC	20	35,45 ± 17,78	26,89–44,02	$p_{TT,TC}$ = 0,1*
CC	7	55,16 ± 11,22	44,78–65,53	$p_{TT,CC}$ = 0,344* **$p_{TC,CC}$ = 0,019***
T	72	41,78 ± 18,86	37,32–46,24	0,604
C	34	43,82 ± 17,97	37,44–50,18	

Примечание. *Для апостериорного теста использован критерий Шеффе.

на развитие БП в якутской популяции только планируется, с акцентом на этническую принадлежность.

В исследовании мы оценили, может ли носительство определённых генотипов или аллелей полиморфных вариантов генов *COMT* и *MAO-B* влиять на чувствительность к дофаминергической терапии пациентов с БП. Под дофаминергической терапией мы подразумевали любую терапию, способную усилить дофаминергическую передачу. Это лечение препаратами леводопы, агонистами дофаминовых рецепторов, ингибиторами МАО-Б, препаратами амантадина. Мы не включили в исследование пациентов, принимающих любые другие препараты, которые могут изменить ответ на проводимую противопаркинсоническую терапию как в сторону усиления, так и в сторону угнетения. По результатам нашего исследования, носители аллеля *G* полиморфного варианта rs4680 гена *COMT* отличались более выраженным снижением двигательного дефицита при приёме противопаркинсонических препаратов. Однако генотип *GG* и аллель *G* ассоциируются с высокой активностью фермента КОМТ и, следовательно, быстрым истощением запасов дофамина [15]. Наш вывод не вполне сходится с этими данными, вероятно, имеют место и другие механизмы, определяющие выраженность ответа.

По нашим данным, женщины – носители генотипа *CC* гена *MAO-B* (rs1799836) отличались лучшим ответом на проводимую противопаркинсоническую терапию. Генотип *CC* (в большинстве исследований обозначается как *GG*) связан с низкой активностью фермента МАО-Б [17]. Следовательно, носители данного генотипа могут нуждаться в более низких дозах противопаркинсонических препаратов или иметь лучший ответ на эквивалентные дозы препаратов. В то же время T. Sampaio и соавт. установили, что мужчины – носители аллеля *G* гена *MAO-B* (rs1799836) имеют более высокий относительный шанс лечения, напротив, высокими дозами леводопы (> 600 мг/сут; p = 0,04); в то же время у женщин значимых различий по частоте носительства генотипов и аллелей данного полиморфизма и приёму различных доз леводопы не выявлено [12].

Наше исследование имеет ряд существенных ограничений, главное из которых – отсутствие разделения пациентов по группе принимаемых противопаркинсонических препаратов. Вероятно, носители различных генотипов будут по-разному реагировать на препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов и другие препараты. Несмотря на это, мы установили, что чувствительность к дофаминергической терапии зависит от полиморфных вариантов генов, продукты которых участвуют в метаболизме леводопы. Во-вторых, пациенты принимали противопаркинсонические препараты в различных дозах. В связи с этим было решено рассчитать разность в фазах исследования не в абсолютных числах (баллах), а в процентах. В ходе исследования мы не меняли дозы уже принимаемых препаратов. Мы временно отменяли принимаемые противопаркинсонические препараты на ночь, однако большинство пациентов к утру следующего дня не достигали наихудшего состояния, в связи с чем период отмены был пролонгирован. Третьим важным ограничением является малый объём выборки и отсутствие разделения пациентов по этнической принадлеж-

ности. Мы предполагаем, что представители различных этносов также будут иметь особенности в чувствительности к противопаркинсонической терапии.

Заключение

На основе полученных данных можно предположить, что не только развитие лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций, но и чувствительность к дофаминергической терапии в целом у пациентов с БП может быть обусловлена носительством определённых полиморфных вариантов генов *COMT* и *MAO-B*. Безусловно, необходимы более масштабные исследования с разделением пациентов по принимаемым противопаркинсоническим препаратам и этнической принадлежности.

Список источников | References

1. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2020;323(6):548–560. doi: 10.1001/jama.2019.22360
2. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2021;20(5):385–397. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2
3. Deliz JR, Tanner CM, Gonzalez-Latapi P. Epidemiology of Parkinson's disease: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2024;24(6):163–179. doi: 10.1007/s11910-024-01339-w
4. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The incidence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;46(4):292–300. doi: 10.1159/000445751
5. Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Яковенко Е.В. и др. Эпигенетика нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся расстройствами движений. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона*. 2022;(2):215–218.
Fedotova EYu, Abramycheva NYu, Yakovenko EV, et al. Epigenetics of neurodegenerative diseases accompanied by movement disorders. *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease*. 2022;(2):215–218. doi: 10.24412/2226-079X-2022-12471
6. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, et al. Dopaminergic therapy for motor symptoms in early Parkinson disease Practice Guideline Summary: a report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2021;97(20):942–957. doi: 10.1212/WNL.0000000000012868
7. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. *Практическая медицина*. 2017;(1):45–51.
Levin OS, Artemyev DV, Bril EV, Kulua TK. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Practical medicine*. 2017;(1):45–51.
8. DeMaagd G, Philip A. Part 2: introduction to the pharmacotherapy of Parkinson's disease, with a focus on the use of dopaminergic agents. *P T*. 2015;40(9):590–600.
9. Fatima TS, Fathima ST, Kandadai RM, et al. Association of catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms and haplotypes in the levodopa-induced adverse events in subjects with Parkinson's disease. *Indian J Clin Biochem*. 2023;38(2):262–274. doi: 10.1007/s12291-022-01046-8
10. Muellner J, Gharrad I, Habert MO, et al. Dopaminergic denervation severity depends on COMT Val158Met polymorphism in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(5):471–476. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.02.009
11. Löhle M, Mangone G, Hermann W, et al. Functional MAOB gene intron 13 polymorphism predicts dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2022;2022:5597503. doi: 10.1155/2022/5597503
12. Sampaio TF, dos Santos EUD, de Lima GDC, et al. MAO-B and COMT genetic variations associated with levodopa treatment response in patients with Parkinson's disease. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(7):920–926. doi: 10.1002/jcph.1096
13. Ахмадеева Г.Н., Хидиятова И.М., Насибуллин Т.Р. и др. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминергической системы (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, TH, COMT и MAO-B) с идиопатической болезнью Паркинсона. *Якутский медицинский журнал*. 2017;(3):5–9.
Akhmadeeva GN, Hidoyatova IM, Nasibullin TR, et al. A study of the association of polymorphic variants of the dopaminergic system genes (DDR1, DDR2, DDR3, DDR4, TH, CO and MAO-B) with idiopathic Parkinson's disease. *Yakut Medical Journal*. 2017;(3):5–9.
14. Ivanova SA, Alifirova VM, Pozhidaev IV, et al. Polymorphisms of catechol-O-methyl transferase (COMT) gene in vulnerability to levodopa-induced dyskinesia. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1):340–346. doi: 10.18433/jpps29903
15. Zhao C, Wang Y, Zhang B, et al. Genetic variations in catechol-O-methyltransferase gene are associated with levodopa response variability in Chinese patients with Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):9521. doi: 10.1038/s41598-020-65332-2
16. Xiao Q, Qian Y, Liu J, et al. Roles of functional catechol-O-methyltransferase genotypes in Chinese patients with Parkinson's disease. *Transl Neurodegener*. 2017;6:11. doi: 10.1186/s40035-017-0081-9
17. Liu Y, Wang Z, Zhang B. The relationship between monoamine oxidase B (MAOB) A644G polymorphism and Parkinson disease risk: a meta-analysis. *Ann Saudi Med*. 2014;34(1):12–17. doi: 10.5144/0256-4947.2014.12
18. Kakinuma S, Beppu M, Sawai S, et al. Monoamine oxidase B rs1799836 G allele polymorphism is a risk factor for early development of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *eNeurologicalSci*. 2020;19:100239. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100239
19. Bialecka M, Kurzawski M, Klodowska-Duda G, et al. The association of functional catechol-O-methyltransferase haplotypes with risk of Parkinson's disease, levodopa treatment response, and complications. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(9):815–821. doi: 10.1097/FPC.0b013e328306c2f2

Информация об авторах

Хабарова Юлия Ильинична – м. н. с., врач-невролог, зав. неврологическим отделением Центра нейродегенеративных заболеваний Клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия, https://orcid.org/0000-0002-5674-4426
Таппахов Алексей Алексеевич – канд. мед. наук, доцент каф. «Неврология и психиатрия» Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия; с. н. с. Центра нейродегенеративных заболеваний Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия, https://orcid.org/0000-0002-4159-500X
Попова Татьяна Егоровна – д-р мед. наук, врач-невролог ООО «Медицинская клиника Лотос», Якутск, Россия, https://orcid.org/0000-0003-1062-1540
Максимова Надежда Евгеньевна – биолог Центра предиктивной медицины и биоинформатики Республиканской клинической больницы № 3, Якутск, Россия, https://orcid.org/0009-0003-9677-7526
Асекритова Александра Степановна – канд. мед. наук, доцент каф. «Внутренние болезни и общеврачебная практика (семейная медицина)» Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия; зав. Центром предиктивной медицины и биоинформатики Республиканской клинической больницы № 3, Якутск, Россия, https://orcid.org/0000-0002-5378-2128
Татаринова Ольга Викторовна – д-р мед. наук, главный врач Республиканской клинической больницы № 3, Якутск, Россия; с. н. с. Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия, https://orcid.org/0000-0001-5499-9524

Вклад авторов: *Хабарова Ю.И.* – сбор и проведение исследования, разработка дизайна статьи, интерпретация данных, анализ данных, написание текста статьи; *Таппахов А.А.* – разработка концепции и дизайна статьи, координация разработки, редактирование и финальная корректировка текста статьи, курирование научно-исследовательской работы, утверждение окончательного варианта текста; *Попова Т.Е.* – разработка проекта исследования, финальная корректировка текста, утверждение окончательного варианта текста; *Асекритова А.С.* – координация разработки исследования; *Максимова Н.Е.* – проведение молекулярно-генетического исследования; *Татаринова О.В.* – организация исследования. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Yuliya I. Khabarova – junior researcher, neurologist, Head, Neurological department, Center for neurodegenerative diseases, Clinic of the Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia, https://orcid.org/0000-0002-5674-4426
Alexey A. Tappakhov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology and psychiatry, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; senior researcher, Neurodegenerative disorders center, Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia, https://orcid.org/0000-0002-4159-500X
Tatiana E. Popova – Dr. Sci. (Med.), neurologist, LLC “Lotus Medical Clinic”, Yakutsk, Russia, https://orcid.org/0000-0003-1062-1540
Nadezhda E. Maksimova – biologist, Center for predictive medicine and bioinformatics, Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russia, https://orcid.org/0009-0003-9677-7526
Aleksandra S. Asekritova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of internal medicine and general practice (family medicine), M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; Head, Center for predictive medicine and bioinformatics, Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russia, https://orcid.org/0000-0002-5378-2128
Olga V. Tatarinova – Dr. Sci. (Med.), Chief doctor, Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russia; senior researcher, Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia, https://orcid.org/0000-0001-5499-9524

Contribution of the authors: *Khabarova Yu.I.* – data collection and research implementation, article design development, data interpretation and analysis, manuscript writing; *Tappakhov A.A.* – conceptualization and article design, coordination of development, manuscript editing and final revision, supervision of the research project, and approval of the final manuscript version; *Popova T.E.* – study design development, final text revision, and manuscript approval; *Asekritova A.S.* – coordination of the study; *Maksimova N.E.* – research implementation; *Tatarinova O.V.* – organization of the study. All authors made significant contributions to the study’s conceptualization, execution, and manuscript preparation, and have read and approved the final version for publication.