

А.А. Таппахов, Т.Е. Попова, Т.Г. Говорова, Н.А. Шнайдер,
Е.Э. Вайман, Р.Ф. Насырова

АССОЦИАЦИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ В ГЕНАХ *DRD3* И *LINGO1* С РАЗВИТИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ДИСКИНЕЗИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.02

УДК 616-009.2

Изучена ассоциация однонуклеотидных вариантов (ОНВ) rs6280 гена *DRD3* и rs9652490 гена *LINGO1* с развитием лекарственных (леводопа-индуцированных) дискинезий (ЛД) у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Полученные результаты пилотного исследования свидетельствуют об отсутствии предиктивной роли носительства ОНВ rs6280 гена *DRD3* и rs9652490 гена *LINGO1* в развитии ЛД у пациентов с БП, проживающих в Республике Саха (Якутия). Однако авторы не исключают влияния небольшого объема выборки на результаты проведенного ассоциативного генетического исследования.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, двигательные расстройства, леводопа, нежелательная реакция, лекарственные дискинезии, фармакогенетика, персонализированная медицина, однонуклеотидный вариант, *DRD3*, *LINGO1*.

The association of SNV rs6280 of the *DRD3* gene and rs9652490 of the *LINGO1* gene with the development of drug (levodopa-induced) dyskinesia (LD) in patients with Parkinson's disease (PD) was studied. The obtained results of the pilot study indicate the absence of a predictive role of the carriage of SNV rs6280 of the *DRD3* gene and rs9652490 of the *LINGO1* gene on the development of LD in PD patients living in the Republic of Sakha (Yakutia). However, the authors do not exclude the influence of a small sample size on outcomes of the associative genetic study.

Keywords: Parkinson disease, movement disorders, levodopa, adverse reaction, drug dyskinesia, pharmacogenetics, personalized medicine, single nucleotide variant, *DRD3*, *LINGO1*.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) – одно из распространенных нейродегенеративных заболеваний в мире [1, 24]. Одним из эффективных лекарственных препаратов в фармакотерапии БП до сих пор остаются препараты леводопы [5, 19, 24], обладающие такими преимуществами,

как высокая эффективность на всех стадиях болезни, низкая частота нежелательных реакций (НР), доступность. Однако длительный прием данной группы препаратов ассоциирован с развитием лекарственных (леводопа-индуцированных) дискинезий (ЛД), которые представляют собой хореоформные гиперкинезы, возникающие вследствие чрезмерной стимуляции дофаминовых рецепторов [4, 14]. В основе развития ЛД лежит, главным образом, продолжающаяся гибель nigrostriарных нейронов с утратой их «буферной емкости» [3]. Примерно треть пациентов на пятый год болезни уже имеют ЛД, их доля может достигнуть 100% к 10-му году болезни [16].

Установлено, что ЛД могут быть сопряжены с носительством определенных однонуклеотидных вариантов (ОНВ) кандидатных генов, продукты которых участвуют в метаболизме леводопы. Так, носительство аллеля А ОНВ rs4680 гена *COMT* (кодирует фермент катехоламинтрансферазу), гомозиготного генотипа АА ОНВ rs1799836 (A644G) гена *MAO-B* (кодирует фермент моноаминоксидазу типа В), аллеля Т ОНВ rs393795 (653+4065C>A) гена *SLC6A3* (кодирует транспортер дофамина – DAT1, который осуществляет активный обратный захват дофамина из синапсов), экспансии по-

вторя *CA_n-STR* гена *DRD2* (кодирует дофаминовый рецептор подтипа D₂), а также другие ОНВ активно изучающихся в последние годы кандидатных генов были ассоциированы с более ранним развитием ЛД у пациентов с БП [7, 9, 12, 22, 27]. В то же время ограничено количество исследований предиктивной роли носительства ОНВ в генах *DRD3* и *LINGO1* в развитии ЛД.

Ген *DRD3* кодирует подтип D₃ дофаминовых рецепторов, который относится к одному из пяти дофаминовых рецепторов человека и по своей фармакологии и сигнальной системе отличается от рецепторов подтипов D₁ и D₂. Рецепторы подтипа D₃ расположены как в пресинаптических мембранах нервных клеток (ауторецептор), так и в постсинаптических мембранах. Большое количество D₃-рецепторов обнаруживается в лимбической системе мозга, которая связана с когнитивными, эмоциональными и эндокринными функциями. Носительство ОНВ гена *DRD3* может оказывать влияние на формирование терапевтического ответа на противопаркинсонические и антипсихотические препараты, развитие НР и способствует развитию алкогольной, никотиновой и героиновой зависимости [11, 30].

Ген *LINGO1* кодирует лейцин-богатый повтор и иммуноглобулин-по-

ТАППАХОВ Алексей Алексеевич – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. Центра нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП, tappakhov@gmail.com; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора по науке ЯНЦ КМП, tata2504@yandex.ru; **ГОВОРОВА Татьяна Гаврильевна** – к.м.н., зав. лаб. Клиники СВФУ им. М.К. Аммосова, govorovatatyana@mail.ru; **ШНАЙДЕР Наталья Алексеевна** – д.м.н., проф., в.н.с. Центра персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург, в.н.с. Центра коллективного пользования Молекулярные и клеточные технологии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, naschnaider@yandex.ru; **ВАЙМАН Елена Эдуардовна** – невролог, м.н.с. Центра персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, vaimanelenados@gmail.com; **НАСЫРОВА Регина Фаритовна** – д.м.н., гл.н.с. руковод. отделения Центра персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, reginaf@bekhterev.ru

добный домен, содержащий белок 1, также известный как *LINGO1*. Этот белок принадлежит к семейству белков, которые играют ключевую роль в биологии центральной нервной системы (ЦНС). *LINGO1* является функциональным компонентом рецептора Nogo (ингибитор роста нейритов), также известного как рецептор ретикулона 4. Белок *LINGO1* экспрессируется преимущественно в ЦНС, включая нейроны и олигодендроциты, и участвует в регуляции нервного апоптоза, ингибируя активность эволюционно-консервативную серин-треонин-киназу 3 типа (WNK3). Области головного мозга, идентифицированные как высокоэкспрессирующие транскрипты Lingo-1, также в значительной степени вовлечены в развитие различных психоневрологических расстройств, включая БП, а также лекарственно-индуцированных НР со стороны ЦНС [6, 23].

Цель исследования – изучение ассоциации ОНВ rs6280 гена *DRD3* и rs9652490 гена *LINGO1* с развитием ЛД у пациентов с БП.

Материал и методы исследования. Объектом исследования явились пациенты с БП, наблюдающиеся в Центре экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии Клиники Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова (г. Якутск). Протокол исследования одобрен на заседании локального комитета по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (Протокол от 9 ноября 2016 г. № 43).

В исследование были включены 47 неродственных пациентов с БП, которые проходили тщательный анамнестический и клинический отбор с использованием критериев включения и исключения.

Критерии включения:

- 1) клинически достоверный диагноз БП согласно критериям MDS [15];
- 2) возможность прохождения полного объема исследований согласно протоколу исследования;

3) согласие пациента на генетический анализ.

Критерии исключения:

- 1) случаи вторичного и третичного паркинсонизма;
- 2) невыполнение полного объема протокола исследования;
- 3) отказ пациента или законного представителя от генетического исследования;
- 4) неиспользование противопаркинсонических препаратов.

Средний возраст пациентов составил $69,0 \pm 7,67$ года, медиана возраста – $69,0 [64,0; 75,0]$ лет. Из 47 пациентов с БП мужчин 21 чел. (44,7%), женщин – 26 чел. (55,3%). Среди наблюдаемых пациентов 29 чел. (61,7%) были представителями якутской этнической группы, 18 чел. (38,3%) – русской этнической группы. Преобладали пациенты со смешанной формой БП (72,3%), на долю акинетико-ригидной и дрожательной форм болезни приходилось по 14,9 и 12,8% пациентов соответственно. Средняя продолжительность БП составила $5,94 \pm 4,09$ лет, медиана продолжительности болезни – $5,0 [3,0; 9,0]$ лет. Усредненная стадия БП по шкале Хен-Яра составила $2,78 \pm 0,87$, медиана – $3,0 [2,0; 3,0]$.

Из образцов крови всех включенных в исследование пациентов выделена дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) с использованием готового набора «ДНК-сорб-В». Генотипирование проведено на амплификаторе Real-Time CFX96 (Bio-Rad, США) с использованием готового набора реагентов «ТестГен» (Россия). Программа амплификации включала первую денатурацию при температуре 95°C в течение 2 мин, далее 40 циклов при температуре 94°C в течение 10 с и при температуре 60, 62 и 58°C в течение 20 с, измерение сигнала флуоресценции проводилось на втором этапе. В табл. 1 представлена нуклеотидная последовательность прямого и обратного праймеров исследованных ОНВ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS Statistics, version 25 (StatSoft, USA).

Описательная статистика 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. Для анализа номинальных данных применялись четырехпольные таблицы сопряженности с использованием χ^2 критерия Пирсона и точного критерия Фишера. Соотношение частоты генотипов и аллельных вариантов ОНВ изучаемых кандидатных генов проверялось на соответствие закону Харди-Вайнберга. Частота генотипов и аллелей каждого ОНВ рассчитывалась в % от общего их количества, принятого за 100 %, с вычислением относительных шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Критический уровень статистической значимости для двух групп определен при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Из наблюдаемых нами 47 пациентов с БП у 7 чел. (14,9%) выявлены ЛД. Сравнительный анализ клинико-anamнестических данных пациентов с ЛД и без таковых представлен в табл. 2.

Согласно табл. 2, пациенты с БП обеих групп (с и без ЛД) не отличались по возрасту, полу и этнической принадлежности, стадии заболевания, немоторным симптомам и степени когнитивных нарушений. В то же время обращает внимание более продолжительное течение заболевания у пациентов с ЛД, хотя и не достигнут статистически значимый уровень ($p > 0,05$). Кроме того, в данной группе пациентов выявлено частое развитие моторных флуктуаций. Справедливо, что ЛД были тесно взаимосвязаны со стажем леводопы-терапии и более высокой эквивалентной дневной дозой леводопы.

Далее мы проанализировали ассоциацию носительства аллелей и генотипов изучаемых ОНВ генов *DRD3* и *LINGO1* с ЛД при БП (табл. 3). Однако предиктивной роли этих ОНВ в риске развития ЛД у пациентов (якутов и русских) с БП, проживающих на территории Республики Саха (Якутия), не найдено.

Ген *DRD3* локализован на 3-й хромосоме (локус 3q13.3) [10]. ОНВ rs6280

Таблица 1

Нуклеотидная последовательность праймеров генов *DRD3* и *LINGO1*

Однонуклеотидный вариант, ген, хромосомная локализация	Нуклеотидная последовательность праймеров
rs6280, ген <i>DRD3</i> , 3q13.31	Прямой: GTAGGAGAGGGCATAGTAG Обратный: CTGTCTCTCACAGGAAG
rs9652490, ген <i>LINGO1</i> , 15q24.3	Прямой: AGGAGAAGAAAAGAGGTG Обратный: GGAGAATAGGAAGGAGAC

Таблица 2

Клинико-анамнестическое сравнение пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от наличия или отсутствия лекарственных дискинезий

Параметр	БП – ЛИД	БП + ЛИД	p-уровень
Возраст, лет	69,0 [64,0; 75,8]	68,0 [62,0; 75,0]	0,473
Мужчины / женщины, абс.	20 / 20	1 / 6	0,112
Якуты / русские, абс.	25 / 15	4 / 3	0,55
Продолжительность болезни, лет	4,5 [2,0; 7,75]	6,0 [5,0; 12,0]	0,065
Стадия болезни по шкале Хен-Яра	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,567
Количество НМС по NMSQuest	10,5 [5,25; 13,75]	7,0 [4,0; 9,0]	0,119
MoCA, балл	22,5 [16,0; 25,75]	24,0 [17,0; 27,0]	0,6
MMSE, балл	27,5 [23,25; 30,0]	29,0 [24,0; 30,0]	0,465
FAB, балл	17,0 [11,25; 18,0]	17,0 [13,0; 18,0]	0,654
3 часть UPDRS, балл	46,5 [29,25; 56,0]	27,0 [24,0; 53,0]	0,22
Моторные флюктуации, %	17,5	57,1	0,04
Прием препаратов леводопы, %	82,5	100	0,57
Стаж леводопы-терапии, лет	2,0 [1,0; 3,0]	4,0 [3,0; 6,0]	0,007
LEDD, мг/сут	675,0 [500,0; 787,5]	1150,0 [862,0; 1187,0]	< 0,001

Примечание. БП – ЛИД – пациенты с БП без лекарственных дискинезий; БП + ЛИД – пациенты с БП с лекарственными дискинезиями; НМС – немоторные симптомы; NMSQuest – шкала оценки немоторных симптомов (non-motor symptoms questionnaire); MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивного статуса (Montreal Cognitive Assessment); MMSE – Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination); FAB – батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery); UPDRS – унифицированная шкала оценки тяжести болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale); LEDD – дневная эквивалентная доза леводопы (levodopa equivalent daily dose).

Таблица 3

Ассоциация однонуклеотидных вариантов генов *DRD3* и *LINGO1* с лекарственными дискинезиями, индуцированными препаратами леводопы, при болезни Паркинсона, абс. (%)

Генотип	БП – ЛИД	БП + ЛИД	χ^2	p	ОШ (95 % ДИ)
Однонуклеотидный вариант rs6280 гена <i>DRD3</i>					
<i>Ser/Ser</i>	3 (7,5)	1 (14,3)	1,86	0,394	2,06 (0,18–23,2)
<i>Ser/Gly</i>	8 (20)	0			Н/Д
<i>Gly/Gly</i>	29 (72,5)	6 (85,7)			2,28 (0,24–21,1)
Однонуклеотидный вариант rs9652490 гена <i>LINGO1</i>					
<i>GG</i>	9 (22,5)	1 (14,3)	0,243	0,886	0,57 (0,06–5,41)
<i>AG</i>	21 (52,5)	4 (57,1)			1,2 (0,24–6,1)
<i>AA</i>	10 (25)	2 (28,6)			1,2 (0,2–7,18)

гена *DRD3* представляет собой замену аллеля *C*, кодирующего серин, на аллель *T*, кодирующий глицин. В результате замены серина (*Ser*) на глицин (*Gly*) в белке дофаминового рецептора подтипа *D₃* снижается его сродство к дофамину, отмечается ослабление его функции, вследствие чего пациенты с гомозиготным фенотипом *Gly/Gly* нуждаются в большей дозе агонистов дофаминовых рецепторов [9]. J.Y. Lee и соавт. обнаружили ассоциацию носительства гомозиготного генотипа *TT* данного ОНВ с развитием двухфазных ЛД (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,4–6,5) [13]. Аналогичные результаты были получены у пациентов с БП из Италии (ОШ 4,9; 95% ДИ 2,0–12,2) [25].

Ген *LINGO1* расположен на хромосоме 15q24 и кодирует трансмембранный гликопротеин ЦНС, который играет роль в структурной пластичности и выживаемости дофаминергических нейронов [18, 29]. В настоящее время установлено, что мутации и ОНВ в гене *LINGO1* связаны с развитием эссенциального тремора [2, 20, 31]. Что касается БП, то результаты неоднозначные. В исследовании Vilarino-Guell С. и коллег с охватом 426 чел. с БП сообщалось о повышении риска заболевания при носительстве гомозиготного генотипа *AA* ОНВ rs9652490 [20]. Напротив, группа ученых из Китая под руководством Xing Zuo в результате генотипирования 425 пациентов с БП не

выявили влияния ОНВ в данном гене на развитие заболевания [26]. Аналогичный результат получил Yih-Ru Wu с коллегами, изучив влияние данного ОНВ на 649 пациентах с БП из Тайваня и Сингапура [17]. В 2020 г. вышла публикация Ting Gao и соавт., в которой авторы также сообщают об отсутствии влияния ОНВ rs9652490 на развитие БП [8]. В то же время мы не обнаружили исследований о влиянии ОНВ в гене *LINGO1* на развитие ЛД у пациентов с БП.

В ходе нашего анализа мы не обнаружили статистически значимого влияния как ОНВ rs6280 гена *DRD3*, так и ОНВ rs9652490 гена *LINGO1* на развитие ЛД у пациентов с БП якутской и русской этнической групп.

Одним из значимых ограничений нашего исследования является малая выборка, что позволяет отнести данное исследование в категорию пилотных. Несмотря на это, справедливо утверждать, что длительный стаж леводопы-терапии и высокая суточная доза леводопы статистически значимо связаны с развитием ЛД ($p < 0,05$). Следовательно, отсутствие взаимосвязи развития ЛД при БП с носительством аллелей и генотипов изучаемых ОНВ кандидатных генов *DRD3* и *LINGO1* следует принять как истинно-отрицательный результат.

Заключение. Полученные результаты пилотного исследования сви-

детельствуют об отсутствии предиктивной роли носительства аллелей и генотипов OHB rs6280 гена *DRD3* и rs9652490 гена *LINGO1* на развитие ЛД у пациентов с БП, проживающих в Республике Саха (Якутия). Дальнейшие исследования в этом направлении, вероятно, не будут иметь успеха, однако необходимо увеличение объема выборки.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и докторов наук и ведущих научных школ Российской Федерации МК-2254.2020.7 «Фармакогенетический подход к профилактике осложнений противопаркинсонической терапии».

Литература

1. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению / О.С. Левин, Д.В. Артемьев, Е.В. Бриль [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – Т. 102, №1. – С. 45-51.
2. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment / O.S. Levin, D.V. Artemiev, E.V. Bril [et al.] // Practical medicine. – 2017. – Т. 102, No. 1. – P. 45-51.
3. Иллариошкин С.Н. Производные амантина в лечении болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин // Нервные болезни. – 2016. – №3. – С. 14-19.
4. Иллариошкин С.Н. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease / S.N. Illarionovskiy // Nervous diseases. – 2016. – No. 3. – P. 14-19.
5. Левин О.С. Леводопиндуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: возможности предупреждения и терапии / О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2015. – №3. – С. 15-25.
6. Levin O.S. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: possibilities of prevention and therapy / O.S. Levin // Modern therapy in psychiatry and neurology. – 2015. – No. 3. – P. 15-25.
7. Титова Н.В. Леводопин: история продолжается / Н.В. Титова, Е.А. Катунина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – №9. – С. 93-99.
8. Titova N.V. Levodopa: the story continues / N.V. Titova, E.A. Katunina // S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2014. – No. 9. – P. 93-99.
9. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств / Н.А. Шнайдер, Е.Э. Вайман, Н.Г. Незнанов [и др.] // СПБ.: Издательство "Деан", 2021. – 288 с.
10. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced extrapyramidal disorders / N.A. Shnayder, E.E. Vayman, N.G. Neznanov [et al.] - St. Petersburg: "Dean" publishing house, 2021. - 288 p.
11. Фармакогенетика лекарственных дискинезий при болезни Паркинсона / А.А. Таппахов, Т.Е. Попова, Т.Г. Говорова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – №12(1). – С. 87-92.
12. Pharmacogenetics of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease / A.A. Tappakhov, T.E. Popova, T.G. Govorova [et al.] // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. - 2020. - No. 12 (1). - P. 87-92. DOI: 10.14412 / 2074-2711-2020-1-87-92 DOI:10.14412/2074-2711-2020-1-87-92
13. Assessment of three essential tremor genetic loci in sporadic Parkinson's disease in Eastern China / T. Gao, J. Wu, R. Zheng [et al.] // CNS Neurosci Ther. – 2020. – Vol. 26(4). – P. 448-452. DOI:10.1111/cns.13272
14. Association of the *DRD2* CAn-STR and *DRD3* Ser9Gly polymorphisms with Parkinson's disease and response to dopamine agonists / S. Xu, J. Liu, X. Yang [et al.] // J Neurol Sci. – 2017. – Vol. 372. – P. 433-438. DOI:10.1016/j.jns.2016.08.005
15. Beaulieu J. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors / J. Beaulieu, R. Gainetdinov // Pharmacol Rev. – 2011. – Vol. 63(1). – P. 182-217. DOI:10.1124/pr.110.002642
16. Candidate genes encoding dopamine receptors as predictors of the risk of antipsychotic-Induced parkinsonism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients / E.E. Vaiman, N.A. Shnayder, M.A. Novitsky [et al.] // Biomedicines. – 2021. - Vol. 9. - P. 879. DOI:10.3390/biomedicines9080879
17. Catechol-O-methyltransferase Val158Met and the risk of dyskinesias in Parkinson's disease / L. De Lau, D. Verbaan, J. Marinus [et al.] // Mov Disord. – 2012. – Vol. 27(1). – P. 132-135. DOI:10.1002/mds.23805
18. Differential genetic susceptibility in diphasic and peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease / J.Y. Lee, J. Cho, E.K. Lee [et al.] // Mov Disord. – 2011. – Vol. 26(1). – P. 73-79. DOI:10.1002/mds.23400
19. Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions / R. Heumann, R. Moratalla, M. Herrero [et al.] // J Neurochem. – 2014. – Vol. 130(4). – P. 472-489. DOI:10.1111/jnc.12751
20. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease / A. Berardelli, G.K. Wenning, A. Antonini [et al.] // Eur J Neurol. – 2013. – Vol. 20. – P. 16-34. DOI:10.1111/ene.12022
21. Encarnacion E.V. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: Etiology, impact on quality of life, and treatments / E.V. Encarnacion, R.A. Hauser // Eur Neurol. – 2008. – Vol. 60(2). – P. 57-66. DOI:10.1159/000131893
22. Genetic analysis of "leucine-rich repeat (LRR) and immunoglobulin (Ig) domain-containing, Nogo receptor-interacting protein-1 (LINGO1)" in two independent Chinese parkinson's disease populations / Y-R. Wu, E-K. Tan, C-M. Chen [et al.] // Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet. – 2011. – Vol. 156(1). – P. 99-103. DOI:10.1002/ajmg.b.31124
23. Inhibition of the leucine-rich repeat protein LINGO-1 enhances survival, structure, and function of dopaminergic neurons in Parkinson's disease models / H. Inoue, L. Lin, X. Lee [et al.] // Proc Natl Acad Sci. – 2007. – Vol. 104(36). – P. 14430-14435. DOI:10.1073/pnas.0700901104
24. Lewitt P.A. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics / P.A. Lewitt // Mov Disord. – 2015. – Vol. 30(1). – P. 64-72. DOI:10.1002/mds.26082
25. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease / C. Vilarinho-Güell, C. Wider, O.A. Ross [et al.] // Neurogenetics. – 2010. – Vol. 11(4). – P. 401-408. DOI:10.1007/s10048-010-0241-x
26. LINGO1 rs9652490 is associated with essential tremor and Parkinson disease / C. Vilarinho-Güell, O.A. Ross, C. Wider [et al.] // Parkinsonism Relat Disord. – 2010. – Vol. 16(2). – P. 109-111. DOI:10.1016/j.parkreldis.2009.08.006
27. MAO-B and COMT Genetic Variations Associated With Levodopa Treatment Response in Patients With Parkinson's Disease / T. Sampaio, E. dos Santos, G. de Lima [et al.] // J Clin Pharmacol. – 2018. – Vol. 58(7). – P. 920-926. DOI:10.1002/jcph.1096
28. Neznanov N.G. A paradigm shift to treat psychoneurological disorders / N.G. Neznanov // Pers Psychiatry Neurol. – 2021. - Vol. 1(1). - P. 1-2.
29. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy / J.A. Obeso, M. Stamelou, C.G. Goetz [et al.] // Mov Disord. – 2017. – Vol. 32(9). – P. 1264-1310. DOI:10.1002/mds.27115
30. Polymorphisms of dopamine receptor genes and risk of L-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease / C. Comi, M. Ferrari, F. Marino [et al.] // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18(2). – P. 1-8. DOI:10.3390/ijms18020242
31. Screening for two SNPs of LINGO1 gene in patients with essential tremor or sporadic Parkinson's disease in Chinese population / X. Zuo, H. Jiang, J. Guo [et al.] // Neurosci Lett. – 2010. – Vol. 481(2). – P. 69-72. DOI:10.1016/j.neulet.2010.06.041
32. Sequence variants in *SLC6A3*, *DRD2*, and *BDNF* genes and time to levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease / N. Kaplan, A. Vituri, A. Korczyn [et al.] // J Mol Neurosci. – 2014. – Vol. 53(2). – P. 183-188. DOI:10.1007/s12031-014-0276-9
33. Tambasco N. Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments / N. Tambasco, M. Romoli, P. Calabresi // Curr Neuropharmacol. – 2017. – Vol. 16(8). – P. 1239-1252. DOI:10.2174/1570159x15666170510143821
34. Tan E-K. Linking LINGO1 to essential tremor / E-K. Tan // Eur J Hum Genet. – 2010. – Vol. 18(7). – P. 739-740. DOI:10.1038/ejhg.2010.25
35. Vaiman E.E. Pharmacogenetics of chlorpromazine and its role in the development of antipsychotic-induced parkinsonism / E.E. Vaiman, M.A. Novitsky, R.F. Nasyrova // Pers Psychiatry Neurol. – 2021. - Vol. 1(1). - P. 11-17. DOI:10.52667/2712-9179-2021-1-11-17
36. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor / H. Stefansson, S. Steinberg, H. Petursson [et al.] // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41(3). – P. 277-279. DOI:10.1038/ng.299