



Генетика эссенциального тремора: обзор литературы

Т.Е. Попова¹, Т.Г. Говорова¹, А.А. Таппахов¹, У.Д. Антипина¹, В.Н. Саморцева¹, Н.А. Шнайдер²

¹ ФГАУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель обзора: обобщение научных данных о вкладе генетических факторов в развитие эссенциального тремора (ЭТ).

Основные положения. ЭТ — одно из наиболее распространенных прогрессирующих неврологических заболеваний. Считается, что генетические факторы вносят значительный вклад в его развитие, и их активное изучение продолжается. На сегодняшний день локусы *ETM1*, *ETM2*, *ETM3* не подтвердили своего значения в развитии моногенного ЭТ. Новая мутация в гене *FUS* может рассматриваться как редкий вариант семейных форм заболевания. Перспективны исследования полиморфных вариантов генов *LINGO1* и *SLC1A2*.

Заключение. Сложности в идентификации генов-кандидатов ЭТ могут быть связаны с генетической гетерогенностью заболевания, малыми объемами выборок, множеством фенокопий и трудностями проведения дифференциальной диагностики с другими видами треморов. Рассматривается возможность менделеевских типов наследования и негенетических причин развития ЭТ, связанных с воздействием токсинов.

Ключевые слова: эссенциальный тремор, генетика, полиморфизм, мутация, наследственность.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного проекта № 19-315-90007.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Попова Т.Е., Говорова Т.Г., Таппахов А.А., Антипина У.Д., Саморцева В.Н., Шнайдер Н.А. Генетика эссенциального тремора: обзор литературы // Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 18–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-18-22



The Genetics of Essential Tremor: Review of the Literature

T.E. Popova¹, T.G. Govorova¹, A.A. Tappakhov¹, U.D. Antipina¹, V.N. Samortseva¹, N.A. Schnaider²

¹ M.K. Ammosov Northeastern Federal University; 58 Belinsky St., Yakutsk, Russian Federation 677000

² V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Russian Ministry of Health; 3 Bekhterev St., St. Petersburg, Russian Federation 192019

Objective of the Review: To summarize research evidence on the role of genetic factors in the development of essential tremor (ET).

Key Points: Essential tremor is one of the most common progressive neurological disorders. Genetic factors are thought to contribute substantially to its development and are the subject of ongoing, intense research. So far, no role of the *ETM1*, *ETM2*, and *ETM3* loci in the development of monogenic ET has been confirmed. A new mutation in the *FUS* gene may be viewed as the causal factor of a rare familial type of this disease. Investigation of polymorphism in the *LINGO1* and *SLC1A2* genes is another promising area.

Conclusion: Difficulties in identifying candidate genes for association with ET may be explained by the genetic heterogeneity of this disease, small study sizes, the great number of phenocopies, and challenges related to differential diagnosis from other types of tremor. The possibilities of non-Mendelian genetic inheritance patterns and non-genetic ET causes, related to the effects of toxins are also discussed.

Keywords: essential tremor, genetics, polymorphism, mutation, heredity.

The reported study was funded by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR), research project No.19-315-90007.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Popova T.E., Govorova T.G., Tappakhov A.A., Antipina U.D., Samortseva V.N., Schnaider N.A. The Genetics of Essential Tremor: Review of the Literature. Doctor.Ru. 2019; 6(161): 18–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-18-22

Антипина Ульяна Дмитриевна — к. м. н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии Медицинского института ФГАУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». 677000, Россия, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58. E-mail: ud.antipina@s-vfu.ru

Говорова Татьяна Гаврильевна — аспирант, врач-невролог учебно-научной лаборатории нейropsихофизиологических исследований Клиники Медицинского института ФГАУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». 677000, Россия, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58. ORCID: 0000-0003-0610-3660. E-mail: govorovatatyana@mail.ru

Попова Татьяна Егоровна — д. м. н., доцент, профессор кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». 677000, Россия, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58. eLIBRARY.RU SPIN: 8755-9035. ORCID: 0000-0003-1062-1540. E-mail: tata2504@yandex.ru

Саморцева Вера Николаевна — магистрант 2-го года обучения кафедры «Общественное здоровье и здравоохранение, общая гигиена и биоэтика» Медицинского института ФГАУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». 677000, Россия, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58. E-mail: Vera-kolay@mail.ru

Таппахов Алексей Алексеевич — врач-невролог учебно-научной лаборатории нейropsихофизиологических исследований Клиники Медицинского института ФГАУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». 677000, Россия, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58. eLIBRARY.RU SPIN: 2062-1540. ORCID: 0000-0002-4159-500X. E-mail: dralex89@mail.ru

Шнайдер Наталья Алексеевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 6517-0279. ORCID: 0000-0002-2840-837X. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Настоящий обзор имеет своей целью обобщение научных данных о вкладе генетических факторов в развитие эссенциального тремора (ЭТ). Проанализирована доступная медицинская литература по изучению генетики ЭТ с использованием баз данных PubMed, eLIBRARY.RU. В обзор преимущественно включены работы, изданные за последние 10 лет, с учетом их высокой информативности.

ЭТ (или болезнь Минора) — хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, классическая «модель» дрожательного гиперкинеза и один из центральных объектов любых исследований в области двигательных расстройств [1]. Отличительной особенностью ЭТ является кинетический тремор (тремор, возникающий во время произвольных движений, таких как письмо, прием пищи и др.) частотой 4–12 Гц, который захватывает верхние конечности и может распространяться на голову, челюсть и другие части тела [2].

Распространенность ЭТ в разных странах и популяциях колеблется в широких пределах. Средняя распространенность заболевания во всех возрастных группах составляет 0,9%, достигая 4,6% у лиц старше 64 лет и превышая 20% среди лиц в возрасте 95 лет и старше [3].

Семейный характер значительной части случаев ЭТ неоднократно демонстрировался при проведении генеалогических, близнецовых и сегрегационных исследований [1]. Показано, что для 50–70% больных ЭТ характерен аутосомно-доминантный тип наследования с неполной возрастзависимой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью мутантного гена [1].

Частота выявления положительного семейного анамнеза обратно пропорциональна возрасту начала болезни, семейные формы заболевания характеризуются более ранним началом по сравнению со спорадическими формами [4]. Роль наследственности подтверждена в исследованиях близнецовых пар с ЭТ, высокая конкордантность для монозиготных и дизиготных близнецов обнаружена в датско-германском исследовании (0,93 и 0,29 соответственно), а также в исследовании, проведенном в США [5, 6].

В ряде семей отмечен феномен антиципации, т. е. заболевание в последующих поколениях дебютировало в более молодом возрасте и имело более выраженную форму [7].

Доля спорадических форм ЭТ варьирует от 17% до 70%. Существование спорадических случаев, изменение возраста манифестации ЭТ в семейных наблюдениях и отсутствие полной идентичности клинической картины заболевания у монозиготных близнецов свидетельствуют о влиянии экзогенных факторов, включая воздействие свинца и алкалоидов β-карболина [8].

Предполагается, что спорадические и семейные формы ЭТ могут иметь общую генетическую структуру и не всегда являются взаимоисключающими. Генетическая структура спорадических и семейных форм ЭТ может объясняться несколькими способами наследования, в том числе как менделевскими, так и сложными формами передачи [9].

Наличие клинической и генетической гетерогенности ЭТ затрудняет идентификацию генов. Несмотря на проведение исследований в области генетики ЭТ, высокую распространенность и наследственный характер заболевания, отмечается медленный прогресс в идентификации генов, ответственных за его развитие [2]. Известные гены и гены-кандидаты, связанные с ЭТ, представлены в *таблицах 1, 2* [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКА МЕНДЕЛИРУЮЩИХ ГЕНОВ ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА

На сегодняшний день опубликованы результаты исследований, в которых идентифицированы локусы *ETM1* (англ. Essential Tremor Mutated) на хромосоме 3q13, *ETM2* на хромосоме 2p22-p25, *ETM3* на хромосоме 6p23 [10–12].

Локус *ETM1* (OMIM 190300) был картирован на хромосоме 3q13 в 16 небольших исландских семьях (LOD 3,71) [10].

При исследовании 23 французских семей с ЭТ продемонстрирована ассоциация болезни с полиморфным аллельным вариантом 312 G>A Ser9Gly (*rs6280*) в гене *DRD3* [13], выявленная также у испанских и американских пациентов с ЭТ [14, 15]. Наряду с этим в испанских семьях

Таблица 1

Гены, связанные с развитием эссенциального тремора: моногенное наследование (анализ сцепления) [1]

Генетический вариант	Тип наследования	Хромосома	Ген	Клинические проявления
<i>ETM1</i>	аутосомно-доминантный	3q13	<i>DRD3</i>	классический ЭТ
<i>ETM2</i>	аутосомно-доминантный	2p22-p25	<i>HS1-BP3</i>	классический ЭТ + феномен антиципации
<i>ETM3</i>	аутосомно-доминантный	6p23	?	ЭТ-плюс*
<i>FUS</i>	аутосомно-доминантный	16p11.2	<i>FUS/TLS</i>	позднее начало
<i>HTRA2</i>	аутосомно-доминантный	2p13.1	<i>HTRA2</i>	сочетание ЭТ и болезни Паркинсона; раннее начало, тяжелый кинетико-постуральный тремор (гомозиготный вариант)

* Согласно клиническим рекомендациям Международного общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств (англ. International Parkinson and Movement Disorder Society), 2017.

Примечание. В таблицах 1, 2 ЭТ — эссенциальный тремор.

Таблица 2

Гены, связанные с развитием эссенциального тремора: полногеномный поиск ассоциаций [1]

Генетический вариант	Хромосома	Ген	Особенности
–	15q24.3	<i>LINGO1</i>	фактор риска развития ЭТ и болезни Паркинсона
–	11p13-p12	<i>SLC1A2</i> (?)	фактор риска развития ЭТ

была обнаружена ассоциация генотипов *DRD3 Ser/Gly* и *DRD3 Gly/Gly*, а также патологической аллели *DRD3 Gly* с ранним началом болезни и наличием тремора голоса в клинической картине ЭТ [14].

Локус *ETM2*. В американской семье чешского происхождения определен второй локус, связанный с ЭТ, — *ETM2* (OMIM 602134) на хромосоме 2p22-p25, ген *HS1-BP3* (OMIM 609359), LOD 5,92 [11, 16]. В локусе *ETM2* у 16,4% обследованных больных ЭТ и у 3% пациентов с болезнью Паркинсона обнаружена гетерозиготная мутация — замена 828 C>G (*Ala265Gly*) в 7-м экзоне гена *HS1-BP3* [17]. Описанная J.J. Higgins и соавт. (2006) замена в гене *HS1-BP3* может иметь функциональное значение для патогенеза не только ЭТ, но и других заболеваний с дрожательным фенотипом. Продукт гена *HS1-BP3* связан с белками, имеющими высокий уровень экспрессии в клетках Пуркиньи и двигательных нейронах и регулирующими активность ключевых ферментов метаболизма тирозина и триптофана — предшественников ряда двигательных нейротрансмиттеров (катехоламинов и серотонина) [17].

Российскими учеными были опубликованы результаты оценки встречаемости мутации *Ala265Gly* в гене *HS1-BP3* и полиморфизма *Ser9Gly* в гене *DRD3* [18]. Исследованием были охвачены 92 пациента, соответствовавшие критериям достоверного ЭТ, и 96 волонтеров без ЭТ, сопоставимых по возрасту и этническому происхождению. В результате мутантная аллель *HS1-BP3* была обнаружена у 7 пациентов, а предрасполагающая к заболеванию аллель *DRD3* — у 48. Частота носительства мутантных аллелей *HS1-BP3* и *DRD3* среди больных составила 4,9% (9 хромосом из 184) и 28,3% (52 хромосомы из 184) соответственно. Четыре пациента оказались носителями как мутации *Ala265/Gly265*, так и преморбидного полиморфизма *Ser9/Gly9*, при этом каких-либо клинических особенностей течения заболевания, кроме депрессии у двух пациентов с гетерозиготностью по обоим вариантам, установить не удалось. Авторы продемонстрировали гомозиготное носительство мутации *Ala265Gly* в гене *HS1-BP3*, ассоциированное с ЭТ в изучаемой когорте, а также отсутствие влияния полиморфизма *Ser9Gly* на развитие ЭТ [18].

Локус *ETM3* был идентифицирован на хромосоме 6p23 в одной большой американской семье [12]. Четыре последующих независимых исследования, где была изучена 21 семья с ЭТ, связи болезни с данным локусом не выявили [19].

В нескольких работах были предприняты безуспешные попытки реплицировать связи с *ETM1* [13, 20, 21], *ETM2* [17, 20] и *ETM3* (LOD > 2,0) [12]; но гены и причинные мутации в этих локусах еще не определены, несмотря на то что исследования проводились много лет назад [9].

Ген *FUS*. С помощью секвенирования экзона в одной франко-американской семье обнаружена мутация с.868 C>T (*p.Q290X*) в 9-м экзоне гена *FUS* (ген «слияния в саркоме», англ. Fusion in Sarcoma), которая отсутствовала среди лиц контрольной группы [22]. Ген *FUS* принимает участие в развитии бокового амиотрофического склероза и лобно-височной деменции, представляет собой ДНК/РНК-связывающий нуклеопротеин и участвует в репарации ДНК, регулировании транскрипции, сплайсинга и транспорта мРНК от ядра к цитоплазме. При дальнейшем скрининге случаев ЭТ были идентифицированы два дополнительных полиморфных аллельных варианта в 6-м (с.646 C>T; *p.R216C*) и 12-м (с.1292 C>T; *p.P431L*) экзонах. Вариант с.1292 C>T (*p.Pro431Leu*) был выявлен среди семейных форм ЭТ и отсутствовал в кон-

трольной группе. Вариант с.646 C>T (*p.Arg216Cys*) был идентифицирован в 2 случаях ЭТ (в спорадическом и семейном вариантах), а также в контрольной группе [22].

Позднее в гене *FUS* идентифицировали новую гетерозиготную мутацию с.1129 C>T (*p.R377W*) у пациента с семейной формой болезни [23]. Показано, что мутации в гене *FUS* являются чрезвычайно редкими и отвечают за развитие семейных форм ЭТ, патогенность мутаций *p.Q290X* и *p.R377W*, обнаруженных у одного пациента с семейной формой ЭТ, без функциональных исследований остается невыясненной [24, 25].

Ген *HTRA2*. В исследовании H. Unal Gulsuner и соавт., проведенном среди турецких семей с ЭТ и болезнью Паркинсона, выделен полиморфный аллельный вариант *p.G399S* гена *HTRA2*, кодирующего сериновую протеазу, и показана ассоциация гетерозиготного носительства этого полиморфизма с обоими фенотипами (ЭТ и болезнь Паркинсона). Гомозиготное носительство минорной аллели оказалось ассоциировано с более ранним возрастом манифестации ЭТ, тяжелым постуральным и кинетическим тремором [26].

ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ АССОЦИИАЦИИ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ

Ген *TREM2*. В результате многоцентрового международного исследования, включавшего разные популяции (Италия, Германия, Северная Америка, Тайвань), был идентифицирован полиморфный аллельный вариант *p.R47H* (*rs75932628*) гена *TREM2* как фактор риска развития ЭТ у испанской популяции (ОШ = 5,97; 95%-й ДИ [1,203–29,626]; *p* = 0,042) [27]. Показано, что полиморфизм *p.R47H* также играет роль в развитии болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции и бокового амиотрофического склероза [28–30]. Однако ассоциация полиморфизма *p.R47H* с ЭТ не была воспроизведена в других популяциях, что может указывать на специфические популяционные различия и аллельную гетерогенность гена *TREM2* [27].

В качестве генов-кандидатов ЭТ исследовались гены *SNCA* [31], *LRRK2* [32], *GBA* [32], *MAPT* [33], а также были предприняты попытки идентифицировать патогенные повторные экспансии в локусах *SCA-1* (*ATXN1*), *SCA-2* (*ATXN2*), *SCA-3* (*ATXN3*), *SCA-6* (*CACNA1A*), *SCA-7* (*ATXN7*), *SCA-8* (*ATXN8OS*), *SCA-10* (*ATXN10*), *SCA-12* (*PPP2R2B*), *SCA-17* (*TBP*), *DRPLA* (*ATN1*) и *FRAXA* [2], но ни в одном из этих исследований не было получено убедительного результата.

На сегодняшний день опубликованы результаты полногеномного поиска ассоциаций, которые выявили в том числе однонуклеотидный полиморфизм в гене *LINGO1* и интронный вариант в гене *SLC1A2*, связанные с повышенным риском развития ЭТ [9].

Ген *LINGO1*, расположенный в 3-м интроне хромосомы 15q24.3, кодирует трансмембранный гликопротеин ЦНС, который играет роль в поддержании оптимального уровня нейропластичности. Установлены повышение экспрессии гена *LINGO1* при повреждении нейронов, негативное влияние данного гена на их выживаемость, дифференциацию олигодендроцитов и регенерацию аксонов [34]. В 2009 г. была обнаружена взаимосвязь гена *LINGO1* с риском развития ЭТ у исландской группы пациентов. В результате полногеномного скрининга удалось идентифицировать два однонуклеотидных полиморфизма (*rs9652490* и *rs11856808*), ассоциированных с риском развития заболевания [34]. Позднее данная ассоциация была подтверждена в исследованиях, проведенных в США, Германии, Франции и странах Азии [35–38]. Противоречивые

данные получены среди пациентов Австрии, Польши и Германии [39–42]. В ходе проведенных исследований было обнаружено, что полиморфизм *rs9652490* гена *LINGO1* ассоциирован с семейными формами и ранним началом ЭТ [43, 44]. Позже при расширенном многоцентровом исследовании были идентифицированы дополнительные полиморфизмы в гене *LINGO1* (*rs4886887*, *rs3144* и *rs12905478*) и один полиморфизм в гене *LINGO2* (*rs1412229*), достоверно связанные с риском развития ЭТ [45]. Кроме того, была показана взаимосвязь данных полиморфных аллельных вариантов с риском развития болезни Паркинсона [45]. Однако некоторые исследователи не смогли идентифицировать связь между вариантами *LINGO1* и ЭТ в других популяциях [37, 46], что подтверждает гипотезу о существовании популяционно-специфичных различий и повышает значимость расширенных популяционных исследований.

Ген *SLC1A2*. В результате полногеномного скрининга, проведенного в европейской и немецкой популяциях, был установлен новый вариант однонуклеотидного полиморфизма *rs3794087* в гене *SLC1A2*, который участвует в обратном захвате глутамата в головном мозге, увеличивая риск ЭТ в 1,4 раза по сравнению со среднепопуляционным [47]. Ассоциация полиморфизма *rs3794087* с ЭТ подтвердилась в двух азиатских когортах [48, 49], но статистическая значимость выявленной ассоциации не была обнаружена в ходе метаанализа [19].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей. Сер. руководство «Двигательные расстройства». М.: Атмосфера; 2011. 360 с. [Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. Drozhatel'nye giperkinезy: Rukovodstvo dlya vrachei. Ser. rukovodstv "Dvigatel'nye rasstroistva". M.: Atmosfera; 2011. 360 s. (in Russian)]
- Clark L.N., Louis E.D. Challenges in essential tremor genetics. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2015; 171(6–7): 466–74. DOI: 10.1016/j.neuro.2015.02.015
- 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(5): 534–41. DOI: 10.1002/mds.22838
- Louis E.D., Ottman R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Mov. Disord.* 2006; 21(11): 1980–6. DOI: 10.1002/mds.21102
- Simson P.C., Booth D.A. Subcutaneous release of amino acid loads on food and water intakes in the rat. *Physiol. Behav.* 1973; 11(3): 329–36.
- Tanner C.M., Goldman S.M., Lyons K.E., Aston D.A., Tetrud J.W., Welsh M.D. et al. Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology*. 2001; 57(8): 1389–91. DOI: 10.1212/wnl.57.8.1389
- Wider C., Ross O.A., Wszolek Z.K. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr. Opin. Neurol.* 2010; 23(4): 388–93. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833b1f4c
- Louis E.D. Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology*. 2008; 31(3): 139–49. DOI: 10.1159/000151523
- Clark L.N., Louis E.D. Essential tremor. *Handb. Clin. Neurol.* 2018; 147: 229–39. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00015-4
- Gulcher J.R., Jónsson P., Kong A., Kristjánsson K., Frigge M.L., Kárason A. et al. Mapping of a familial essential tremor gene, *FET1*, to chromosome 3q13. *Nat. Genet.* 1997; 17(1): 84–7. DOI: 10.1038/ng0997-84
- Higgins J.J., Pho L.T., Nee L.E. A gene (*ETM*) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov. Disord.* 1997; 12(6): 859–64. DOI: 10.1002/mds.870120605
- Shatunov A., Sambuughin N., Jankovic J., Elble R., Lee H.S., Singleton A.B. et al. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain*. 2006; 129(9): 2318–31. DOI: 10.1093/brain/awl120

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на проведение генетических исследований в разных странах и популяциях, ген, ответственный за развитие эссенциального тремора (ЭТ), до настоящего времени не идентифицирован. Выявленные ранее локусы (*ETM1*, *ETM2*, *ETM3*) не подтвердили своего значения в развитии моногенного ЭТ. Новая мутация в гене *FUS* может рассматриваться как редкий вариант семейных форм заболевания. На сегодняшний день определены два генетических фактора риска развития ЭТ (полиморфные варианты генов *LINGO1* и *SLC1A2*), которые могут оказаться важными в будущих исследованиях.

Предпринятые ранее неудачные попытки идентификации генов-кандидатов ЭТ можно связать с отсутствием стратифицированных биомаркеров ЭТ, характерных нейровизуализационных признаков рассматриваемого заболевания, а также единого подхода к фенотипированию и имеющимся сложностями дифференциальной диагностики с другими неврологическими заболеваниями, сопровождающимися тремором (например, с болезнью Паркинсона, дистонией, тремором при эндокринопатиях и др.).

Возможно, применение новых подходов в исследовании генетики ЭТ, таких как полногеномное секвенирование, изучение вариаций числа копий и эпигенетических изменений, приведет к идентификации новых генов [2].

- Lucotte G., Lagarde J.P., Funalot B., Sokoloff P. Linkage with the *Ser9Gly DRD3* polymorphism in essential tremor families. *Clin. Genet.* 2006; 69(5):437–40. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00600.x
- Jeanneteau F., Funalot B., Jankovic J., Deng H., Lagarde J.P., Lucotte G. 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. USA*. 2006; 103(28): 10753–8. DOI: 10.1073/pnas.0508189103
- García-Martín E., Martínez C., Alonso-Navarro H., Benito-León J., Puertas I., Rubio L. et al. Dopamine receptor D3 (*DRD3*) genotype and allelic variants and risk for essential tremor. *Mov. Disord.* 2009; 24(13): 1910–5. DOI: 10.1002/mds.22518
- Shatunov A., Jankovic J., Elble R., Sambuughin N., Singleton A., Hallett M. et al. A variant in the *HS1-BP3* gene is associated with familial essential tremor. *Neurology*. 2005; 65(12): 1995–7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000200984.10076.e5
- Higgins J.J., Lombardi R.Q., Pucilowska J., Jankovic J., Golbe L.I., Hershagen L. *HS1-BP3* gene variant is common in familial essential tremor. *Mov. Disord.* 2006; 21(3): 306–9. DOI: 10.1002/mds.20692
- Тарасова Е.Н., Иванова-Смоленская И.А., Карабанов А.В., Ключников С.А., Багыева Г.Х., Иллариошкин С.Н. Молекулярная генетика эссенциального тремора. Материалы I Нац. конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройства движений». Москва, 22–23 сентября 2008 г. М.; 2008: 80–3. [Tarasova E.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Karabanov A.V., Klyushnikov S.A., Bagyeva G.Kh., Illarioshkin S.N. Molekulyarnaya genetika essentsial'nogo tremora. Materialy I Nats. kongressa "Bolezni' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii". Moskva, 22–23 sentyabrya 2008 g. M.; 2008: 80–3. (in Russian)]
- Kuhlenbäumer G., Hopfner F., Deuschl G. Genetics of essential tremor: meta-analysis and review. *Neurology*. 2014; 82(11): 1000–7. DOI: 10.1212/WNL.000000000000211
- Kovach M.J., Ruiz J., Kimonis K., Mued S., Sinha S., Higgins C. et al. Genetic heterogeneity in autosomal dominant essential tremor. *Genet. Med.* 2001; 3(3): 197–9. DOI: 10.1097/00125817-200105000-00009
- Illarioshkin S.N., Rakhmonov R.A., Ivanova-Smolenskaia I.A., Brice A., Markova E.D., Miklina N.I. et al. Molecular genetic analysis of essential tremor. *Genetika*. 2002; 38(12): 1704–9.
- Merner N.D., Girard S.L., Catoire H., Bourassa C.V., Belzil V.V., Rivière J.B. et al. Exome sequencing identifies *FUS* mutations as a cause of essential tremor. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91(2): 313–9. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.07.002

23. Rajput A., Rajput A.H., Rajput M.L., Encarnacion M., Bernales C.Q., Ross J.P. et al. Identification of FUS p.R377W in essential tremor. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21(2): 361–3. DOI: 10.1111/ene.12231
24. Labbé C., Soto-Ortolaza A.I., Rayaprolu S., Harriott A.M., Strongosky A.J., Uitti R.J. et al. Investigating the role of FUS exonic variants in essential tremor. *Park. Relat. Disord.* 2013; 19(8): 755–7. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.03.005
25. Parmalee N., Mirzozoda K., Kisselev S., Merner N., Dion P., Rouleau G. et al. Genetic analysis of the FUS/TLS gene in essential tremor. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20(3): 534–9. DOI: 10.1111/ene.12023
26. Unal Gulsuner H., Gulsuner S., Mercan F.N., Onat O.E., Walsh T., Shahin H. et al. Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(51): 18285–90. DOI: 10.1073/pnas.1419581111
27. Ortega-Cubero S., Lorenzo-Betancor O., Lorenzo E., Agúndez J.A., Jiménez-Jiménez F.J., Ross O.A. et al. TREM2 R47H variant and risk of essential tremor: a cross-sectional international multicenter study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21(3): 306–9. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.010
28. Ruiz A., Dols-Icardo O., Bullido M.J., Pastor P., Rodríguez-Rodríguez E., López de Munain A. et al. Assessing the role of the TREM2 p.R47H variant as a risk factor for Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurobiol. Aging.* 2014; 35(2): 444.e1–4. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.011
29. Reitz C., Mayeux R.; Alzheimer's Disease Genetics Consortium. TREM2 and neurodegenerative disease. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(16): 1564–5. DOI: 10.1056/NEJMc1306509
30. Cady J., Koval E.D., Benitez B.A., Zaidman C., Jockel-Balsarotti J., Allred P. et al. TREM2 variant p.R47H as a risk factor for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014; 71(4): 449–53. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.6237
31. Ross O.A., Conneely K.N., Wang T., Vilarino-Guell C., Soto-Ortolaza A.I., Rajput A. et al. Genetic variants of α -synuclein are not associated with essential tremor. *Mov. Disord.* 2011; 26(14): 2552–6. DOI: 10.1002/mds.23909
32. Clark L.N., Kisselev S., Park N., Ross B., Verbitsky M., Rios E. et al. Mutations in the Parkinson's disease genes, Leucine Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) and Glucocerebrosidase (GBA), are not associated with essential tremor. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 16(2): 132–5. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.05.008
33. Clark L.N., Liu X., Parmalee N.L., Hernandez N., Louis E.D. The microtubule associated protein tau H1 haplotype and risk of essential tremor. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21(7): 1044–8. DOI: 10.1111/ene.12335
34. Stefansson H., Steinberg S., Petursson H., Gustafsson O., Gudjonsdottir I.H., Jonsdottir G.A. et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat. Genet.* 2009; 41(3): 277–9. DOI: 10.1038/ng.299
35. Wu Y.W., Rong T.Y., Li H.H., Xiao Q., Fei Q.Z., Tan E.K. et al. Analysis of Lingo1 variant in sporadic and familial essential tremor among Asians. *Acta Neurol. Scand.* 2011; 124(4): 264–8. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01466.x
36. Bourassa C.V., Rivière J.B., Dion P.A., Bernard G., Diab S., Panisset M. et al. LINGO1 variants in the French-Canadian population. *PLoS One.* 2011; 6(1): e16254. DOI: 10.1371/journal.pone.0016254
37. Radovica I., Inashkina I., Smeltere L., Vitols E., Jankevics E. Screening of 10 SNPs of LINGO1 gene in patients with essential tremor in the Latvian population. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18(1): 93–5. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.06.006
38. Jiménez-Jiménez F.J., García-Martin E., Lorenzo-Betancor O., Pastor P., Alonso-Navarro H., Agúndez J.A. LINGO1 and risk for essential tremor: results of a meta-analysis of rs9652490 and rs11856808. *J. Neurol. Sci.* 2012; 317(1–2): 52–7. DOI: 10.1016/j.jns.2012.02.030
39. Haubenberger D., Hotzy C., Pirker W., Katzenschlager R., Brücke T., Zimprich F. et al. Role of LINGO1 polymorphisms in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24(16): 2404–7. DOI: 10.1002/mds.22768
40. Biátecka M., Kurzawski M., Tan E.K., Drozdik M. Analysis of LINGO1 (rs9652490) polymorphism in sporadic Parkinson's disease in a Polish population, and a meta-analysis. *Neurosci. Lett.* 2010; 472(1): 53–5. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.01.055
41. Klebe S., Thier S., Lorenz D., Nothnagel M., Schreiber S., Klein C. et al. LINGO1 is not associated with Parkinson's disease in German patients. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2010; 153B(6): 1173–8. DOI: 10.1002/ajmg.b.31085
42. Guo Y., Jankovic J., Song Z., Yang H., Zheng W., Le W. et al. LINGO1 rs9652490 variant in Parkinson disease patients. *Neurosci. Lett.* 2011; 487(2): 174–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.10.016
43. Tan E.K., Teo Y.Y., Prakash K.M., Li R., Lim H.Q., Angeles D. et al. LINGO1 variant increases risk of familial essential tremor. *Neurology.* 2009; 73(14): 1161–2. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bacfc9
44. Clark L.N., Park N., Kisselev S., Rios E., Lee J.H., Louis E.D. Replication of the LINGO1 gene association with essential tremor in a North American population. *Eur. J. Hum. Genet.* 2010; 18(7): 838–43. DOI: 10.1038/ejhg.2010.27
45. Vilariño-Güell C., Wider C., Ross O.A., Jasinska-Myga B., Kachergus J., Cobb S.A. et al. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics.* 2010; 11(4): 401–8. DOI: 10.1007/s10048-010-0241-x
46. Lorenzo-Betancor O., García-Martin E., Cervantes S., Agúndez J.A., Jiménez-Jiménez F.J., Alonso-Navarro H. et al. Lack of association of LINGO1 rs9652490 and rs11856808 SNPs with familial essential tremor. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18(8): 1085–9. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03251.x
47. Thier S., Lorenz D., Nothnagel M., Poremba C., Papengut F., Appenzeller S. et al. Polymorphisms in the glial glutamate transporter SLC1A2 are associated with essential tremor. *Neurology.* 2012; 79(3): 243–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31825fdeed
48. Yu S.W., Chen C.M., Chen Y.C., Chang C.W., Chang H.S., Lyu R.K. et al. SLC1A2 variant is associated with essential tremor in Taiwanese population. *PLoS One.* 2013; 8(8): e71919. DOI: 10.1371/journal.pone.0071919
49. Tan E.K., Foo J.N., Tan L., Au W.L., Prakash K.M., Ng E. et al. SLC1A2 variant associated with essential tremor but not Parkinson disease in Chinese subjects. *Neurology.* 2013; 80(17): 1618–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828f1903 