

МИКРОРНК ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАК БИОМАРКЕРА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гордеева В.И., Василенко А.Ф., Карпова М.И., Короткова Д.Г.

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, e-mail: kanc@chelsma.ru

Болезнь Паркинсона является широко распространенным нейродегенеративным заболеванием, сопровождающимся прогрессирующей утратой дофаминергических нейронов. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, им страдают около 6 млн человек, а количество диагностированных случаев в Российской Федерации насчитывает примерно 210 тысяч. Болезнь Паркинсона имеет моторные и немоторные проявления, которые снижают качество жизни и ведут к инвалидизации. Патогенез заболевания сложен, одним из наиболее актуальных аспектов является изучение генетических и эпигенетических факторов в его развитии. Цель данной работы – представить обзор литературы, освещающей современные представления о возможной роли различных вариантов микроРНК в патогенезе болезни Паркинсона и перспективах их использования в качестве биомаркеров заболевания. Проведен анализ публикационного материала в базах Pubmed, eLIBRARY за 2009–2023 гг., было проанализировано 50 статей по заданной теме, 23 из которых были использованы для написания обзора литературы. Представлены современные данные о механизмах образования, биологической роли, методах детекции микроРНК. Обобщены результаты фундаментальных и клинических исследований, свидетельствующих об участии различных микроРНК в регуляции работы генов, связанных с болезнью Паркинсона, а также о важном их значении в реализации процессов, которые имеют существенное значение в развитии заболевания: избыточного накопления и агрегации альфа-синуклеина, окислительного стресса, эксайтотоксичности, воспалительной реакции микроглии, апоптоза. Проведен анализ данных о взаимосвязи определенных вариантов микроРНК с наличием болезни Паркинсона, демографическими характеристиками пациентов, фенотипом и стадией заболевания, назначением терапии и ответом на нее. Сделан вывод, что использование ряда микроРНК в качестве биомаркеров может быть перспективным ввиду их стабильности, возможности детекции в биологических жидкостях, однако необходим дальнейший поиск клиничко-лабораторных корреляций.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, микроРНК, биомаркер, детекция, экспрессия, нейродегенерация.

MICRORNA IN PARKINSON'S DISEASE: POSSIBILITIES OF USING AS A BIOMARKER OF THE DISEASE

Gordeeva V.I., Vasilenko A.F., Karpova M.I., Korotkova D.G.

FSBEI HE SUSMU MOH Russia, Chelyabinsk, e-mail: kanc@chelsma.ru

Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder characterized by progressive loss of dopaminergic neurons. According to the World Health Organization, it affects about 6 million people, and the number of diagnosed cases in the Russian Federation is approximately 210 thousand. Parkinson's disease has motor and non-motor manifestations that reduce quality of life and lead to disability. The pathogenesis of the disease is complex; one of the most relevant aspects is the study of genetic and epigenetic factors in its development. The purpose of this work is to present a literature review highlighting current ideas about the possible role of various microRNA variants in the pathogenesis of Parkinson's disease and the prospects for their use as biomarkers of the disease. An analysis of publication material in the Pubmed and eLIBRARY databases for 2009–2023 was carried out; 50 articles on a given topic were analyzed, 23 of which were used to write a literature review. Modern data on the mechanisms of formation, biological role, and methods for detecting microRNA are presented. The results of fundamental and clinical studies are summarized, indicating the participation of various microRNAs in the regulation of genes associated with Parkinson's disease, as well as their importance in the implementation of processes that are essential in the development of the disease: excessive accumulation and aggregation of alpha-synuclein, oxidative stress, excitotoxicity, microglial inflammatory response, apoptosis. An analysis of data on the relationship of certain microRNA variants with the presence of Parkinson's disease, demographic characteristics of patients, phenotype and stage of the disease, prescription of therapy and response to it was carried out. It was concluded that the use of a number of microRNAs as biomarkers may be promising due to their stability and the possibility of detection in biological fluids, but further search for clinical and laboratory correlations is necessary.

Keywords: Parkinson's disease, microRNA, biomarker, detection, expression, neurodegeneration.

Болезнь Паркинсона является хроническим прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, которое характеризуется накоплением альфа-синуклеинсодержащих частиц в головном мозге и сопровождается постепенной утратой дофаминергических нейронов черной субстанции.

В настоящее время болезнь Паркинсона – одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний пожилого возраста. Согласно современным данным, распространенность болезни Паркинсона среди лиц старше 60 лет достигает 1%, а среди лиц старше 80 лет – 4%. Болезнью Паркинсона страдают люди различных этнических групп во всех странах.

Согласно данным ВОЗ, в мире на данный момент более 6 млн диагностированных случаев, а в Российской Федерации насчитывается около 210 тысяч пациентов. Болезнь Паркинсона, безусловно, является распространенной причиной инвалидизации пациентов неврологического профиля. К сожалению, даже при наличии рациональной фармакотерапии по мере прогрессирования заболевания нарастает бытовая и социальная дезадаптация, обусловленная преимущественно моторными нарушениями, изменением ответа на леводопу. По мере развития заболевания все больший вес приобретает немоторная симптоматика: аффективные нарушения, расстройства быстрой фазы сна, вегетативная дисфункция, обстипация. Безусловно, заболевание имеет тяжелое социально-экономическое бремя, которое в перспективе будет только расти в связи с постепенным увеличением продолжительности жизни и, как следствие, старением населения.

Несмотря на практически двухсотлетнюю историю изучения заболевания, его диагностика базируется преимущественно на оценке клинических симптомов. Основная проблема состоит в том, что дебют моторных проявлений происходит, когда потеря дофаминергических нейронов превышает 70%. Согласно последним данным, даже в специализированных клиниках точность диагностики не превышает 80–84% [1], в связи с этим существует необходимость разработки биомаркеров для подтверждения диагноза. Кроме того, возникает необходимость стратификации терапии в зависимости от стадии и фенотипа заболевания. Для оптимизации ведения пациентов с болезнью Паркинсона важен поиск инструментальных и лабораторных предикторов ответа на лечебные воздействия.

Цель исследования: представить обзор литературы, освещающей современные представления о возможной роли различных вариантов микроРНК в патогенезе болезни Паркинсона и перспективах использования их в качестве биомаркеров заболевания.

Материалы и методы исследования. Был проведен поиск публикационного материала в базах Pubmed, eLIBRARY за период с 2009 по 2023 годы. Авторы просмотрели 50 публикаций по заданной теме и отобрали 23, наиболее полно раскрывающих заданную тему.

Результаты исследования и их обсуждение

Биомаркеры болезни Паркинсона. Последние годы активно изучаются биомаркеры заболевания, которые условно можно разделить на три группы: клинические, инструментальные, биологические. В данном обзоре хотелось бы обратить внимание именно на биологические маркеры заболевания. На данный момент не существует надежного качественного и количественного метода, пригодного для оценки в реальной клинической практике и позволяющего установить диагноз. Наиболее изученными биомаркерами являются альфа-синуклеин, экстраклеточные везикулы.

Особенно активно изучается влияние генетических и эпигенетических факторов, в том числе в контексте их использования в качестве биомаркеров [2]. Открытие нового уровня регуляции активности экспрессии генов с помощью микроРНК можно с уверенностью назвать одним из наиболее значимых достижений в области генетики в течение последних двадцати лет. Становится очевидным тот факт, что это всеобъемлющая система регуляции, играющая роль в патогенезе широкого спектра заболеваний.

МикроРНК: механизм образования, биологическая роль, методы детекции. МикроРНК является классом некодирующих РНК длиной 19–24 нуклеотида. Механизм образования микроРНК подробно изучен. Установлено, что это многоступенчатый процесс.

Предшественники микроРНК образуются в ядре клетки и имеют двухцепочечную структуру, напоминающую шпильку.

Первый этап в образовании микроРНК – транскрипция с молекулы ДНК с помощью РНК полимеразы II. В ходе процессинга образуется при-миРНК. Далее при-миРНК отделяется от транскрипта ферментным комплексом, в состав которого входят белки Pasha и Drosha (семейство РНКаз III). Далее образуется РНК длиной 60–70 нуклеотидов (пре-микроРНК). Пре-миРНК экспортируются из ядра в цитоплазму, где распознаются другой РНКазой III (Dicer), где с ее помощью преобразуются в зрелую форму (микроРНК).

Функции микроРНК достаточно долго оставались малоизученными. Известно, что микроРНК является одним из механизмов регуляции экспрессии генов: их основная биологическая роль состоит в том, чтобы выборочно «выключать» гены-мишени, комплементарные последовательности микроРНК. Кроме того, микроРНК способны влиять на уровень метилирования ДНК – еще один важный механизм регуляции экспрессии генов.

Однако микроРНК отличаются значительным разнообразием, и в настоящее время описано уже более 2500 вариантов микроРНК, некоторые из которых имеют сильную клеточную специфичность [3]. При этом у одной микроРНК может быть до 200 мишеней, в связи с чем постгеномная регуляция, опосредованная микроРНК, характеризуется сложностью и динамичностью.

В то время как некоторые из микроРНК локализируются преимущественно в тканях, многие другие секретируются во внеклеточное пространство и перемещаются в биологические жидкости организма, такие как кровь, слюна, ликвор. Интересно, что микроРНК проявляют устойчивость к деградации эндогенными рибонуклеазами, что делает их высокостабильными в биологических жидкостях организма и позволяет рассматривать в качестве предпочтительных биомаркеров.

В различных исследованиях изучались уровни микроРНК в биологических жидкостях (в слюне, плазме крови, лейкоцитах), тканях мозга, использовались различные методы детекции, такие как обратная полимеразная цепная реакция, использование микрочипов (microarrays), секвенирование РНК, метод обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией (ПЦР).

Микрочипы представляют собой миниатюрные системы гибридизации, которые дают возможность осуществлять одновременный высокоуровневый анализ большого количества микроРНК. Этот метод предоставляет возможность проведения комбинаторного анализа между микроРНК и экспрессией генов на одном образце, что позволяет изучать функцию микроРНК и целевых генов. Тем не менее, эффективность выделения микроРНК из биологических жидкостей организма при данном методе не очень высока в сравнении с экстракцией из тканей и клеток. По этой причине данный метод больше подходит для скрининга [4].

Секвенирование РНК – технология секвенирования нового поколения (NGS), широко используемая для различных типов коротких некодирующих РНК, включая микроРНК в тканях и биожидкостях [5]. Имеющиеся доступные наборы позволяют анализировать циркулирующие микроРНК в различных тканях и отделах тела. Технология NGS дала возможность создать полную карту профилей экспрессии микроРНК в различных типах образцов и условиях [6]. Кроме того, постоянное совершенствование протоколов секвенирования сделало измерение уровня экспрессии микроРНК относительно недорогой процедурой [7].

При этом на обнаружение микроРНК с помощью NGS способен влиять выбор методики, используемой для подготовки библиотеки данных, что, возможно, будет искажать относительное содержание выбранных микроРНК в разных образцах [8]. Эта систематическая ошибка приводит к чрезмерной или недостаточной представленности определенных микроРНК в определенных образцах. Более того, стандартный подход к нормализации генерирует данные о микроРНК в относительных величинах, таких как количество чтений на миллион совпадающих с геномом чтений. Этот метод нормализации предполагает, что доля микроРНК остается постоянной в разных тканях и наборах данных. Следовательно, такой

подход относительной нормализации может привести к вводящим в заблуждение результатам, когда относительное содержание микроРНК варьирует у различных типов образцов (например, тканей и биологических жидкостей), а также среди экспериментальных групп и популяций [9].

Также возможна высокая степень парного сходства среди некоторых групп микроРНК, что усложняет анализ. Еще одной сложностью является тот факт, что некоторые микроРНК могут быть субпоследовательностями других [7].

Наиболее часто используемым методом на данный момент является метод обратной транскрипции РНК с последующей полимеразной цепной реакцией в силу его сравнительно низкой стоимости и высокой доступности [10]. Нарушение функционирования посттранскрипционной регуляции, опосредованной микроРНК, может быть сопряжено с развитием разнонаправленных патологических процессов [11]. В настоящее время накоплены данные, указывающие на то, что экспрессия микроРНК определенным образом изменяется при широком спектре заболеваний, включая сердечно-сосудистые, гастроэнтерологические, онкологические, неврологические. Результаты недавних исследований свидетельствуют о сдвигах в биосинтезе некоторых вариантов микроРНК при ряде генетических и нейродегенеративных расстройств, в частности при болезни Паркинсона.

Роль микроРНК в патогенезе болезни Паркинсона. Изучению микроРНК при БП посвящено достаточно большое число исследований, выполненных в течение последнего десятилетия. Часть из них ставила целью определение различных вариантов микроРНК в сыворотке крови, слюне, ликворе пациентов с БП. В ряде работ проводился анализ микроРНК в ткани головного мозга, стенке толстой кишки, клетках крови. Некоторые экспериментальные исследования включали определение уровня различных показателей с использованием мышей с дефектом определенной микроРНК или клеточных линий, дефектных по генам, связанным с БП. Для изучения выбирались такие микроРНК, которые гипотетически могли быть вовлечены в патогенез БП, исходя из теоретических предпосылок или полученных ранее сведений. Конечно, с точки зрения возможного использования в клинической практике в качестве биомаркера особого внимания заслуживают те микроРНК, которые могут определяться в крови либо слюне, поскольку детекция микроРНК в тканях мозга представляет определенную сложность.

Учитывая разнородность имеющихся данных, интерпретация их пока сложна, поэтому обобщение и анализ этой информации представляют значительный интерес.

Накапливаются научные данные, свидетельствующие о роли различных микроРНК в регуляции работы генов, связанных с БП, а также о важном их значении в реализации тех процессов, которые имеют существенное значение в патогенезе заболевания: избыточное

накопление и агрегация альфа-синуклеина, окислительный стресс, эксайтотоксичность, воспалительные реакции микроглии, апоптоз.

На текущий момент с помощью полногеномных ассоциативных исследований выявлено множество генов, в значительной мере влияющих на предрасположенность к болезни Паркинсона. Среди них ген SNCA (PARK1), LRRK2 (PARK8), PARK2 (PRKN) и многие другие.

Мутации в гене LRRK2 ассоциированы с аутосомно-доминантной формой болезни Паркинсона. Также имеются некоторые данные, свидетельствующие о роли данного гена в развитии спорадической болезни Паркинсона и других нейродегенеративных процессов. Известно, что мутации в данном гене обуславливают от 1 до 7% случаев БП в европейской популяции и 20–40% случаев в некоторых популяциях ближневосточных регионов [12]. Изучалась взаимосвязь между нейродегенеративным процессом, количеством LRRK2 и miR-205 в коре головного мозга у пациентов, страдающих БП, БП с деменцией и контрольной группой [13]. В ходе исследования было выявлено снижение экспрессии miR-205 и повышение экспрессии LRRK2 у пациентов, страдающих БП, в сравнении с контрольной группой. Помимо этого, в данном исследовании pre-miR-205 была транспортирована в клеточную линию нейробластомы SH-SY5Y, далее с помощью вестерн-блоттинга был проанализирован уровень белка LRRK2. Результаты показали выраженное снижение уровня экспрессии LRRK2. Данный факт позволяет предположить, что микроРНК могут быть потенциальной основой для таргетной терапии БП и ряда других нейродегенеративных заболеваний.

PINK1 (PARK6) связаны с развитием ранней аутосомно-рецессивной формы БП. По некоторым данным, miR-27a и miR-27b связаны с экспрессией данных генов; miR-27a и miR-27b подавляют экспрессию гена PINK1, который ингибирует выработку активных форм кислорода, что, вероятно индуцирует окислительный стресс [14].

SNCA также является геном, участвующим в патогенезе наследственной формы болезни Паркинсона. Он кодирует альфа-синуклеин, который, в свою очередь, является основным компонентом телец Леви. У пациентов с мультипликацией гена SNCA увеличивается количество растворимого альфа-синуклеина, что, в конечном итоге, вероятно, приводит к повышенной его агрегации [15].

Многочисленные исследования свидетельствуют о роли сверхэкспрессии альфа-синуклеина в патогенезе БП. Установлено, что повышенный уровень альфа-синуклеина может вызывать агрегацию и, как следствие, образование телец Леви. Логичным является предположение, что повышение уровня экспрессии SNCA способно спровоцировать или прогностически ухудшить течение БП [16].

Согласно ряду данных, некоторые микроРНК способны избирательно влиять на

экспрессию SNCA. Имеются данные, что miR-7 и miR-153 связаны с экспрессией гена SNCA, подавляя ее по механизму отрицательной обратной связи. Сверхэкспрессия одной или обеих микроРНК снижает уровень SNCA. Кроме того, некоторые исследования позволяют предполагать, что данные микроРНК оказывают и нейропротективное действие [17].

Имеются данные о том, что определенное влияние на агрегацию альфа-синуклеина оказывают следующие микроРНК: miR-7, miR-214, miR-153 и miR-34b/c. Известно, что способность miR-7 вызывать снижение выработки альфа-синуклеина защищает клетки от индуцированного им окислительного стресса [18]. На мышах определено, что снижение экспрессии miR-7 способствовало увеличению образования альфа-синуклеина.

Согласно современным представлениям, существенная роль в патогенезе БП отводится окислительному стрессу, феномену эксайтотоксичности, воспалительной реакции микроглии, апоптозу. Важно подчеркнуть, что патогенез БП является взаимосвязанным между собой нейродегенеративным «каскадом». К примеру, повышенная агрегация альфа-синуклеина вызывает окислительный стресс, а нарушение функции митохондриального комплекса приводит к активации протеаз и апоптозу.

Активно обсуждается и роль оксидативного стресса в развитии нейродегенеративной патологии. Согласно некоторым данным, повышенные уровни miR-494 подавляют DJ-1 и увеличивают уязвимость клеток к окислительному стрессу. Известно, что белок DJ-1 является многофункциональным белком, которому свойственны каталитические и некаталитические функции. Он ответственен за синтез митохондриального белка шаперона с антиоксидантными свойствами [19].

miR-133b может изменять экспрессию белка DAT. Уменьшение экспрессии miR-133b может приводить к повышению уровня DAT, способствуя окислительному стрессу. Это предположение особенно интересно в свете данных о том, что уровень экспрессии miR-133b в среднем мозге при БП снижается. miR-137 и miR-491 отрицательно регулируют экспрессию DAT, и поглощение дофамина DAT *in vitro* и снижение экспрессии этих микроРНК также могут указывать на их участие в окислительном процессе [19].

Взаимосвязь микроРНК и нейровоспаления также изучалась. Было выявлено, что микроРНК могут влиять на активацию микроглии и развитие нейровоспаления. В свою очередь, повышенная экспрессия miR-124 может подавлять нейровоспаление и аутофагию при развитии БП путем ингибирования сигнального пути Hedgehog. miR-155 регулирует воспалительные реакции, индуцированные альфа-синуклеином. Известно, что повышенная экспрессия miR-124 снижает экспрессию провоспалительных цитокинов, избирательно угнетает регуляцию сигнальных путей MEKK3/NF-κB. Сверхэкспрессия miR-124 или нокдаун MEKK3 могут предотвратить гибель нейронов и апоптоз после активации микроглии [20].

Изучалась и взаимосвязь между miR-133b и количеством DA-нейронов. Был сделан вывод, что miR-133b может регулировать экспрессию генов, влияющих на функцию дофаминергических нейронов. Несмотря на данные о том, что miR-133b снижается у пациентов с БП, достоверных доказательств того, что его дисфункция способствует прогрессированию заболевания, не выявлено. В исследовании сравнивались мутантные мыши с дефектным miR-133b и мыши из контрольной группы. Эксперимент показал, что потеря miR-133b не влияла на развитие мозга мышей. Этот результат показывает, что непосредственно снижение miR-133b не является достаточным для индукции патогенеза БП [21].

МикроРНК как возможный биомаркер болезни Паркинсона. Несомненно, особого внимания заслуживают результаты исследований, в которых предпринимались попытки использования микроРНК с целью решения определенных диагностических или терапевтических задач у пациентов с БП. В серии работ изучалась взаимосвязь определенных вариантов микроРНК с наличием болезни Паркинсона, демографическими характеристиками пациентов, фенотипом и стадией заболевания, наличием терапии и ответом на нее.

Существует ряд исследований, оценивающий уровень специфичных микроРНК в слюне пациентов, страдающих БП. Было выявлено, что уровень miR-29a-3p и miR-29c-3p в слюне значительно снижался у пациентов с БП [22]. В ряде исследований подтвердился и тот факт, что уровень miR-153 и miR-223 снижается не только в плазме крови, но и в слюне. Таким образом, можно сделать вывод, что определение уровня микроРНК в слюне также имеет перспективы в качестве метода диагностики.

Проводилась оценка уровня шести микроРНК в плазме крови: miR-433, miR-133b, miR-34b, miR-34c, miR-153 и miR-7. Отмечено, что miR-7 и miR-34c не определялись в плазме крови, вероятно, в связи с их низкой концентрацией в биологических жидкостях. Наиболее выраженные изменения выявлялись в уровне концентрации miR-433, miR-133b, у пациентов с БП отмечалось снижение их плазменного уровня. Также проводилось сравнение уровня miR-433, miR-133b внутри группы пациентов с БП. Не было найдено статистически значимых различий их концентрации в зависимости от возраста, пола и стадии по Хен и Яр [23]. В другом исследовании изучался уровень miR-7, miR-153 и miR-223 в плазме крови у 75 пациентов. Обнаружено, что уровень miR-153 и miR-223 снижен у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой. Согласно данному исследованию, уровень miR-153 и miR-223 не имел достоверной связи с половой принадлежностью и возрастом пациентов. Авторами описаны некоторые закономерности взаимосвязи уровня miR-153 и стажа БП. По мере прогрессирования заболевания уровень miR-153 снижался. В то же время уровень miR-153 в плазме у наивных пациентов был ниже, чем у пациентов, получающих терапию. Также было выявлено, что уровень miR-223 снижался у пациентов с фенотипом БП в сочетании с

расстройствами быстрой фазы сна [16].

Сравнивался и уровень микроРНК в периферических тканях и центральной нервной системе с их уровнем экспрессии в лейкоцитах крови. Оценивалась экспрессия следующих микроРНК: miR-7-5p, miR-29a-3p, miR-30c-5p, miR-126-3p, miR-132-3p, miR-146a-5p, miR-221-3p. Экспрессия микроРНК в периферических тканях имела значительный разброс. Также уровень микроРНК в периферических тканях, как правило, превышал таковой в лейкоцитах. Уровни микроРНК в структурах головного мозга, согласно исследованию, были сопоставимы между собой и в большинстве случаев превышали уровни микроРНК в лейкоцитах крови [11].

Перспективы использования биомаркеров в клинической практике в значительной степени зависят от возможности их определения в доступных биологических жидкостях и клеточных популяциях. Так, для miR-223, miR-153, miR-433, miR-133b показана успешная детекция в сыворотке (плазме) крови. Важно отметить, что детекция микроРНК в слюне имеет значительные перспективы, поскольку метод является удобным и неинвазивным. Получены данные, свидетельствующие об изменении уровня miR-29a-3p и miR-29c-3p в слюне у пациентов с БП. В то же время, несмотря на множество исследований, свидетельствующих о важной роли miR-7 и miR-34c в патогенезе БП, отмечены их низкие концентрации в биологических жидкостях.

Заключение

Появляется все больше данных о роли эпигенетических факторов в развитии БП. Исследования, касающиеся роли микроРНК, позволяют глубже понять патогенетические механизмы заболевания, создают перспективы использования ряда вариантов микроРНК в качестве биомаркеров в клинической практике, а также могут послужить основой для разработки инновационной таргетной терапии БП.

Список литературы

1. Ардаширова Н.С. РНК-биомаркеры болезни Паркинсона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2023. 28 с.
2. Li T., Le W. Biomarkers for Parkinson's Disease: How Good Are They? // *Neuroscience Bulletin*. 2020. Vol. 36. Is. 2. P. 183-194. DOI: 10.1007/s12264-019-00433-1.
3. Çakmak H.A., Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases // *Balkan Medical Journal*. 2020. Vol. 37. Is. 2. P. 60-71. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94.
4. Гареев И.Ф., Бейлерли О.А. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры: какие перспективы? // *Профилактическая медицина*. 2018. № 6. С. 142-150. DOI: 10.17116/profmed201821061142.

5. Wang Z., Gerstein M., Snyder M. RNA-Seq: A revolutionary tool for transcriptomics // Nature reviews. Genetics. 2009. Vol. 10, Is. 1. P. 57-63. DOI: 10.1038/nrg2484.
6. Murillo O.D., Thistlethwaite W., Rozowsky J., Subramanian S.L., Lucero R., Shah N., Jackson A.R., Srinivasan S., Chung A., Laurent C.D., Kitchen R.R., Galeev T., Warrell J., Diao J.A., Welsh J.A., Hanspers K., Riutta A., Burgstaller-Muehlbacher S., Shah R.V., Yeri A., Jenkins L.M., Ahsen M.E., Cordon-Cardo C., Dogra N., Gifford S.M., Smith J.T., Stolovitzky G., Tewari A.K., Wunsch B.H., Yadav K.K., Danielson K.M., Filant J., Moeller C., Nejad P., Paul A., Simonson B., Wong D.K., Zhang X., Balaj L., Gandhi R., Sood A.K., Alexander R.P., Wang L., Wu C., Wong D.T.W., Galas D.J., Van Keuren-Jensen K., Patel T., Jones J.C., Das S., Cheung K.-H., Pico A.R., Su A.I., Raffai R.L., Laurent L.C., Roth M.E., Gerstein M.B., Milosavljevic A. exRNA Atlas analysis reveals distinct extracellular RNA cargo types and their carriers present across human biofluids // Cell. 2019. Vol. 177, Is. 2. P. 463-477.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.018.
7. Geraci F., Manzini G. EZcount: An all-in-one software for microRNA expression quantification from NGS sequencing data // Computers in Biology and Medicine. 2021. Vol. 133. DOI: 10.1016/j.combiomed.2021.104352.
8. Wright C., Rajpurohit A., Burke E.E., Williams C., Collado-Torres L., Kimos M., Brandon N.J., Cross A.J., Jaffe A.E., Weinberger D.R., Shin J.H. Comprehensive assessment of multiple biases in small RNA sequencing reveals significant differences in the performance of widely used methods // BMC genomics. 2019. Vol. 20, Is. 1. DOI: 10.1186/s12864-019-5870-3.
9. Khamina K., Diendorfer A.B., Skalicky S., Weigl M., Pultar M., Krammer T.L., Fournier C.A., Schofield A.L., Otto C., Smith A.T., Buchtele N., Schoergenhofer C., Jilma B., Frank B.J.H., Hofstaetter J.G., Grillari R., Grillari J., Ruprecht K., Goldring C.E., Rehrauer H., Glaab W.E., Hackl M. A MicroRNA Next-Generation-Sequencing Discovery Assay (miND) for Genome-Scale Analysis and Absolute Quantitation of Circulating MicroRNA Biomarkers // International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23, Is. 3. P. 1226. DOI: 10.3390/ijms23031226.
10. Коробкина Е.А., Князева М.С., Киль Ю.В., Титов С.Е., Малек А.В. Сравнительный анализ методов детекции микроРНК с помощью метода обратной транскрипции и количественной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 63. №11. С. 722-728. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-11-722-728.
11. Ардаширова Н.С., Абрамычева Н.Ю., Ануфриев П.Л., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Тканеспецифичность экспрессии микроРНК при болезни Паркинсона // Нервные болезни. 2022. № 3. С. 3-9. DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12904.
12. Таппахов А.А., Попова Т.Е., Николаева Т.Я., Гурьева П.И., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Сапронова М.Р. Генетическая основа болезни Паркинсона // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. Т. 9. № 1. С. 96-100. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1-

96-100.

13. Cho H.J., Liu G., Jin S.M., Parisiadou L., Xie C., Yu J., Sun L., Ma B., Ding J., Vancraenenbroeck R., Lobbestael E., Baekelandt V., Taymans J.-M., He P., Troncoso J.C., Shen Y., Cai H. MicroRNA-205 regulates the expression of Parkinson's disease-related leucine-rich repeat kinase 2 protein // *Human Molecular Genetics*. 2013. Vol. 22, Is. 3. P. 608-620. DOI: 10.1093/hmg/dds470.
14. Leggio L., Vivarelli S., L'Episcopo F., Tirolo C., Caniglia S., Testa N., Marchetti B., Iraci N. MicroRNAs in Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches // *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18. № 12. DOI: 10.3390/ijms18122698.
15. Пчелина С.Н. Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2011. Т. 5. № 4. С. 46-51.
16. Wu L., Xu Q., Zhou M., Chen Y., Jiang C., Jiang Y., Lin Y., He Q., Zhao L., Dong Y., Liu J., Chen W. Plasma miR-153 and miR-223 Levels as Potential Biomarkers in Parkinson's Disease // *Frontiers in Neuroscience*. 2022. Vol. 16. DOI: 10.3389/fnins.2022.865139.
17. Labbé C., Lorenzo-Betancor O., Ross O.A. Epigenetic regulation in Parkinson's disease // *Acta Neuropathologica*. 2016. Vol. 132. Is. 4. P. 515-530. DOI: 10.1007/s00401-016-1590-9.
18. Junn E., Lee K.-W., Jeong B.S., Chan T.W., Im J.-Y., Mouradian M.M. Repression of α -synuclein expression and toxicity by microRNA-7 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009. Vol. 106. Is. 31. P. 13052-13057. DOI: 10.1073/pnas.0906277106.
19. Konovalova J., Gerasymchuk D., Parkkinen I., Chmielarz P., Domanskyi A. Interplay between MicroRNAs and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases // *International journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. Is. 23. DOI: 10.3390/ijms20236055.
20. Yao L., Ye Y., Mao H., Lu F., He X., Lu G., Zhang S. MicroRNA-124 regulates the expression of MEK3 in the inflammatory pathogenesis of Parkinson's disease // *Journal of Neuroinflammation*. 2018. Vol. 15. Is. 1. DOI: 10.1186/s12974-018-1053-4.
21. Heyer M.P., Pani A.K., Smeyne R.J., Kenny P.J., Feng G. Normal midbrain dopaminergic neuron development and function in miR-133b mutant mice // *The Journal of Neuroscience*. 2012. Vol. 32. Is. 32. P. 10887-10894. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1732-12.2012.
22. Jiang Y., Chen J., Sun Y., Li F., Wei L., Sun W., Deng J., Yuan Y., Wang Z. Profiling of Differentially Expressed MicroRNAs in Saliva of Parkinson's Disease Patients // *Frontiers in Neurology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fneur.2021.738530.
23. Zhang X., Yang R., Hu B.-L., Lu P., Zhou L.-L., He Z.-Y., Wu H.-M., Zhu J.-H. Reduced Circulating Levels of miR-433 and miR-133b Are Potential Biomarkers for Parkinson's Disease //

