

# Выявление РНК-маркеров болезни Паркинсона с помощью мультиплексного анализа генной экспрессии

Н.С. Ардаширова, Н.Ю. Абрамычева, Е.Ю. Федотова, В.С. Сухоруков, А.С. Воронкова, Н.М. Муджири, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Болезнь Паркинсона (БП) является нейродегенеративным заболеванием, для диагностики и оценки прогрессирования которого крайне актуальна разработка биомаркеров.

**Цель исследования** — выявление РНК-маркеров БП с помощью мультиплексного профилирования экспрессии 760 генов, ассоциированных с основными нейропатологическими процессами.

**Материалы и методы.** В 29 образцах лейкоцитов крови пациентов с БП (13 — на ранних стадиях, 16 — на развернутых) и 16 образцах контрольной группы с помощью панели «Nanostring nCounter® Human Neuropathology Panel» изучена экспрессия 760 генов, ассоциированных с нейропатологическими процессами.

**Результаты.** При сравнении уровней экспрессии на ранних стадиях БП и в контрольной группе выявлена различная экспрессия генов *CDKN1A* и *CPT1B*. На развернутых стадиях БП определено повышение относительно контрольной группы экспрессии гена *LRPI*, а экспрессия гена *CPT1B* положительно коррелировала с длительностью заболевания.

**Обсуждение.** Выявленные гены с изменённой экспрессией могут представлять интерес для дальнейшего изучения в качестве биомаркеров БП с точки зрения диагностики и оценки прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; биомаркеры; экспрессия генов

**Источник финансирования.** Работа поддержана грантом РФФ № 19-15-00320.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: ardashirova.n@yandex.ru. Ардаширова Н.С.

**Для цитирования:** Ардаширова Н.С., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Муджири Н.М., Иллариошкин С.Н. Выявление РНК-маркеров болезни Паркинсона с помощью мультиплексного анализа генной экспрессии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(4): 38–43.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.5>

Поступила 05.09.2022 / Принята в печать 28.09.2022 / Опубликовано 25.12.2022

## Identification of RNA markers associated with Parkinson's disease using multiplex gene expression analysis

Natalia S. Ardashirova, Natalya Yu. Abramychyeva, Ekaterina Yu. Fedotova, Vladimir S. Sukhorukov, Anastasia S. Voronkova, Natalia M. Mudzhiri, Sergey N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder, and the development of biomarkers is essential due to complicated PD diagnosis and progression assessment.

**Objective.** To identify PD RNA markers by multiplex expression profiling of 760 genes associated with the main neuropathological processes.

**Materials and methods.** We studied the expression of 760 genes associated with the main neuropathological processes using Nanostring nCounter® Human Neuropathology Panel in 29 blood samples obtained from PD patients, including 13 samples from those in the early stage and 16 samples from those in the advanced stage, and in 16 control blood samples.

**Results.** The comparison of gene expression in the patients with early PD and in the controls demonstrated differential expression of genes *CDKN1A* and *CPT1B*. The comparison of gene expression in the patients with advanced PD and in the controls showed *LRPI* upregulation in the advanced PD group. We also revealed *CPT1B* upregulation in advanced disease, with a positive correlation between *CPT1B* expression and PD duration.

**Discussion.** The variably expressed genes may be relevant as PD biomarkers for diagnosis and progression assessment.

**Keywords:** *Parkinson's disease; biomarkers; gene expression*

**Source of funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation (Grant 19-15-00320).

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: ardashirova.n@yandex.ru. Ardashirova N.S.

**For citation:** Ardashirova N.S., Abramychева N.Yu., Fedotova E.Yu., Sukhorukov V.S., Voronkova A.S., Mudzhiri N.M., Illarioskin S.N. Identification of RNA markers associated with Parkinson's disease using multiplex gene expression analysis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(4): 38–43. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.5>

Received 05.09.2022 / Accepted 28.09.2022 / Published 25.12.2022

## Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по частоте нейродегенеративным заболеванием в мире [1]. Его распространённость в популяции составляет 1–2 на 1000 человек, а в возрастной группе старше 60 лет — около 10 [2].

Этиология и патогенез БП изучены не в полной мере. Установлено, что у 5–10% пациентов заболевание характеризуется моногенным типом наследования и связано с мутациями в конкретных генах (их описано более 20), тогда как во всех остальных случаях патологический процесс при БП имеет сложную мультифакторную природу [3, 4]. Данному заболеванию свойственна длительная, многолетняя латентная фаза, когда на фоне уже развивающейся нейродегенерации отсутствуют типичные моторные проявления БП, которые бы давали основания предположить диагноз. При этом в момент появления первых моторных симптомов БП гибель дофаминергических нейронов чёрной субстанции среднего мозга, сопровождающаяся поражением нигростриарного пути, составляет уже более 50% [5].

Диагноз БП в настоящее время остаётся клиническим. Для улучшения точности диагностики разработаны соответствующие диагностические критерии [6]. Несмотря на это, на практике диагностика БП весьма непростая и требует большого опыта и осторожности врача. Точность клинической диагностики БП специалистами в области расстройств движений составляет около 80% [7]. Особенности трудности вызывает диагностика БП в начальной стадии.

Лечение БП носит симптоматический характер и предполагает приём различных препаратов для коррекции развивающегося нейротрансмиттерного дисбаланса («золотым стандартом» здесь является леводопа — биологический предшественник дофамина) и стереотаксические операции на подкорковых ядрах для «перенастройки» дисфункциональных нейросетей мозга [8]. В последние годы активно разрабатываются подходы к патогенетической терапии БП, которая бы позволила замедлить или остановить развитие нейродегенеративного процесса, но клинические исследования этих препаратов пока не увенчались успехом [9]. Возможными причинами негативных результатов нейропротективной терапии БП считают значительную клиническую и морфологическую гетерогенность заболевания, недостаточное понимание ключевых звеньев молекулярного патогенеза, трудности точной и ранней прижизненной диагностики, отсутствие объективных методов мониторинга нейродегенерации [10].

В связи с вышеуказанным большую актуальность приобретает поиск информативных биомаркеров БП, которые бы позволили установить диагноз и оценить характер прогрессирования нейродегенеративного процесса [10, 11]. В последние годы активно исследуются возможности диагностики БП с привлечением современных геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных подходов. Их развитие и появление новых методов анализа больших объёмов данных дало возможность выявлять характерные молекулярные профили, свойственные конкретным пациентам, создавая на этой основе диагностические мультиплексные тест-системы.

**Целью** данной работы явилось определение РНК-маркеров БП с помощью мультиплексного профилирования экспрессии 760 генов, ассоциированных с основными нейропатологическими процессами.

## Материалы и методы

В исследование были включены 29 пациентов с диагнозом БП, установленным в соответствии с критериями Международного общества по болезни Паркинсона и расстройствам движений (2015 г.) [6]. Все обследованные дали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол заседания № 12-4/19 от 25.12.2019).

Нами были сформированы три группы обследуемых, сопоставимых по возрасту и полу (табл. 1):

- 1) группа с начальной стадией БП (стадии 1–2 по функциональной шкале Хен–Яра — Н-БП) — 13 пациентов, которые не получали противопаркинсоническую терапию;
- 2) группа с развёрнутой стадией БП (стадия 3 по шкале Хен–Яра — Р-БП) — 16 пациентов, которые более года получали противопаркинсоническую терапию препаратами леводопы;
- 3) группа контроля — 16 здоровых добровольцев (10 мужчин и 6 женщин), возраст — 62,0 [54,5; 63,5] года.

У всех пациентов определяли форму заболевания (акинетико-ригидную или смешанную) и оценивали тяжесть состояния путём расчёта суммы баллов по Унифицированной рейтинговой шкале БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS). Исследовали профиль экспрессии 760 генов, участвующих в различных нейропатологических процессах и собранных в панель «Nanostring nCounter® Human Neuropathology Panel» («NanoString Technologies»). Данная технология позволяет в мультиплексном формате с высо-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Patient clinical profile

Параметр   Parameter	Группа Н-БП   Early PD group	Группа Р-БП   Advanced PD group
Мужчины/женщины   Men/women	8/5	10/6
Возраст, лет   Age, years	58,0 [53; 65]	62 [49; 66]
Возраст дебюта заболевания, лет   Onset age, years	55 [50; 62]	51 [41; 57]
Длительность заболевания, лет   Disease duration, years	3 [2; 4]	8 [6; 12,5]*
Форма заболевания, <i>n</i> (%):   Type, <i>n</i> (%):		
акинетико-ригидная   akinetic-rigid	2 (15,3%)	2 (12,5%)
смешанная   mixed	11 (84,7%)	14 (87,5%)
Шкала Хен–Яра, <i>n</i> (%):   Hoehn and Yahr scale, <i>n</i> (%):		
I стадия   stage 1	8 (61,6%)	0*
II стадия   stage 2	5 (38,4%)	0*
III стадия   stage 3	0	16 (100%)*
Унифицированная рейтинговая шкала БП, общий балл Unified Parkinson's Disease Rating Scale, score	39 [32; 42]	72 [61; 93]*

Примечание. \**p* < 0,05 по сравнению с группой Н-БП.  
Note. \**p* < 0.05 as compared to Early PD group.

кой чувствительностью определять экспрессию большой совокупности генов в одном образце. Технология основана на методе «молекулярных штрихкодов», который представляет собой прямое связывание РНК с флюоресцентным зондом. Значения экспрессии выражаются в виде количества молекул, связавшихся с зондом, нормированных на концентрацию образца [12].

Из образцов периферической крови каждого обследуемого выделяли лейкоцитарную фракцию, затем тотальную РНК с помощью набора «RNeasy mini kit» («Qiagen») по стандартному протоколу производителя. В полученных образцах определяли концентрацию РНК с помощью флуориметра «DeNovix QFX Fluorimeter» согласно протоколу производителя. Далее образцы помещали в «nCounter Analysis System» («NanoString Technologies»). «Сырые» данные были обработаны с помощью пакета «nSolver v. 4.0». Данные нормировали на 10 генов «домашнего хозяйства», включённых в панель.

Статистическую обработку данных проводили в программе «SPSS Statistics v. 26» («IBM SPSS»). Нормальность распределения значений была проверена тестом Шапиро–Уилка. Для статистического анализа применяли *t*-критерий и ROC-анализ. Для поправки на множественные сравнения использовали подход FDR (false discovery rate), метод Бенджамини–Хохберга; статистически значимый уровень *q* (значение *p* после коррекции на множественные сравнения) принимали равным 0,05. Минимально необходимая кратность отношения величин FC (fold change) для дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) равнялась [1,5].

## Результаты

При сравнении общей группы пациентов с БП с группой контроля выявлены различия (*q* < 0,05) в экспрессии двух генов: гена *GTF2H1* (FC = 1,16; *q* = 0,02) и гена *CDKN1A* (FC = -1,42; *q* = 0,03), которые, однако, не достигли необходимого значения FC.

При сравнении данных группы Н-БП с группой контроля различия уровня экспрессии (*q* < 0,05) были выявлены для 3 генов: для *FUS* различия не достигали необходимого уровня FC (FC = -1,31, *q* = 0,03), тогда как гены *CDKN1A* и *CPT1B* подходили под критерии ДЭГ (табл. 2).

Проведённый ROC-анализ показал хорошую диагностическую значимость для обоих выявленных генов. Для гена *CDKN1A* площадь под AUC-кривой составила 0,87, для гена *CPT1B* — 0,81.

При сопоставлении уровней экспрессии генов в группе Р-БП и в контрольной группе выявлено повышение экспрессии гена *LRP1* (табл. 3). По результатам ROC-анализа AUC для данного гена составила 0,89, что свидетельствует о хорошей диагностической значимости.

При сравнении ранних и развёрнутых стадий БП, т.е. групп Н-БП и П-БП, выявлены различия в экспрессии

Таблица 2. ДЭГ нейропатологии в группе пациентов с Н-БП и в контрольной группе

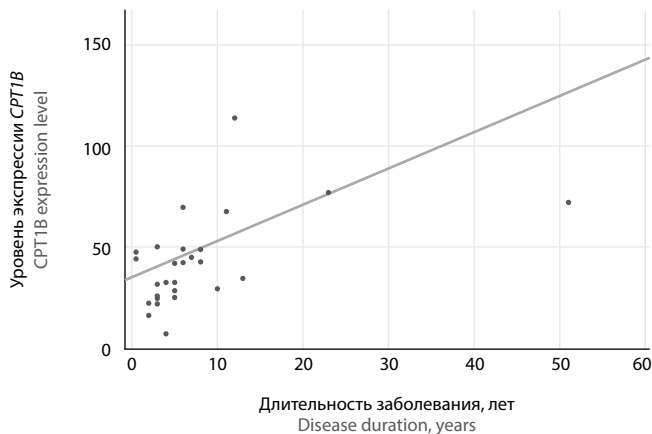
Table 2. Differentially expressed neuropathology genes in the early PD group and in the control group

Ген Gene	Н-БП Early PD group	Контроль Control	FC	<i>p</i>	<i>q</i>
<i>CDKN1A</i>	47,2 ± 13,4	80,6 ± 19,6	-1,59	0,0002	0,01
<i>CPT1B</i>	36,4 ± 13,5	56,1 ± 16,8	-1,65	0,0004	0,01

Таблица 3. ДЭГ LRP1 в группе Р-БП и в контрольной группе

Table 3. Differentially expressed LRP1 gene in the advanced PD group and the control group

Ген Gene	Р-БП Advanced PD group	Контроль Control	FC	<i>p</i>	<i>q</i>
LRP1	118,04 ± 34,75	69,57 ± 27,36	1,7	0,0004	0,01



### Корреляция уровня экспрессии гена *CPT1B* с длительностью БП.

Correlation between the *CPT1B* expression level and PD duration.

гена *CPT1B*: уровень экспрессии в группе Н-БП составил  $36,4 \pm 13,5$ , в группе Р-БП —  $64,8 \pm 40,1$  ( $FC = 1,78$ ;  $q = 0,01$ ).

В общей группе БП возраст начала заболевания и возраст на момент обследования не был ассоциирован с экспрессией ни одного из исследуемых генов. При этом выявлена статистически значимая связь уровня экспрессии гена *CPT1B* с длительностью заболевания ( $R = 0,639$ ;  $q < 0,05$ ; рисунок).

Профиль экспрессии генов при акинетико-ригидной и смешанной формах БП, оценённый во всей когорте обследованных пациентов, не различался (для гена *USP21*  $FC = -1,4$ , что не соответствует критериям ДЭГ;  $q < 0,001$ ).

Исследована связь профиля экспрессии генов нейрпатологии с тяжестью заболевания, оцениваемой по шкалам Хен–Яр и UPDRS. Проведённый анализ выявил первичную корреляцию экспрессии гена *CPT1B* со стадией заболевания по шкале Хен–Яр, однако после поправки на множественные сравнения эта корреляция оказалась статистически незначимой ( $R = 0,6$ ;  $p < 0,001$ ;  $q > 0,05$ ). Корреляция между экспрессией генов нейрпатологии и суммой баллов по шкале UPDRS не выявлено.

### Обсуждение

Изменение экспрессии генов играет важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний. Множество исследований, посвящённых патогенезу различных форм нейродегенеративной патологии, с проведением сложного биоинформатического анализа не выявляют какого-то одного, критического звена в их развитии и говорят о перестройках целых ансамблей различных РНК [13]. Изменения на уровне сетей РНК следует рассматривать как интегральный маркер процессов, происходящих в организме при развитии многофакторного заболевания. Изменения на уровне транскриптома могут происходить по разным причинам, например, непосредственно связанным с текущей нейродегенерацией, её клиническими проявлениями, медикаментозной терапией и т.д. Работ, посвящённых мультиплексному исследованию экспрессии генов и изучению транскриптома при БП, немного, а результаты их существенно разнятся.

В многоэтапном исследовании J.A. Santiago и соавт. выявлены 7 генов, которые имеют отличия в экспрессии в цельной крови при БП по сравнению с контролем: *FAXDC2* (*C5ORF4*), *COPZ1*, *MACF1*, *WLS*, *PRG3*, *ZNF160* и *EFTUD2*. Однако в процессе последующего более детального анализа отличия в экспрессии этих генов не достигли уровня статистической значимости [14]. В работе R. Shamir и соавт., посвящённой транскриптомному исследованию цельной крови при БП, обнаружены 64 гена с повышенной экспрессией и 23 гена со сниженной экспрессией у пациентов по сравнению с контрольной группой [15]. В транскриптомном исследовании С.Р. Scherzer и соавт. указаны 22 гена, экспрессия которых в клеточной фракции крови значительно меняется при БП [16]. При анализе экспрессии генов в эритроцитах пациентов с БП с использованием панели Nanostring и последующим подтверждением результатов с помощью цифровой полимеразной цепной реакции выявлено снижение экспрессии гена *CHCHD2* [17].

В нашем исследовании также была использована панель Nanostring, содержащая 760 генов, ассоциированных с различными нейрпатологическими процессами. Одними из основных преимуществ данной платформы являются возможность одновременного измерения экспрессии сотен генов в одной реакции и высокая чувствительность метода. Для исключения ложноположительных результатов в мультиплексной реакции мы применили в своей работе достаточно «жёсткие» критерии отбора ДЭГ.

В работе сравнивалась общая группа пациентов с БП с контрольной группой. Однако сравнительный анализ не выявил статистически значимых ДЭГ, возможно, в связи с гетерогенностью собранной выборки — наличием ранних и поздних стадий БП, разбросом значений длительности заболевания, тяжести состояния, наличием противопаркинсонической терапии у части пациентов. Вероятно, именно гетерогенность выборки не позволила выявить общие маркеры собственно БП, характеризующие все стадии нейродегенеративного процесса.

Большой интерес представляют выявленные изменения экспрессии генов на ранних стадиях БП, т.к. именно они являются наиболее сложными в диагностическом плане. Сравнительный анализ в нашей работе выявил достоверное снижение экспрессии генов *CDKN1A* и *CPT1B* в группе Н-БП по сравнению с контролем.

*CDKN1A* является ингибитором циклинзависимых киназ и играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла. Большинство проведённых ранее исследований было посвящено роли *CDKN1A* в развитии опухолей, однако показано его участие и в процессах нейродегенерации [18, 19]. Исследований вовлечения данного белка в патогенез БП чрезвычайно мало. В одной из работ выявлено, что уровень мРНК *CDKN1A* повышался в ранние сроки (через 5 ч) после инъекции нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТП), вызывающего БП, в стратуме экспериментальных мышей [20]. Однако клиническое значение данного маркера для БП в проведённых до настоящего времени других исследованиях не описано. В нашей работе мы впервые продемонстрировали возможное значение экспрессии этого гена в качестве перспективного диагностического биомаркера у пациентов с БП, а участие в ключевых клеточных процессах указывает на его потенциальную роль в патогенезе нейродегенерации.

Ген *LRP1* показал дифференциальную экспрессию при развёрнутых стадиях БП по сравнению с контрольной группой. *LRP1* — белок, ассоциированный с рецептором липопротеидов низкой плотности. Он является нейрональным белком, осуществляющим захват ApoE, а также рецепторным белком для бета-амилоида, участвующего в патогенезе болезни Альцгеймера [21]. Экспрессия *LRP1* повышается в нейронах чёрной субстанции на ранних стадиях БП [22].

Третий ДЭГ, выявленный в настоящем исследовании, — *CPT1B*. Одноимённый белок *CPT1B*, кодируемый данным геном, регулирует бета-окисление в митохондриях [23]. Известно, что митохондриальная дисфункция является одним из основных звеньев патогенеза БП. Ряд генов, ассоциированных с наследственными формами первичного паркинсонизма, влияют на функцию митохондрий [24]. Кроме того, с развитием заболевания связаны накопление митохондриальных мутаций и число копий митохондриальной ДНК [25].

Есть предположение, что ключевой белок молекулярного патогенеза БП  $\alpha$ -синуклеин, в норме присутствующий в митохондриях, при олигомеризации вызывает снижение активности комплекса I и окислительный стресс [26]. Не случайно у пациентов с БП снижена активность митохондриального комплекса I дыхательной цепи [27, 28]. Установлено также, что связывание  $\alpha$ -синуклеина с митохондриальной мембраной ведёт к её разрушению [29]. В целом, митохондриальная дисфункция и накопление  $\alpha$ -синуклеина при БП — это взаимосвязанные процессы. Следовательно, выявленное нами снижение экспрессии «митохондриального» гена *CPT1B* у пациентов на начальных стадиях БП может подтверждать, что митохондриальная дисфункция служит одним из основных звеньев патогенеза заболевания.

Если на начальных стадиях БП выявляется сниженная экспрессия *CPT1B*, то, согласно нашим предварительным данным, на развёрнутых стадиях она повышается. В работе установлены корреляция экспрессии *CPT1B* с длительно-

стью болезни, а также его повышенный уровень в группе Р-БП по сравнению с группой Н-БП (группы статистически значимо различались по длительности заболевания, и указанные особенности экспрессии *CPT1B*, вероятно, могут быть связаны именно с этим). Имелась также тенденция к корреляции между уровнем экспрессии *CPT1B* и тяжестью заболевания по шкале Хен–Яр, не достигавшая статистической значимости после поправки на множественные сравнения. Учитывая выявленные ассоциации, данный ген заслуживает внимания как потенциальный биомаркер прогрессирования БП.

Разработка маркеров не только для диагностики, но и для оценки прогрессирования заболевания — немаловажный аспект, который в перспективе позволит проводить мониторинг клинического эффекта, достигаемого на фоне приёма препаратов для патогенетического лечения БП. Нейродегенеративные заболевания развиваются медленно на протяжении многих лет, и для чёткой верификации замедления прогрессирования заболевания на фоне терапии требуется достаточно продолжительное время. Разработка информативных суррогатных биомаркеров прогрессирования заболевания позволит ускорить оценку эффективности новых нейропротективных препаратов. По такому принципу проходили первые фазы исследования препаратов для патогенетического лечения болезни Альцгеймера [30]. Выявленные в нашей работе транскриптомные биомаркеры БП требуют дальнейшей оценки, в том числе у одних и тех же пациентов в динамике.

*Ограничения исследования.* Оценивалась малая выборка пациентов при большом количестве изучаемых генов, и для «компенсации» указанного ограничения использована максимально жёсткая статистическая обработка результатов с применением поправки на множественные значения и порогом для параметра Fc. Методика исследования не является «золотым стандартом» для количественной оценки экспрессии генов, в связи с чем представленные результаты следует рассматривать в качестве предварительных. Необходимы дальнейшие валидационные исследования полученных данных, в том числе на больших выборках.

## Список источников / References

1. Erkinen M.G., Kim M.O., Geschwind M.D. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018; 10(4): a033118.  
DOI: 10.1101/cshperspect.a033118
2. Tysnes O.B., Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 2017; 124(8): 901–905.  
DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y
3. Kalinderi K., Bostantjopoulou S., Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurol. Scand.* 2016; 134(5): 314–326.  
DOI: 10.1111/ane.12563
4. Deng H., Wang P., Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res. Rev.* 2018; 42: 72–85.  
DOI: 10.1016/j.arr.2017.12.007
5. Cheng H.C., Ulane C.M., Burke R.E. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Ann. Neurol.* 2010; 67(6): 715–725.  
DOI: 10.1002/ana.21995
6. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015; 30(12): 1591–1601.  
DOI: 10.1002/mds.26424
7. Rizzo G., Copetti M., Arcuti S. et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease. *Neurology.* 2016; 86(6): 566–576.  
DOI: 10.1212/WNL.0000000000002350
8. Armstrong M.J., Okun M.S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease. *JAMA.* 2020; 323(6): 548.  
DOI: 10.1001/jama.2019.22360
9. Vijiaratnam N., Simuni T., Bandmann O. et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2021; 20(7): 559–572.  
DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00061-2
10. Lang A.E., Espay A.J. Disease modification in Parkinson's disease: current approaches, challenges, and future considerations. *Mov. Disord.* 2018; 33(5): 660–677.  
DOI: 10.1002/mds.27360
11. Parnetti L., Gaetani L., Eusebi P. et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2019; 18(6): 573–586.  
DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30024-9
12. Goytain A., Ng T. NanoString nCounter technology: high-throughput RNA validation. *Methods Mol. Biol.* 2020; 2079: 125–139.  
DOI: 10.1007/978-1-4939-9904-0\_10
13. Santiago J.A., Potashkin J.A. Evaluation of RNA blood biomarkers in individuals at risk of Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2017; 7(4): 653–660.  
DOI: 10.3233/JPD-171155
14. Santiago J.A., Bottero V., Potashkin J.A. Evaluation of RNA blood biomarkers in the Parkinson's disease biomarkers program. *Front Aging Neurosci.* 2018; 10: 157.  
DOI: 10.3389/fnagi.2018.00157

15. Shamir R., Klein C., Amar D. et al. Analysis of blood-based gene expression in idiopathic Parkinson disease. *Neurology*. 2017; 89(16): 1676–1683. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004516
16. Scherzer C.R., Eklund A.C., Morse L.J. et al. Molecular markers of early Parkinson's disease based on gene expression in blood. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2007; 104(3): 955–960. DOI: 10.1073/pnas.0610204104
17. Liu X., Wang Q., Yang Y. et al. Reduced erythrocytic CHCHD2 mRNA is associated with brain pathology of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol. Commun.* 2021; 9(1): 37. DOI: 10.1186/s40478-021-01133-6
18. Lanke V., Moolamalla S.T.R., Roy D., Vinod P.K. Integrative analysis of hippocampus gene expression profiles identifies network alterations in aging and Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2018; 10: 153. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00153
19. Santos-Lobato B.L., Vidal A.F., Ribeiro-dos-Santos A. Regulatory miRNA-mRNA networks in Parkinson's disease. *Cells*. 2021; 10(6): 1410. DOI: 10.3390/cells10061410
20. Pattarini R., Rong Y., Shepherd K.R. et al. Long-lasting transcriptional refractoriness triggered by a single exposure to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine. *Neuroscience*. 2012; 214: 84–105. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.047
21. Yang L., Liu C.C., Zheng H. et al. LRP1 modulates the microglial immune response via regulation of JNK and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *J. Neuroinflammation*. 2016; 13(1): 304. DOI: 10.1186/s12974-016-0772-7
22. Wilhelmus M.M.M., Bol J.G.J.M., van Haastert E.S. et al. Apolipoprotein E and LRP1 increase early in Parkinson's disease pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 2011; 179(5): 2152–2156. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.07.021
23. Strauss K.M., Martins L.M., Plun-Favreau H. et al. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14(15): 2099–2111. DOI: 10.1093/hmg/ddi215
24. Li W., Fu Y., Halliday G.M., Sue C.M. PARK genes link mitochondrial dysfunction and alpha-synuclein pathology in sporadic Parkinson's disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9. DOI: 10.3389/fcell.2021.612476
25. Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Литвинова Н.А. и др. Роль индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК в патогенезе болезни Паркинсона. *Генетика*. 2020; 56(4): 392–400.
- Sukhorukov V.S., Voronkova A.S., Litvinova N.A. The role of individual features of mitochondrial DNA in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Genetics*. 2020; 56(4): 392–400. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0016675820040141
26. Devi L., Raghavendran V., Prabhu B.M. et al. Mitochondrial import and accumulation of  $\alpha$ -synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(14): 9089–9100. DOI: 10.1074/jbc.M710012200
27. Malpartida A.B., Williamson M., Nendra D.P. et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's disease: from mechanism to therapy. *Trends Biochem. Sci.* 2021; 46(4): 329–343. DOI: 10.1016/j.tibs.2020.11.007
28. Park J.S., Davis R.L., Sue C.M. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: new mechanistic insights and therapeutic perspectives. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2018; 18(5): 21. DOI: 10.1007/s11910-018-0829-3
29. Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27(1): 27–42. DOI: 10.1111/ene.14108
30. Sevigny J., Chiao P., Bussière T. et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016; 537(7618): 50–56. DOI: 10.1038/nature19323

## Информация об авторах

*Ардаширова Наталья Сергеевна* — аспирант 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4813-9912>

*Абрамичева Наталья Юрьевна* — к.б.н., в.н.с., зав. молекулярно-генетической лабораторией 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

*Федотова Екатерина Юрьевна* — д.м.н., рук. 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

*Сухоруков Владимир Сергеевич* — д.м.н., профессор, зав. лаб. нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

*Воронкова Анастасия Сергеевна* — к.б.н., <https://orcid.org/0000-0001-5788-5178>

*Муджири Наталия Мурадовна* — м.н.с. лаб. нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3835-6622>

*Иллариошкин Сергей Николаевич* — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. директора по научной работе, директор Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

**Вклад авторов.** Ардаширова Н.С. — курирование данных, анализ данных, проведение исследования; Абрамичева Н.Ю., Воронкова А.С., Муджири Н.М. — проведение исследования; Федотова Е.Ю., Сухоруков В.С. — идеи, формулирование и проработка целей и задач; Иллариошкин С.Н. — руководство научно-исследовательской работой, идеи, формулирование и проработка целей и задач.

## Information about the authors

*Natalia S. Ardashirova* — PhD student, Neurogenetic department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4813-9912>

*Natalya Yu. Abramycheva* — Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Head, DNA laboratory, Neurogenetic department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

*Ekaterina Yu. Fedotova* — D. Sci. (Med.), Head, Neurogenetic department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

*Vladimir S. Sukhorukov* — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Neuromorphology laboratory, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

*Anastasia S. Voronkova* — Cand. Sci. (Biol.), <https://orcid.org/0000-0001-5788-5178>

*Natalia M. Mudjiri* — junior researcher, Neuromorphology laboratory, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3835-6622>

*Sergey N. Illarioshkin* — D. Sci. (Med.), Prof., RAS Full Member, Deputy Director for Science; Director, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

**Author contribution.** Ardashirova N.S. — curation of data, data analysis, research; Abramycheva N.Yu., Voronkova A.S., Mujiri N.M. — conducting research; Fedotova E.Yu., Sukhorukov V.S. — ideas, formulation and development of goals and objectives; Illarioshkin S.N. — management of research work, ideas, formulation and elaboration of goals and objectives.