

**КОЛЯДА А. К.<sup>1</sup>, ВАЙСЕРМАН А. М.<sup>1</sup>, КРАСНЕНКОВ Д. С.<sup>1</sup>, ПЛЕТНЕВА Т. В.<sup>1,2</sup>,  
КАРАБАНЬ И. Н.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Государственное учреждение «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарёва НАМН Украины»,  
Украина, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67, e-mail: alex.genetic@gmail.com

<sup>2</sup> Частное высшее учебное заведение «Киевский медицинский университет УАНМ»,  
Украина, 01004, г. Киев, ул. Льва Толстого, 9, e-mail: pletneva1706@gmail.com

## ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В УКРАИНЕ

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием, которое встречается среди людей старше 65 лет [1]. При данной патологии происходит гибель дофаминергических нейронов черной субстанции и накопление в межклеточном пространстве агрегатов  $\alpha$ -синуклеина и других характерных белковых комплексов [2]. Фенотипическими проявлениями болезни являются тремор покоя, брадикинезия и постуральные нарушения.

В развитии БП существенную роль играет генетический фактор. Так, семейные формы заболевания составляют около 5–10% случаев. При этом болезнь характеризуется выраженной генетической гетерогенностью. В настоящее время выявлены 16 генов-кандидатов, полиморфизмы которых ассоциированы с БП [3]. Кроме того, продолжается активный поиск мутаций, которые могут быть связаны с разными звеньями патогенеза заболевания. На молекулярном уровне моногенные формы БП являются генетически опосредованной патологией ряда митохондриальных белков, компонентов убиквитин-протеасомного комплекса или белков, замена конформации которых приводит к необратимым изменениям в клетке с формированием нерастворимых включений, что инициирует реакции окислительного стресса и апоптоза. Также были проведены многочисленные эпидемиологические исследования для выяснения влияния факторов окружающей среды на развитие БП. Выявлено, что риск развития болезни растет при длительном контакте с пестицидами [4]. Однако вопросы соотношения этих факторов, их популяционной специфичности, а также профилактики до настоящего времени разработаны не в полной мере. Целью нашей работы было провести генотипирование пациентов с БП и неврологически здоровых людей по генам, вызывающим БП (*GBA*, *SNCA*, *LRRK2*) и повышающим склонность к заболева-

нию (*APOE*), а также определить длину теломер в клетках буккального эпителия и лейкоцитах периферической крови.

### Материалы и методы

Генотипирование проводили методом ПДРФ-ПЦР. Использовали образцы крови 216 пациентов с БП (средний возраст  $65,0 \pm 0,7$  лет, 116 мужчин и 100 женщин) и контрольной группы из 300 человек (средний возраст  $67,0 \pm 0,4$  лет, 200 мужчин и 100 женщин). Выделение ДНК проводили из цельной крови с помощью набора «ДНК-Сорб В» (Россия). Амплификацию изученных локусов осуществляли с использованием сайт-специфических праймеров на амплификаторе «CorbettResearch PCR ThermalCycler» производства компании «Corbett LifeScience». Рестрикцию полученных ампликонов проводили в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя специфических рестриктаз (Fermentas). Результаты амплификации и рестрикции оценивались путем проведения вертикального электрофореза в 3% агарозном геле.

Определение длины теломер в лизате клеток проводили методом ПЦР с детекцией флуоресценции в реальном времени по методике Cawthon, 2009 [5]. Для амплификации теломерных последовательностей использовали праймеры telg ACACTAAGGTTTGGGTTTGGGTTTG GGTGTTGGTTAGTGT и telc TGTTAGGTATC CCTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTAACA, для амплификации однокопийного референсного гена альбумина использовали праймеры albc CG GCGGCGGGCGGCGGGCTGGGCGGAAAT GCTGCACAGAATCCTTG и albd GCCCGGCC GCCGCGCCCGTCCC GCCGAAAAGCATGGT CGCCTGT.

Относительную длину теломер оценивали по показателю T/S, который рассчитывали как отношение числа копий теломерных повторов к числу копий гена альбумина.

Математическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.5.5 [StatSoft Inc., USA] и MS Excel 98. Степень ассоциаций оценивали в значениях показателей отношения шансов (odds ratio, OR). Фактическую ( $H_0$ ) и теоретическую ( $H_1$ ) гетерозиготность популяций вычисляли при помощи метода Россета-Раймонда. Панмиктичность популяции рассчитывали по формуле равновесия Харди-Вайнберга. Для определения разницы между частотами аллелей в контрольной и опытной группах использовали критерий  $\chi^2$ . Статистическую значимость различий величины показателя T/S в контрольной группе и у пациентов с БП определяли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Проведено генотипирование мутации  $g.40734202G > A$  в 41-м экзоне гена *LRRK2*, которая приводит к замене остатка глицина на остаток серина в позиции 219 кодируемого геном белка. По результатам генотипирования все участники контрольной группы оказались носителями аллеля А, носителей аллеля G обнаружено не было (табл.). Контрольная группа была представлена носителями только одного генотипа —  $g.40734202GG$ , а генотипов  $g.40734202AA$  и  $g.40734202AG$  не обнаружено. Оценка гетерозиготности по методу Россета-Раймонда не дала результатов, так как в контрольной группе не было носителей AG генотипа.

В группе пациентов с БП обнаружены носители аллеля  $g.40734202A$  (0,93%). Таким образом, в группе больных присутствовали как гетерозиготы  $g.40734202AG$  (1,85%), так и гомозиготы по  $g.40734202G$  аллелю (98,15%). Проверка по критерию  $\chi^2$  показала, что различия между контрольной и исследуемой группами являются достоверными ( $df = 2$ ,  $p < 0,05$ ). С помощью формулы равновесия Харди-Вайнберга установлено, что группа является панмиктической и может считаться репрезентативной.

Генотип  $g.40734202AA$  не был обнаружен ни в контрольной группе, ни среди больных. Сходные результаты получены в исследованиях, проведенных и на других популяциях, что, по-видимому, связано с низкой частотой данного аллеля или летальностью генотипа AA [6]. Данная мутация является наиболее встречающейся мутацией гена *LRRK2*. Ее частота в популяциях Европы составляет до 4,6% у больных спорадической формой БП и 11,5% у больных с семейной формой БП. У евреев ашкенази частота мутации, по некоторым данным, достигает 13,3% у спорадических больных и 29,7% у больных с семейной формой БП. У жителей России она выявляется у 13% пациентов с семейной формой и у 0,5% — при спорадической форме [7]. У арабов Северной Африки частота мутации составляет 40,8% у спорадических больных и 37,0% у больных с семейной формой БП [8, 9]. В то же время эта мутация крайне редко встречается у монголоидов [10].

Таблица

Частоты встречаемости генотипов и аллелей генов в исследуемых группах

| Ген          | Мутация           | Генотип | Контроль  | БП          | $\chi^2$ , p<br>(df = 2) |
|--------------|-------------------|---------|-----------|-------------|--------------------------|
| <i>LRRK2</i> | $g.40734202G > A$ | GG      | 300 (100) | 212 (98,15) | 25,81,<br>p = 0,0034     |
|              |                   | AG      | 0         | 4 (1,85)    |                          |
|              |                   | AA      | 0         | 0           |                          |
|              |                   | G       | 100       | 99,07       |                          |
|              |                   | A       | 0         | 0,93        |                          |
| <i>GBA</i>   | $c.1226A > G$     | AA      | 300 (100) | 211 (97,69) | 26,40,<br>p = 0,008      |
|              |                   | AG      | 0         | 5 (2,31)    |                          |
|              |                   | GG      | 0         | 0           |                          |
|              | Частота аллелей   | A       | 100       | 98,84       |                          |
|              |                   | G       | 0         | 1,16        |                          |
| <i>GBA</i>   | $c.483T > C$      | TT      | 300 (100) | 212 (98,15) | 25,81,<br>p = 0,0034     |
|              |                   | TC      | 0         | 4 (1,85)    |                          |
|              |                   | CC      | 0         | 0           |                          |
|              |                   | T       | 100       | 99,07       |                          |
|              |                   | C       | 0         | 0,93        |                          |

Также исследован ген *GBA*, кодирующий глюкоцереброзидазу. При недостатке данного фермента лизосомальные макромолекулы накапливаются в различных клетках организма, в особенности в нейронах. Накопление жировых отложений в мозге нарушает его кровоснабжение, что приводит к снижению функциональности и активности структур мозга. Многочисленные данные свидетельствуют о повышенном риске развития БП, ассоциированном с гетерозиготным носительством мутаций в данном гене [11]. Анализ контрольной группы показал, что все исследуемые имеют с.483ТТ генотип, частота аллеля Т составляет 100%. 483С аллеля в контрольной группе обнаружено не было.

В группе пациентов с БП частота встречаемости генотипа с.483ТС составила  $1,83 \pm 0,0042\%$ , генотипа с.483ТТ —  $98,15 \pm 0,0042\%$ . В данной группе выявлено 4 гетерозиготных носителя мутации с.483Т>С. Частота с.483Т аллеля для данной группы составила 0,93. Проверка по формуле равновесия Харди-Вайнберга показала случайное распределение генотипов, что подтверждает репрезентативность группы ( $df = 2$ ,  $p < 0,05$ ). При помощи теста Роскета-Раймонда были рассчитаны фактическая ( $H_o$ ) и теоретическая ( $H_e$ ) гетерозиготность. Эти показатели составили 0,78 и 0,77% соответственно. Следует отметить, что нами не были выявлены гомозиготы по с.483С аллелю. Это может быть связано с летальностью данного генотипа из-за чрезмерного накопления жировых масс еще до рождения [7].

Была также изучена частота встречаемости еще одной мутации гена *GBA* с.1226А>G (N370S). В контрольной группе не было выявлено ни гомозигот, ни гетерозигот по данной мутации. Эти данные совпадают с результатами аналогичных исследований, проведенных в других популяциях [12]. В группе пациентов с БП генотип с.1226АА встречался с частотой 97,68%, а генотип с.1226АG — 2,32%. Частоты аллелей составили: с.1226А — 98,84% и с.1226G — 1,16%. Проверка при помощи теста Роскета-Раймонда на гетерозиготность показала аналогичные результаты. Различие контрольной группы и группы пациентов с БП достоверно ( $df = 2$ ,  $p < 0,05$ ) и подтверждается малым показателем дивергенции (0,00053%), а также тем, что распределение обеих исследованных групп, рассчитанное по формуле равновесия Харди-Вайнберга, близко к панмиктическому.

Данные по частоте встречаемости различных мутантных вариантов гена к настоящему времени не были получены в популяции Украины, однако подобные исследования активно ведутся в других странах. Так, среди евреев ашкенази гетерозиготные носители данной мутации гена *GBA* составляют 10,7–31,3% пациентов с БП. Частота мутации у больных, принадлежащих к другим этническим группам, составляет 2,3–9,4% [13]. Среди семейных случаев БП у жителей США носителями мутаций были 4,1% по сравнению с 1,1% в группе здоровых людей [14]. Мутации в гене *GBA* найдены у 14,7% пациентов с семейной формой БП среди жителей Японии [15].

Проведено также генотипирование по гену *SNCA*. У пациентов с мутациями в этом гене первые признаки БП проявляются уже в возрасте до 50 лет, болезнь протекает очень быстро и часто характеризуется снижением когнитивных функций [16]. Нами была изучена встречаемость мутации с.209G>A (A53T) в гене *SNCA* у пациентов с БП и в контроле. В результате исследования мутантных аллелей этого гена в обеих группах обнаружено не было, что, по-видимому, связано с чрезвычайно низкой частотой встречаемости данной мутации или полным ее отсутствием у жителей определенной территории. Подобные результаты были получены и другими исследователями на других популяциях [17]. Так как точечные мутации в данном гене являются достаточно редкими, но в то же время продукт гена вовлечен непосредственно в патогенез заболевания, перспективным, по-видимому, является поиск мутаций в регуляторных участках гена, которые являются пока малоизученными [18].

Также было проведено генотипирование по гену, который, по данным литературы, может повышать риск развития нейродегенеративных заболеваний — аполипопротеин Е, который является лигандом рецепторов липопротеинов очень низкой плотности, а также отвечает за миелинизацию нервных волокон. Синтез этого белка обуславливает экспрессия гена *APOE*. Полиморфизм Е 4/Е 4 данного гена приводит к нарушению нервной проводимости. Частоты генотипов по гену *APOE* контрольной группы составили: 0,715 (Е 3/Е 3), 0,077 (Е 3/Е 4), 0,009 (Е 4/Е 4), 0,167 (Е 2/Е 3), 0,031 (Е 2/Е 4) и 0,000 (Е 2/Е 2). А для группы пациентов с БП — 0,634 (Е 3/Е 3), 0,148 (Е 3/Е 4), 0,032 (Е 4/Е 4), 0,157 (Е 2/Е 3),

0,023 (E 2/E 4) и 0,000 (E 2/E 2). Частота встречаемости генотипа E 3/E 4 была существенно выше в группе пациентов с БП, что, возможно, свидетельствует о связи редкого аллеля E 4 с риском развития БП. Проверка популяции по критерию Роскета-Раймонда показала, что гетерозиготность контрольной группы меньше, чем группы пациентов ( $H_o = 0,2987 \pm 0,0291$  и  $H_c = 0,4801 \pm 0,0291$  соответственно), что дает основания полагать, что гетерозиготность влияет на формирование исследуемого признака. Данные были достоверны по критерию  $\chi^2$  ( $df = 2$ ,  $p < 0,05$ ).

Исходя из полученных нами результатов, риск возникновения заболевания повышен у носителей аллеля  $\epsilon 2$  (OR = 2,35, 95 % CI: 1,23, 3,16;  $p = 0,0047$ ) и  $\epsilon 4$  (OR = 1,97, 95 % CI: 1,23, 3,16;  $p = 0,0047$ ). Также показано, что у носителей генотипа E 4/E 4 шансы развития заболевания повышены в 3,48 раза (OR = 3,48, 95 % CI: 1,23, 3,16;  $p = 0,0047$ ).

Нами был изучен еще один показатель — длина теломер. Исследования показали, что в клетках буккального эпителия длина теломер была короче у пациентов с БП, чем в контроле (рис.). В лейкоцитах длина теломер не различалась.

Эти данные свидетельствуют о том, что у пациентов с БП процесс возраст-зависимого укорочения длины теломер в клетках буккального эпителия ускорен. Длина теломер в этих клетках может быть показателем системных нарушений, которые возникают при БП, в том числе окислительного стресса и увеличения количества клеток под действием различных факторов роста. Отсутствие достоверных различий в длине теломер в лейкоцитах можно объяснить гетерогенностью популяции лейкоцитов в периферической крови человека и возможной разнонаправленностью происходящих в них процессов.

Возможную связь ускоренного укорочения теломер и БП можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, теломеры укорачиваются при старении и короткая длина теломер в лейкоцитах наблюдается у пациентов с нейродегенеративными расстройствами, в частности с БП [19]. Во-вторых, ряд работ показывает связь воспали-

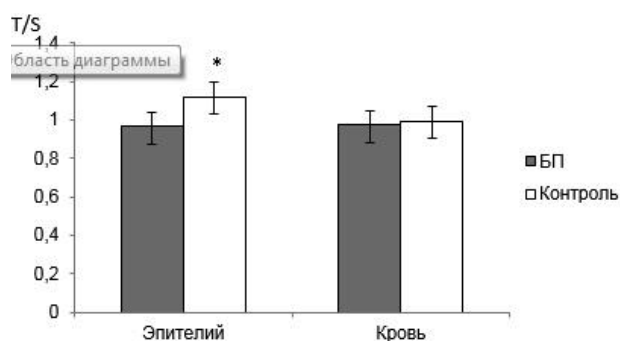


Рис. Относительная длина теломер (T/S) у пациентов с БП и в контрольной группе. \* —  $p < 0,05$

ния (которое, как известно, сопровождается процессами нейродегенерации при БП) с длиной теломер [20]. В-третьих, показано, что окислительный стресс, который играет важнейшую роль в нейродегенерации, приводит к укорочению длины теломер *in vitro* [21].

Результаты исследования позволяют предположить, что более короткие теломеры в клетках буккального эпителия могут быть следствием окислительного стресса и, следовательно, могут использоваться в качестве маркера БП на ранних этапах заболевания. При этом длина теломер в клетках крови непригодна для использования в качестве маркера БП.

## Выводы

1. Среди пациентов с БП обнаружены носители мутаций по генам *LRRK2* и *GBA*.
2. В группе пациентов с БП частота встречаемости мутации *g.40734202G>A* в гене *LRRK2* составила 1,85 %, мутаций гена *GBA c.1226A>G* — 2,31 % и *c.483T>C* — 1,85 %. В контрольной группе аналогичные мутации не выявлены.
3. В гене *SNCA* не выявлены мутации *c.209G>A* ни у людей с БП, ни в контрольной группе.
4. В группе пациентов повышена частота встречаемости аллеля  $\epsilon 4$  гена *APOE* по сравнению с контрольной группой.
5. Длина теломер в клетках буккального эпителия короче у пациентов с БП, чем в контроле. В лейкоцитах длина теломер не различалась.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dawson T.M., Dawson V.L. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease // Science.— 2003.— 302.— P. 819–822.

2. Floris G., Cannas A., Solla P., Murru M. R., Tranquilli S., Corongiu D., Rolesu M., Cuccu S., Sardu C., Marrosu F. Genetic analysis for five LRRK2 mutations in a Sardinian parkinsonian population: Importance of G2019S and R1441C mutations in sporadic Parkinson's disease patients // *Parkinsonism Relat. Disord.*— 2008.— 47.— P. 160–164.
3. Багыева Г. Х. Клинико-генетический и биохимический анализ болезни Паркинсона: механизмы предрасположенности, экспериментальные модели, подходы к терапии: дис. ... канд. биол. наук.— М., 2009.— 230 с.
4. Punia S., Das M., Behari M., Dihana M., Govindappa S. T., Muthane U., Thelma B., Juyal R. Leads from xenobiotic metabolism genes for Parkinson's disease among north Indians // *Pharmacogenet. Genomics.*— 2011.— 21, N 12.— P. 790–797.
5. Cawthon R. M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method // *Nucl. Acids Res.*— 2009.— 37.— P. 21.
6. Lesage S., Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors // *Human Molecular Genetics.*— 2009.— 18.— P. 48–59.
7. Illarioshkin S. N., Shadrina M. I., Slominsky P. A., Bepalova E. V., Zagorovskaya T. B., Bagyeva G. K., Markova E. D., Limborska S. A., Ivanova-Smolenskaya I. A. A common leucine-rich repeat kinase 2 gene mutation in familial and sporadic Parkinson's disease in Russia // *Europ. J. Neurol.*— 2007.— 14.— P. 413–417.
8. Lesage S., Dürr A., Tazir M., Lohmann E., Leutenegger A. L., Janin S., Pollak P., Brice A. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs // *New Engl. J. Med.*— 2006.— 354.— P. 422–423.
9. Ozelius L. J., Senthil G., Saunders-Pullman R., Ohmann E., Deligtisch A., Tagliati M., Hunt A. L., Klein C., Henick B., Hailpern S. M., Lipton R. B., Soto-Valencia J., Risch N., Bressman S. B. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jewish // *New Engl. J. Med.*— 2006.— 354.— P. 424–425.
10. Tammachote R., Tongkobpetch S., Srichomthong C., Phipatthanantanti K., Pungkanon S., Wattanasirichaigoon D., Suphapeetiporn K., Shotelersuk V. A common and two novel GBA mutations in Thai patients with Gaucher disease // *Hum. Genet.*— 2013.— 58, № 5.— P. 594–599.
11. Kathleen S. Hruska, LaMarca M. E., Scott C. R., Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene // *Human mutation.*— 2008.— 29, N 5.— P. 567–583.
12. Asselta R., Rimoldi V., Siri C., Cilia R., Guella I., Tesesi S., Soldà G., Pezzoli G., Duga S., Goldwurm S. Glucocerebrosidase mutations in primary parkinsonism // *Parkinsonism and related disorders.*— 2014.— 20.— P. 1215–1220.
13. Gan-Or Z., Giladi N., Rozovski U., Shifrin C., Rosner S., Gurevich T., Bar-Shira A., Orr-Urtreger A. Genotype-phenotype correlations between GBA mutations and Parkinson disease risk and onset // *Neurology.*— 2008.— 7.— P. 2277–2283.
14. Nichols W. C., Pankratz N., Marek D. K., Pauciuolo M. W., Elsaesser V. E., Halter C. A., Rudolph A., Wojcieszek J., Pfeiffer R. F., Foroud T. Mutations in GBA are associated with familial Parkinson disease susceptibility and age at onset // *Neurology.*— 2009.— 72.— P. 310–316.
15. Mitsui J., Mizuta I., Toyoda A., Ashida R., Takahashi Y., Goto J., Fukuda Y., Date H., Iwata A., Yamamoto M., Hattori N., Murata M., Toda T., Tsuji S. Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease // *Arch. Neurol.*— 2009.— 66.— P. 571–576.
16. Satake W., Nakabayashi Y., Mizuta I., Hirota Y., Ito C., Kubo M., Kawaguchi T., Tsunoda T., Watanabe M., Takeda A., Tomiyama H., Nakashima K., Hasegawa K., Obata F., Yoshikawa T., Kawakami H., Sakoda S., Yamamoto M., Hattori N., Murata M., Nakamura Y., Toda T. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease // *Nature Genetics.*— 2009.— 41, N 12.— P. 1303–1308.
17. Illarioshkin S. N., Ivanova-Smolenskaya I. A., Markova E. D., Zagorovskaya T. B., Brice A. Lack of alpha-synuclein gene mutations in families with autosomal dominant Parkinson's disease in Russia // *J. Neurol.*— 2000.— 247.— P. 968–969.
18. Brighina L., Frigerio R., Schneider N. K., Lesnick T. G., de Andrade M., Cunningham J. M., Farrer M. J., Lincoln S. J., Checkoway H., Rocca W. A., Maraganore D. M. Alpha-synuclein, pesticides, and Parkinson disease: a case-control study // *Neurology.*— 2008.— 70, N 16.— P. 1461–1469.
19. Thomas P., O'Callaghan N. J., Fenech M. Telomere length in white blood cells, buccal cells and brain tissue and its variation with ageing and Alzheimer's disease. *Mech. Ageing Dev.*— 2008.— 129.— P. 183–190.
20. Cipriano C., Tesesi S., Malavolta M., Giacconi R., Muti E., Costarelli L., Piacenza F., Pierpaoli S., Galeazzi R., Blasco M., Vera E., Canela A., Lattanzio F., Mocchegiani E. Accumulation of cells with short telomeres is associated with impaired zinc homeostasis and inflammation in old hypertensive participants // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*— 2009.— 64.— P. 745–751.
21. Koliada A., Krasnenkov D., Vaiserman A. Telomeric aging: mitotic clock or stress indicator? // *Front. Genet.*— 2015.— 6.— P. 82. Doi: 10.3389/fgene.2015.00082.

**KOLIADA A.K.<sup>1</sup>, VAISERMAN A.M.<sup>1</sup>, KRASNENKOV D.S.<sup>1</sup>, PLETNEVA T.V.<sup>1,2</sup>, KARABAN I.N.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> D. F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine,  
Ukraine, 04114, Kyiv, Vyshgorodskaya str., 67, e-mail: alex.genetic@gmail.com

<sup>2</sup> Private Higher Educational Establishment «Kyiv Medical University of UAFM»,  
Ukraine, 01004, Kyiv, Lva Tolstogo str., 9, e-mail: pletneva1706@gmail.com

### **STUDY OF MOLECULAR AND GENETIC MARKERS OF PARKINSON'S DISEASE IN UKRAINIAN POPULATION**

**Aims.** Genetic factors play a major role in the development of Parkinson's disease (PD). The study was conducted to examine frequency of mutations in several genes associated with PD and assess telomeres length in control group and in patients. **Methods.** Genotyping was performed by methods based on real-time PCR. Mutations in the genes *GBA*, *LRRK2*, *SNCA* and *APOE* were genotyped. **Results.** Mutation g.40734202G>A in the *LRRK2* gene was found only in patients with PD. Two mutations in the *GBA* gene were studied. Among patients heterozygous s.483T>C carriers were revealed. Mutation c.1226A>G was not detected in controls. While in the group of patients heterozygous carriers were found. Mutation c.209G>A in the *SNCA* gene was not detected neither in patients nor in controls. The study of *APOE* polymorphism was revealed significantly higher frequency of E3/E4 genotype in patients. Telomere length in buccal cells was shorter in patients with PD. **Conclusions.** Mutations in the genes *GBA*, *LRRK2* and *APOE* can be used for diagnosis of PD.

**Keywords:** Parkinson's disease, genes *LRRK2*, *GBA*, *SNCA*, *APOE*.