

УДК 616.858-008.6

Изменение профиля экспрессии микроРНК в лейкоцитах пациентов с болезнью Паркинсона

Н. С. Ардаширова*, Н. Ю. Абрамычева, Е. Ю. Федотова, С. Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, 125367 Россия

*E-mail: ardashirova.n@yandex.ru

Поступила в редакцию 16.05.2022

Принята к печати 04.07.2022

DOI: 10.32607/actanaturae.11729

РЕФЕРАТ Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространенных двигательных расстройств, диагностика которого до настоящего времени остается, главным образом, клинической. Для разработки патогенетического лечения БП важна точная диагностика БП на самых ранних стадиях, в связи с чем необходим поиск потенциальных биомаркеров заболевания. Нами оценена диагностическая значимость ряда микроРНК и их взаимосвязь с клиническими характеристиками БП. В исследование включены 70 пациентов с БП и 40 здоровых добровольцев. В лейкоцитах крови оценивали экспрессию 15 микроРНК, отобранных на основании опубликованных данных и современных представлений о молекулярном патогенезе БП. Всем пациентам проведена оценка по клиническим шкалам Hoehn–Yahr, UPDRS, NMSQ, PDQ-39. По результатам исследования выявлено статистически значимое повышение экспрессии miR-7-1-5p, miR-29c-3p и miR-185-5p и снижение экспрессии miR-29a-3p и miR-30c-1-5p в лейкоцитах при БП. Однако показано, что измененный профиль микроРНК обладает умеренной диагностической значимостью. Изменения экспрессии микроРНК были ассоциированы с моторными и немоторными фенотипическими особенностями БП и изменялись на фоне приема противопаркинсонических препаратов. Также показана связь ряда изученных микроРНК с длительностью и тяжестью БП, что потенциально может использоваться в мониторинге прогрессирования заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА болезнь Паркинсона, микроРНК, биомаркеры.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ БП – болезнь Паркинсона; REM-фаза – фаза быстрых движений глаз (rapid eye movement); UPDRS – унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale); NMSQ – опросник немоторных симптомов (Non-Motor Symptoms Questionnaire); HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale); MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment); PDQ-39 – опросник качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона (Parkinson's Disease Questionnaire).

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространенных двигательных расстройств, представляющее серьезную медицинскую и социальную проблему. Согласно современным представлениям, БП относится к синуклеинопатиям – заболеваниям, которые характеризуются формированием патологических агрегатов альфа-синуклеина в центральной и периферической нервной системе [1]. К синуклеинопатиям относятся, помимо БП, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия, изолированная вегетативная недостаточность. Важным предиктором развития синуклеинопатий является нарушение поведения в REM-фазу сна [1].

Диагностика БП до настоящего времени остается, в первую очередь, клинической. При этом по данным патоморфологической верификации даже специалисты в области двигательных расстройств ставят правильный клинический диагноз БП лишь примерно в 80% случаев [2]. Существующие методы радиоизотопной нейровизуализации (позитронно-эмиссионная и однофотонно-эмиссионная компьютерная томография) позволяют точно оценить состояние дофаминергических проводящих путей и тем самым значительно улучшить точность диагностики БП [3]. Однако это дорогостоящие методы, связанные с лучевой нагрузкой, и они не позволяют дифференцировать БП с синдромами атипичного

паркинсонизма [4]. Недостаточная точность прижизненной диагностики, особенно на ранних стадиях заболевания, считается одной из важных причин неудач в испытаниях препаратов для патогенетического лечения БП [5]. Таким образом, весьма актуальна разработка информативных и доступных диагностических биомаркеров БП.

Молекулярный патогенез БП носит сложный характер. Одним из его компонентов предположительно является нарушение эпигенетической регуляции экспрессии генов, в том числе с участием микроРНК [6]. На данный момент в геноме человека выявлено более 5000 различных микроРНК (<http://www.mirbase.org>). Изученный механизм действия микроРНК заключается в реализации РНК-сайленсинга. В составе РНК-индуцируемого комплекса сайленсинга (RISC) микроРНК связывается с 3'-концом комплементарной мРНК, что приводит к ее деградации и предотвращению трансляции белка [7]. Описаны и другие механизмы регуляции экспрессии с участием микроРНК [8]. Немаловажно, что одна микроРНК может связываться более чем с 200 различными мРНК, индуцируя таким образом сдвиги в регуляции целых белковых ансамблей [9]. Подобные изменения могут быть основой для развития самых разнообразных патологических процессов, в том числе, приводящих к нейродегенерации.

При БП сдвиги концентраций микроРНК, определяемых в крови, могут в значительной степени отражать вовлечение в патологический процесс множества органов и систем – именно с полиорганный патологией связывают развитие столь характерных для БП немоторных проявлений (желудочно-кишечных, кардиальных и др.). Таким образом, знание особенностей концентраций микроРНК в крови позволило бы создать новый информативный биомаркер БП, в том числе для ранней и дифференциальной диагностики заболевания, прогнозирования характера его течения, более точной оценки соотношения моторных и немоторных проявлений и т.д.

Изучена возможность использования тех или иных микроРНК в диагностике БП [10–12]. В некоторых работах в качестве биомаркера БП изучали панели из нескольких микроРНК [13–16]. При этом следует учитывать, что профиль микроРНК достаточно динамичен и подвержен изменениям под воздействием различных факторов. Так, показано, что на профиль микроРНК влияет текущая противопаркинсоническая терапия [17–20] и проводимая пациенту глубинная стимуляция мозга [21]. По результатам анализа опубликованных данных мы выбрали 15 микроРНК, экспрессия которых в крови и головном мозге пациентов с БП

значимо отличалась от экспрессии в контрольной группе, как минимум, в двух исследованиях.

В нашей работе оценена значимость выбранных микроРНК для диагностики БП и их взаимосвязь с клиническими характеристиками заболевания.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В исследование были включены 70 пациентов с БП и 40 здоровых добровольцев. Группа БП состояла из 35 мужчин и 35 женщин (средний возраст 60.5 ± 11.8 лет). Пациенты контрольной группы были сопоставимы по полу и возрасту с основной группой. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии, все участники исследования подписывали информированное согласие.

Диагноз БП устанавливали в соответствии с критериями Международного общества по болезни Паркинсона и расстройствам движений – MDS [22]. Возраст дебюта – 53 ± 13 лет, длительность заболевания 6.4 ± 7.0 лет. Смешанная форма БП отмечена у 52 пациентов (74.3%), акинетико-ригидная форма – у 18 (25.7%). Средняя оценка выраженности клинических проявлений по унифицированной рейтинговой шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS) составила 65.6 ± 27.1 балла, средняя стадия заболевания по функциональной шкале Hoehn–Yahr – 2.4 ± 0.9 .

Все пациенты заполняли опросник немоторных симптомов – NMSQ; средняя сумма баллов составила 9.0 ± 5.2 . Проведено тестирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии – HADS (средняя сумма баллов 6.4 ± 4.0 и 7.0 ± 4.6 для тревоги и депрессии соответственно), а также по Монреальской шкале когнитивной оценки – MoCA (23.1 ± 4.2 балла). Пациенты заполняли опросник качества жизни для пациентов с болезнью Паркинсона – PDQ-39 (44 ± 30 баллов).

Большинство пациентов с БП получали противопаркинсонические препараты, в том числе: леводопу (41 пациент, 58.6%), агонисты дофаминовых рецепторов (30 пациентов, 42.6%), препараты амантадина (20, 28.6%). Двадцать три пациента (32.9%) не получали какой-либо терапии на момент включения в исследование.

В работе исследованы следующие 15 микроРНК: miR-7-1-5p, miR-24-1-3p, miR-29a-3p, miR-29c-3p, miR-30c-1-5p, miR-106a-5p, miR-126-3p, miR-129-1-5p, miR-132-3p, miR-135b-5p, miR-146a-5p, miR-185-5p, miR-214-3p, miR-221-3p, miR-520d-5p.

Из венозной крови всех обследуемых выделяли лейкоцитарную фракцию. Далее с помощью набора для выделения РНК RNeasy mini kit (Qiagen) выделяли тотальную РНК по стандартному прото-

колу производителя. После выделения РНК проводили специфичную для каждой микроРНК обратную транскрипцию с использованием праймеров stem-loop и набора для обратной транскрипции («Синтол»). Относительную концентрацию каждой РНК определяли при проведении полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью соответствующего набора (ООО «Синтол»), в качестве референсной РНК использовали miR-191-5p. Концентрацию РНК рассчитывали по методу 2(-ΔΔC(T)).

Статистическую обработку проводили в программе IBM SPSS и Statistica 10.0. Нормальность распределения значений проверяли с помощью теста Шапиро–Уилка. В связи с тем, что распределение значений микроРНК не соответствовало нормальному, использовали непараметрические критерии: критерий Манна–Уитни, критерий Краскила–Уоллиса, коэффициент корреляции Спирмена. Также использовали логистический регрессионный анализ и ROC-анализ. Статистический уровень значимости принимали равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе БП по сравнению с контрольной группой выявлено статистически значимое повышение уровня экспрессии трех микроРНК – miR-7-1-5p, miR-29c-3p и miR-185-5p, и снижение экспрессии двух микроРНК – miR-29a-3p и miR-30c-1-5p (табл. 1). Однако, несмотря на статистическую значимость

выявленных различий, наблюдалось значительное перекрывание значений относительной экспрессии в исследованных группах.

Далее оценили возможность использования отдельных микроРНК в качестве биомаркеров БП. При проведении ROC-анализа установили, что некоторые микроРНК позволяют дифференцировать БП от контроля: miR-7-1-5p (AUC = 0.63, $p = 0.024$; 95% CI 0.517–0.742), miR-185-5p (AUC = 0.638; $p = 0.016$; 95% CI 0.53–0.744), miR-29c-3p (AUC = 0.673; $p = 0.003$; 95% CI 0.56–0.778). Однако очевидно, что чувствительность и специфичность этих биомаркеров недостаточны для применения в диагностике БП. Для поиска наиболее оптимальной комбинации микроРНК, которая могла иметь наибольшую информативность в качестве биомаркера, использовали логистический регрессионный анализ с помощью обратного метода Вальда. Наиболее информативной оказалась комбинация miR-29c-3p и miR-185-5p. При последующем проведении ROC-анализа площадь под кривой составила 0.715 (рис. 1). Таким образом, данная модель с двумя микроРНК позволяет с вероятностью 71.5% дифференцировать пациентов с БП от здоровых лиц.

Нами изучена взаимосвязь экспрессии микроРНК с клиническими характеристиками БП. Не выявлено значимых корреляций уровней микроРНК с возрастом дебюта, тогда как выявлена одна корреляционная связь слабой силы ($R < |0.3|$) возраста на момент исследования с miR-135b-5p. Исследование

Таблица 1. Экспрессия микроРНК у пациентов с болезнью Паркинсона и в контрольной группе

МикроРНК	Болезнь Паркинсона	Контрольная группа	p (U)
miR-7-1-5p	0.68 [0.19; 1.7]	0.2 [0.04; 1.5]	0.024*
miR-24-1-3p	455.72 [0.43; 654.6]	480.88 [0.83; 602.4]	0.684
miR-29a-3p	0.63 [0.41; 1.01]	0.97 [0.66; 1.4]	0.003**
miR-29c-3p	1.76 [0.93; 3.58]	0.77 [0.59; 1.98]	0.003**
miR-30c-1-5p	0.53 [0.34; 1.43]	1.03 [0.46; 1.77]	0.043*
miR-106a-5p	1.41 [0.43; 3.5]	1.39 [0.76; 2.8]	0.691
miR-126-3p	0.23 [0.15; 0.44]	0.4 [0.11; 0.8]	0.194
miR-129-1-5p	0.47 [0.2; 2.21]	0.4 [0.23; 0.71]	0.403
miR-132-3p	1.01 [0.4; 2.01]	0.87 [0.37; 1.39]	0.209
miR-135b-5p	54.5 [4.02; 2479.78]	284.29 [1.02; 149791.83]	0.946
miR-146a-5p	0.11 [0.03; 1.37]	0.07 [0.03; 0.34]	0.337
miR-185-5p	13631.02 [380.56; 21875.07]	863.02 [0.17; 14684.43]	0.017*
miR-214-3p	15.23 [6.97; 22.65]	15.75 [6.01; 27.3]	0.709
miR-221-3p	0.63 [0.42; 1.04]	0.72 [0.49; 0.99]	0.443
miR-520d-5p	0.27 [0.05; 1.02]	0.52 [0.04; 1.77]	0.374

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Жирным шрифтом выделены все случаи, где $p < 0.05$.

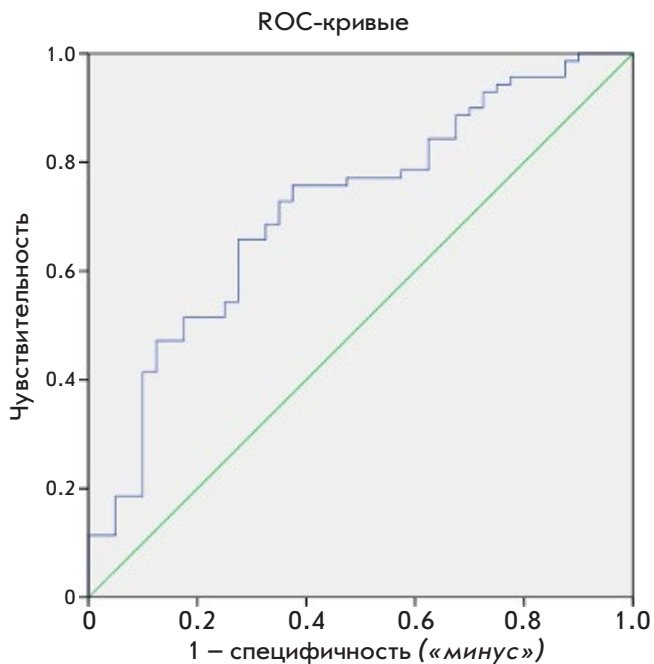


Рис. 1. ROC-анализ модели логистической регрессии с miR-29с-3р и miR-185-5р для диагностики болезни Паркинсона

корреляций уровней микроРНК с длительностью заболевания выявило шесть слабых, но значимых корреляций (miR-132-3р, miR-146а-5р, miR-106а-5р, miR-24-1-3р, miR-29а-3р, miR-30с-1-5р), а также две корреляции умеренной силы – с miR-126-3р ($R = 0.316$; $p = 0.07$) и miR-129-1-5р ($R = 0.385$; $p = 0.001$). Указанные микроРНК могут служить маркерами прогрессирования заболевания.

Анализ экспрессии микроРНК при разных формах БП показал, что при акинетико-ригидной форме уровень miR-29а-3р был значимо выше, чем при смешанной форме – 1.06 [0.6; 1.59] и 0.6 [0.43; 0.85] ($p = 0.018$) соответственно. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем miR-30с-1-5р и стадией заболевания по шкале Hoehn–Yahr ($R = -0.303$; $p = 0.19$). При этом обнаружена дифференциальная экспрессия обеих указанных микроРНК (см. табл. 1) при БП и в контрольной группе. Корреляции уровней микроРНК с суммой баллов по шкале UPDRS и ее подшкалами не обнаружено. Выявлена отрицательная корреляция уровня miR-106а-5р с суммой баллов по шкале немоторных симптомов NMSQ ($R = -0.358$, $p = 0.011$). Не выявлено корреляций с баллами по шкалам тревоги и депрессии HADS. Корреляций с выраженностью когнитивных нарушений по шкале MoCA также не найдено.

Экспрессия miR-29а-3р ($p = 0.045$) была статистически значимо снижена в группе пациентов,

которые получали терапию леводопой, у пациентов, принимавших как агонисты дофаминовых рецепторов, так и амантадин, наблюдалось снижение miR-7-1-5р ($p = 0.0048$ и $p = 0.037$ соответственно). Интересно, что экспрессия и miR-7-1-5р, и miR-29а-3р при БП отличается от экспрессии в контрольной группе (см. табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время проведено значительное количество исследований биомаркерной роли микроРНК при БП, однако их результаты во многом противоречивы: это связано с тем, что разные исследователи изучают разные компоненты крови (плазма, лейкоциты, сыворотка, везикулы), а также с большим разнообразием изучаемых микроРНК и различиями в методах их детекции [23].

В настоящей работе мы использовали 15 микроРНК, экспрессия которых при БП, как показано в предшествующих исследованиях, значимо отличалась от экспрессии в контроле. По нашим данным, наибольшей диагностической значимостью при БП обладает комбинация двух микроРНК – miR-29с-3р и miR-185-5р. Отмечено также значимое повышение уровня miR-7-1-5р и снижение miR-29а-3р при БП, однако на уровень этих микроРНК, как показано в нашей работе, существенно влияет противопаркинсоническая терапия. Кроме того, показано значимое снижение miR-30с-1 при БП. Уровень этой микроРНК неуклонно снижается по мере течения болезни и нарастания ее тяжести по функциональной шкале Hoehn–Yahr, поэтому он может использоваться как маркер прогрессирования заболевания (т.е. маркер развернутых стадий БП).

Ряд других микроРНК, уровень которых был таким же, как в контрольной группе, тем не менее оказался связанным с немоторными проявлениями БП (miR-106а-5р) и с длительностью заболевания (miR-126-3р, miR-129-1-5р). Таким образом, эти микроРНК, не являясь биомаркерами непосредственно заболевания, могут быть полезными для более точного определения немоторных фенотипов БП и более объективного мониторинга течения болезни.

Роль miR-185 при БП анализировали в нескольких работах. На обработанной МРТР культуре дофаминергических клеток нейробластомы SH-SY5Y показано снижение уровня miR-185, а повышение экспрессии miR-185 уменьшало МРТР-индуцированный апоптоз и аутофагию [24]. В работе Rahimmi и соавт. на культурах клеток SH-SY5Y и крысах линии Wistar, у которых паркинсонизм вызывали с помощью инъекций ротенона, показано, что ингибирование экспрессии miR-185 специально подобранной малой интерферирующей РНК приво-

дит к значительному повышению экспрессии гена *LRRK2*. Этот ген играет важную роль в патогенезе БП: мутации в нем приводят к развитию наследственных форм БП [25]. На животных моделях показано снижение miR-185 и увеличение экспрессии *LRRK2* в черной субстанции и стриатуме. В работе Briggs и соавт. также наблюдали изменение экспрессии miR-185 в черной субстанции, но в противоположном направлении [26]. Возможность использования miR-185 в качестве биомаркера изучали в нескольких работах и в двух из них выявили снижение экспрессии уровня этой микроРНК при БП по сравнению с контрольной группой [15, 27], тогда как в нашей работе обнаружено повышение экспрессии данного потенциального маркера. Таким образом, результаты определения уровня экспрессии miR-185 при БП остаются противоречивыми.

Семейство miR-29 состоит из трех микроРНК: miR-29a, miR-29b и miR-29c. При изучении использования этих микроРНК в качестве биомаркеров неоднократно наблюдали снижение экспрессии miR-29a и miR-29c в крови пациентов с БП, причем снижение уровня miR-29a и miR-29c нарастало по мере прогрессирования заболевания по шкале Hoehn–Yahr [28]. В проспективном исследовании пациентов группы риска синуклеинопатий – пациентов с нарушениями поведения в REM-фазу сна, которым впоследствии установлен диагноз синуклеинопатии, выявлено снижение уровней miR-29a и miR-29c [29]. Отдельно miR-29a изучали в нескольких работах и показали снижение ее уровня, что соответствует нашим результатам [14, 30, 31]. Serafin и соавт. описали повышение экспрессии miR-29a только у пациентов, получающих терапию леводопой, но не выявили изменений у пациентов, не получавших лечения [19]. В нашей работе также показано снижение уровня miR-29a при назначении препаратов леводопы.

Увеличение экспрессии miR-29c, обнаруженное у пациентов с БП в турецкой популяции [32], соответствует нашим результатам, но противоречит большинству имеющихся данных [12, 14, 31]. В число мишеней этого весьма перспективного с патогенетической точки зрения семейства микроРНК входят выявленные с помощью предсказательных алгоритмов мРНК гена *PARK-7 (DJ-1)*, мутации в котором могут приводить к развитию БП, мРНК *GPR37*, субстратом которой является белок паркин, ассоциированный с развитием ранней БП, а также различные регуляторы процессов апоптоза (*Puma, Bim, Bak, Bcl2, IGF1, AKT1*). Мишени отдельных микроРНК семейства miR-29 могут значительно

перекрываться, но их роль в патогенезе различных форм БП не вызывает сомнений.

Согласно имеющимся данным, miR-7 снижает экспрессию альфа-синуклеина [33, 34], нарушение процессинга которого считается одним из ключевых звеньев патогенеза БП. В одной из работ показано снижение экспрессии miR-7 в головном мозге пациентов с БП, за счет чего, вероятно, увеличивается экспрессия альфа-синуклеина [6]. Показано также, что снижение экспрессии miR-7 увеличивает вероятность апоптоза и ухудшает рост дофаминергических нейронов в культуре [35]. В нашей работе, наоборот, уровень экспрессии miR-7 в группе БП был значимо выше, чем в контроле. В работе Alieva и соавт. также показано многократное увеличение экспрессии miR-7 в подгруппе пациентов с БП, получающих противопаркинсонические препараты [18]. В нашей работе не отмечено влияния леводопы-терапии на уровень miR-7, тогда как назначение агонистов дофаминовых рецепторов и амантадинов ассоциировано со снижением экспрессии miR-7. Противоречивые результаты в отношении уровня miR-7 при БП и влияния на него противопаркинсонической терапии требуют дальнейших уточнений.

Снижение уровня miR-30c-1 при БП, описанное в работах Vallelunga и соавт. и Martins и соавт., соответствует полученным нами результатам [31, 36]. Не установлено прямого влияния miR-30c-1 на экспрессию генов, ответственных за развитие БП, однако с помощью различных баз данных показано, что предполагаемые мишени данной микроРНК (*Notch1, HDAC4, BECN1, UBE2I, HSPA4* и *DNMT1*) играют роль в регуляции аутофагии и апоптоза дофаминергических клеток [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами показано, что комбинация двух микроРНК (miR-29c-3p и miR-185-5p) может рассматриваться как потенциальный биомаркер БП, хотя и с умеренной диагностической значимостью. Показано, что уровень экспрессии ряда микроРНК отражает клинические характеристики БП, изменяется с длительностью и стадией заболевания, а также под воздействием проводимой терапии, может быть маркером формы заболевания и связан с выраженностью немоторных проявлений и качеством жизни пациентов с БП. Согласно опубликованным данным, некоторые из диагностических микроРНК связаны с определенными звеньями патогенеза БП. Полученные нами результаты являются предварительными и требуют дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coon E.A., Singer W. // CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2020. V. 26. № 1. P. 72–92.
2. Rizzo G., Copetti M., Arcuti S., Martino D., Fontana A., Logroscino G. // Neurology. 2016. V. 86. № 6. P. 566–576.
3. Gerasimou G., Costa D.C., Papanastasiou E., Bostanjiopoulou S., Arnaoutoglou M., Moralidis E., Aggelopoulou T., Gotzamani-Psarrakou A. // Ann. Nucl. Med. Japan. 2012. V. 26. № 4. P. 337–344.
4. Arena J.E., Stoessl A.J. // Parkinsonism and Related Disorders. 2016. V. 22. P. S47–S51.
5. Lang A.E., Espay A.J. // Movement Disorders. 2018. V. 33. № 5. P. 660–677.
6. Tatura R., Kraus T., Giese A., Arzberger T., Bucholz M., Höglinger G., Müller U. // Parkinsonism and Related Disorders. 2016. V. 33. P. 115–121.
7. Wahid F., Shehzad A., Khan T., Kim Y.Y. // Biochim. Biophys. Acta – Mol. Cell Res. 2010. V. 1803. № 11. P. 1231–1243.
8. Mathonnet G., Fabian M.R., Svitkin Y.V., Parsyan A., Huck L., Murata T., Biffo S., Merrick W., Darzynkiewicz E., Pillai R.S., et al. // Science. 2007. V. 317. № 5845. P. 1764–1767.
9. Leggio L., Vivareli S., L'Episcopo F., Tirolo C., Caniglia S., Testa N., Barchetti B., Iraci N. // Int. J. Mol. Sci. 2017. V. 18. P. 2698.
10. Ma F., Zhang X., Yin K.-J. // Exp. Neurol. 2020. V. 323. P. 113094.
11. Cao X., Lu J.-M., Zhao Z.-Q., Li M.-C., Lu T., An X.-S., Xue L.-J. // Neurosci. Lett. 2017. V. 644. P. 94–99.
12. Ma W., Li Y., Wang C., Xu F., Wang M., Liu Y. // Cell. Biochem. Funct. 2016. V. 34. P. 511–515.
13. Kean S., Petillo D., Kang U.J., Resau J.H., Berryhill B., Linder J., Forsgren L., Neuman L.A., Tan A.C. // J. Parkinson's Dis. 2012. V. 2. P. 321–331.
14. Botta-orfila T., Morato X., Compta Y., Lozano J.J., Falgas N., Valldeoriola F., Pont-Sunyer C., Vilas D., Mengual L., Fernandez M., et al. // J. Neurosci. Res. 2014. V. 92. № 8. P. 1–7.
15. Ding H., Huang Z., Chen M., Wang C., Chen X., Chen J., Zhang J. // Parkinsonism Related Disorders J. 2016. V. 22. P. 68–73.
16. Dong H., Wang C., Lu S., Yu C., Huang L., Feng W., Xu H., Chen X., Zen K., Yan Q., et al. // Biomarkers. 2016. V. 21. № 2. P. 129–137.
17. Margis R.R., Margis R.R., Rieder C.R.M. // J. Biotechnol. 2011. V. 152. № 3. P. 96–101.
18. Alieva A., Filatova E.V., Karabanov A.V., Illarioshkin S.N., Limborska S.A., Shadrina M.I., Slominsky P.A. // Parkinsonism Related Disorders J. 2014. V. 21. № 1. P. 14–16.
19. Serafin A., Foco L., Zanigni S., Blankenburg H., Picard A., Zanon A., Gianni G., Pichler I., Maurizio F.F., Cortell P., Pramstaller P.P., Hicks A.A., Domingues F.S., Schwienbacher C. // Neurology. 2015. V. 84. P. 1–9.
20. Caggiu E., Paulus K., Mameli G., Arru G., Sechi G.P., Sechi L.A. // eNeurologicalSci. 2018. V. 13. P. 1–4.
21. Soreq L., Salomonis N., Bronstein M., Greenberg D.S., Israel Z., Bergman H., Soreq H. // Front. Mol. Neurosci. 2013. V. 6. P. 1–20.
22. Postuma R., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., Oertel W., Obeso J., Marek K., Litvan I., Lang A., et al. // Mov. Disord: Official J. Mov. Disord. Soc. 2015. V. 30. № 12. P. 1591–1601.
23. Nies Y.H., Mohamad Najib N.H., Lim W.L., Kamaruzzaman M.A., Yahaya M.F., Teoh S.L. // Front. Neurosci. 2021. V. 15. P. 660379.
24. Wen Z., Zhang J., Tang P., Tu N., Wang K., Wu G. // Mol. Med. Rep. 2018. V. 17. № 1. P. 131–137.
25. Rahimmi A., Peluso I., Rajabi A., Hassanzadeh K. // Oxid. Med. Cell. Longev. Hindawi. 2019. V. 2019. P. 5019815.
26. Briggs C.E., Wang Y., Kong B., Woo T.U., Iyer L.K., Sonntag K.C. // Brain Res. 2015. V. 1618. P. 111–121.
27. Chen L., Yu Z. // Brain Behav. 2018. V. 8. № 4. P. e00941.
28. Bai X., Tang Y., Yu M., Wu L., Liu F., Ni J., Wang Z., Wang J., Fei J., Wang W., et al. // Sci. Rep. 2017. V. 7. № 1. P. 5411.
29. Fernández-Santiago R., Iranzo A., Gaig C., Serradell M., Fernández M., Tolosa E., Santamaría J., Ezquerro M. // Ann. Neurol. 2015. V. 77. № 5. P. 895–901.
30. Barbagallo C., Mostile G., Baglieri G., Giunta F., Luca A., Raciti L., Zappia M., Purrello M., Ragusa M., Nicoletti A. // Cell. Mol. Neurobiol. 2020. V. 40. № 4. P. 531–546.
31. Martins M., Rosa A., Guedes L.C., Fonseca B.V., Gotovac K., Violante S., Mestre T., Coelho M., Rosa M.M., Martin E.R., et al. // PLoS One. 2011. V. 6. № 10. P. e25443.
32. Ozdilek B., Demircan B. // Int. J. Neurosci. 2020. V. 131. № 12. P. 1181–1189.
33. Doxakis E. // J. Biol. Chem. 2010. V. 285. № 17. P. 12726–12734.
34. Junn E., Lee K.W., Jeong B.S., Chan T.W., Im J.Y., Mouradian M.M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. V. 106. № 31. P. 13052.
35. Li S., Lv X., Zhai K., Xu R., Zhang Y., Zhao S., Qin X., Yin L., Lou J. // Am. J. Transl. Res. 2016. V. 8. № 2. P. 993–1004.
36. Vallelunga A., Ragusa M., Di Mauro S., Iannitti T., Pilleri M., Biundo R., Weis L., Di Pietro C., De Iuliis A., Nicoletti A., et al. // Front. Cell. Neurosci. 2014. V. 8. P. 1–10.
37. Vallelunga A., Iannitti T., Dati G., Capece S., Maugeri M., Tocci E., Picillo M., Volpe G., Cozzolino A., Squillante M., et al. // Mol. Biol. Rept. 2019. V. 46. № 2. P. 1661–1666.