

УДК 577.2:616, 577.2:579

Болезнь Паркинсона, ассоциированная с мутациями в гене *GBA*: молекулярные аспекты и возможные подходы к лечению

К. А. Сенкевич^{1,2,3*}, А. Э. Копытова^{1,2}, Т. С. Усенко^{1,2}, А. К. Емельянов^{1,2}, С. Н. Пчелина^{1,2,4}

¹Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Гатчина, Ленинградская область, 188300 Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, 197022 Россия

³Montreal Neurological Institute, McGill University, Montréal, QC, H3A 1A1, Canada

⁴Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, 197376 Россия

*E-mail: senkkon@gmail.com

Поступила в редакцию 29.05.2020

Принята к печати 03.09.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.11031

РЕФЕРАТ Болезнь Паркинсона (БП) – мультифакторное нейродегенеративное заболевание. К настоящему моменту в полногеномных ассоциативных исследованиях выявлено более 70 локусов, ассоциированных с риском БП. Варианты в гене *GBA*, кодирующем глюкоцереброзидазу, достаточно часто находят у пациентов с БП во всех популяциях мира, что способствует интенсивному изучению данного гена. У пациентов с БП, ассоциированной с мутациями в гене *GBA* (*GBA*-БП), выявлен ряд биохимических особенностей. В частности, показано снижение активности глюкоцереброзидазы, накопление субстрата глюкозилцерамида. Выявление данных особенностей позволило выдвинуть гипотезу о возможности лечения *GBA*-БП с использованием новых стратегий, направленных на восстановление активности глюкоцереброзидазы, а также на снижение концентрации субстрата. В нашей статье рассмотрены молекулярно-генетические механизмы патогенеза *GBA*-БП и возможные подходы к лечению данной формы заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА болезнь Паркинсона, *GBA*, глюкоцереброзидаза, лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – полиэтиологическое нейродегенеративное заболевание, относящееся к классу синуклеинопатий, в число которых входят также деменция с тельцами Леви (ДТЛ) и мульти-системная атрофия (МСА) [1]. Синуклеинопатии представляют собой группу заболеваний, нейродегенерация при которых обусловлена накоплением и агрегацией белка альфа-синуклеина в нейрональных (БП, ДТЛ) и глиальных (МСА) клетках головного мозга [1].

Патоморфологически БП определяется как нейродегенеративное заболевание с преимущественным поражением дофаминергических нейронов черной субстанции с формированием в цитоплазме выживших нейронов белковых агрегатов, так называемых телец Леви, основным компонентом которых является белок альфа-синуклеин [3–5].

БП – наиболее распространенная синуклеинопатия, частота встречаемости которой среди лиц стар-

ше 60 лет составляет 1–3% [2]. Моторные симптомы проявляются при гибели примерно 50–60% дофаминергических нейронов черной субстанции головного мозга [3–5]. Однако процесс нейродегенерации начинается за много лет до развития моторных симптомов и может характеризоваться широким спектром немоторных симптомов, таких, как запоры, нарушение обоняния, депрессия, различные расстройства сна (включая расстройства поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ)) и др. [6].

Несмотря на принятый термин синуклеинопатии, за последние годы установлено, что при ряде генетически обусловленных форм БП тельца Леви не образуются. В ходе аутопсии тельца Леви не обнаружены более чем у 50% пациентов с БП, обусловленной мутациями в гене *LRRK2* [7]. Агрегированные формы альфа-синуклеина не найдены также в клетках головного мозга пациентов с мутациями в гене *PRKN* [8]. Более того, тельца Леви отсутствуют у 8% пациентов со спорадической БП (сБП) [9].

Известно, что БП имеет мультифакторный характер, и в развитие заболевания вносят вклад как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. В настоящее время идентифицирован ряд генов, ассоциированных с развитием БП [10]. Наибольший вклад в риск БП вносят варианты в гене глюкоцереброзидазы (*GBA*) [11–13]. Мутации в гене *GBA* обнаруживаются у 5–20% пациентов с БП (в зависимости от популяции) с наибольшей частотой среди евреев-ашкенази [11]. Важно отметить, что мутации в гене *GBA*, несмотря на их достаточно высокую частоту при БП, обладают низкой пенетрантностью. Так, в возрасте 80 лет и старше клиническая картина заболевания развивается у 9–30% носителей мутаций гена *GBA* [14–16]. Обращает на себя внимание тот факт, что мутации в гене *GBA* ассоциированы также с развитием других синуклеинопатий, в частности с ДТЛ [17]. Противоречивыми остаются данные об ассоциации вариантов в гене *GBA* с МСА [18–20]. Недавно обнаружили ассоциацию мутаций в гене *GBA* с развитием РПБДГ [21, 22]. Следует отметить, что более чем у 80% пациентов с данным заболеванием развивается БП или другие синуклеинопатии (ДТЛ, МСА) [23].

В рамках данного обзора рассмотрены молекулярные основы патогенеза *GBA*-БП, а также терапевтические подходы к лечению данной формы заболевания.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И БОЛЕЗНИ ГОШЕ

Среди лизосомных болезней накопления самой частой является болезнь Гоше (БГ) [24]. К развитию этого заболевания приводят гомозиготные точковые мутации или гетерозиготные компаундные мутации в гене *GBA*, снижающие активность глюкоцереброзидазы (*GCase*) [25, 26]. На сегодняшний день известно более 400 мутаций в гене *GBA* [27]. Следует отметить, что гомозиготные варианты, приводящие к полной потере активности *GCase*, летальны [28, 29]. Для развития организма необходима остаточная активность фермента. В зависимости от выраженности снижения активности *GCase* выделяют как «благоприятные», так и «неблагоприятные» варианты гена. Остаточная активность *GCase* с «благоприятными» гомозиготными мутациями (p.N370S, p.V394L и p.R463C) составляет 20–35% от уровня активности фермента дикого типа, тогда как при «неблагоприятных» вариантах остаточная активность составляет 5–10% (мутации p.L444P, p.T323I) или отсутствует (с.84dupG) [30, 31]. Описаны также полиморфные варианты гена (p.E326K, p.T369M), ассоциированные со снижением активности *GCase* до 50% [30, 32], которые в гомозиготном состоянии не приводят к развитию БГ [33, 34].

Известно три типа БГ [35], из которых наиболее распространена БГ первого типа с благоприятным

прогнозом. В конце XX века опубликован ряд клинических наблюдений пациентов с симптомами паркинсонизма, которые при этом были родственниками пациентов с БГ [36–39].

В 2004 году впервые выявили ассоциацию между мутациями в гене *GBA* и БП [40]. Позднее данная ассоциация была подтверждена в крупномасштабном мультицентровом исследовании [13]. Обнаружено, что частота мутаций в гене *GBA* у пациентов с БП варьирует в разных популяциях [12, 41–43], превалируя среди евреев-ашкенази (до 20%) [44]. Впоследствии увеличение риска развития БП в 6–10 раз среди гетерозиготных носителей мутации в гене *GBA* было показано во многих популяциях [12, 13, 43]. Оказалось, что носительство вариантов p.E326K и p.T369M увеличивает риск БП в 1.5–2 раза [12, 45, 46]. При этом риск БП не зависит от гомозиготного/гетерозиготного статуса носительства мутаций в гене *GBA* [16]. В то же время показано, что фенотип БП и возраст начала заболевания ассоциированы с типом мутации [11, 47, 48].

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА ПАЦИЕНТОВ С *GBA*-БП

Пациенты с *GBA*-БП характеризуются особенным фенотипом: заболевание начинается раньше, чем при спорадической форме БП (сБП) [48], более выражены немоторные симптомы, включая когнитивный дефицит, а темпы прогрессирования заболевания выше, чем при сБП [49–54]. Показано также, что у пациентов с *GBA*-БП чаще встречаются галлюцинации, более выражен риск депрессии и тревожности [47, 53, 55–57]. При этом когнитивные нарушения и психические симптомы в большей степени характерны для носителей «неблагоприятных» мутаций (p.L444P, с.84dupG, 370Rec), чем для носителей более «благоприятных» аллелей (p.N370S) [47]. Интересно, что у носителей вариантов гена, ассоциированных с незначительным повышением риска БП (p.E326K, p.T369M), также превалируют когнитивные нарушения по сравнению с пациентами с сБП [58].

ФУНКЦИЯ *GCase* В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Ген *GBA* кодирует лизосомный фермент *GCase*, который расщепляет глюкозилцерамид (*GlcCer*) до глюкозы и церамида. *GCase* является мембраносвязанным белком с пятью сайтами гликозилирования [27, 59]. При снижении активности фермента в лизосомах накапливаются *GlcCer* и лизосфинголипид глюкозилсфингозин (*GlcSph*), образующийся при деацетилировании *GlcCer*. Накопление этих веществ в лизосомах пациентов с БГ приводит к образованию фенотипически измененных макрофагов, так называемых клеток Гоше. Накопление клеток Гоше в различных органах и тканях приводит к развитию симптомов БГ (изменениям в костях, гепатоспленомегалии, анемии) [60].

В процессе синтеза белка, кодируемого мутантным геном *GBA*, в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) происходит нарушение фолдинга, изменение нативной конформации фермента и его транспорта в лизосомы (рис. 1). После созревания в ЭР белок связывается с интегральным мембранным белком лизосом типа 2 (LIMP-2). Белок LIMP-2, кодируемый геном *SCARB2*, обеспечивает транспорт GCase из ЭР в лизосомы, где в условиях кислой среды белки диссоциируют [61]. Показано, что изменение экспрессии *LIMP-2* у мышей, моделирующих БП, приводит к снижению активности GCase, а также к повреждению дофаминергических нейронов, опосредованному накоплением альфа-синуклеина [62].

Транспорту комплекса GCase-LIMP-2 в лизосому способствуют различные белки. В частности, белок теплового шока БТШ70 с програнулином, в качестве кошаперона [63]. Более того, показано, что програнулин модулирует активность GCase [64, 65]. Интересно, что локус гена *GRN*, кодирующего про-

гранулин, а также варианты в гене *SCARB2* были ассоциированы с развитием БП [66–68].

Для функциональной активности GCase необходимы белки-кофакторы. Кислая среда в лизосомах благоприятна для функционирования GCase, однако для увеличения каталитической активности фермента необходим белок сапозин С [69]. Лизосомный белок сапозин С обеспечивает максимально возможную активность GCase, а также препятствует протеолизу фермента [70]. Предполагается, что сапозин С связывает белок с GlcCer и направляет субстрат к активному центру фермента [69]. Сапозин С – один из трех белков, кодируемых геном *PSAP*. Редкие мутации в этом гене приводят к развитию БГ [71]. Однако в одном из исследований не подтвердили существование связи между вариантами в гене *PSAP* и БП [72].

Патогенез GBA-БП не ясен. Предполагается, что снижение активности GCase может вызывать дисфункцию лизосом, а впоследствии и снижение деградации альфа-синуклеина. В ходе исследова-

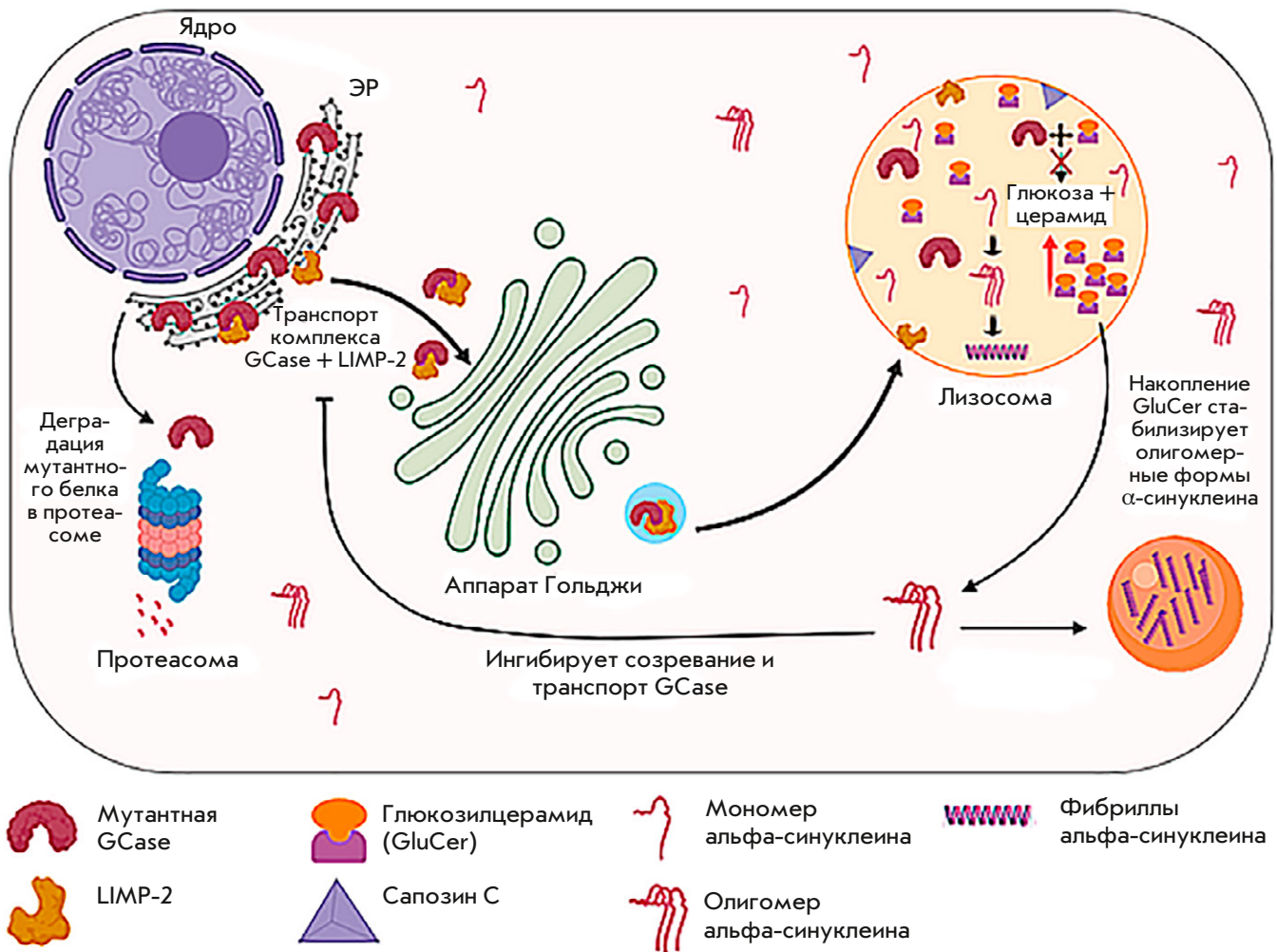


Рис. 1. Метаболизм GCase и возможное взаимодействие с альфа-синуклеином

ний, в том числе *in vitro*, на животных моделях и *post mortem*, выявлен ряд особенностей взаимодействия GCase и альфа-синуклеина, позволяющих сделать предположение о молекулярных основах патогенеза GBA-БП. Обнаружено физическое взаимодействие между GCase и альфа-синуклеином в кислой среде *in vitro* [73, 74]. Как уже упоминалось, GCase является мембраносвязанным белком. Взаимодействие GCase с альфа-синуклеином может приводить к образованию мембранного комплекса «GCase–альфа-синуклеин». Предполагается, что подобная структура может повышать эффективность расщепления альфа-синуклеина протеазами [59]. Показано также, что нарушение деградации альфа-синуклеина в лизосомах может приводить к снижению активности GCase [75, 76] и к увеличению агрегации альфа-синуклеина [75, 76]. При этом липиды мембраны лизосом и сфинголипиды, в частности, могут влиять на агрегацию альфа-синуклеина [77, 78]. Более того, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано взаимодействие сфинголипидов GlcCer и GlcSph с альфа-синуклеином, которое может приводить к накоплению нейротоксических форм белка в результате его олигомеризации [75, 79, 80]. В экспериментах на нейрональной клеточной культуре также показано, что сфинголипиды способствуют агрегации альфа-синуклеина [81]. Соответственно снижение синтеза глюкозилцерамида приводит к уменьшению концентрации альфа-синуклеина [82]. Недавно выявлена обратная корреляция между уровнем белка GCase и соотношением альфа-синуклеина, фосфорилированного по Ser129, и общего альфа-синуклеина [83]. Моделирование возможных патогенетических путей позволило предположить, что влияние дисфункции GCase на повышение уровня фосфорилированного альфа-синуклеина частично обусловлено повышением уровня глюкозилсфингозина в черной субстанции [83].

Если снижение активности GCase в крови и накопление лизосфинголипидов считаются биомаркерами БГ [35], то изменение этих параметров у гетерозиготных носителей мутаций в гене *GBA* долгое время не обнаруживали. С развитием современных методов определения активности GCase и концентрации метаболитов (жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией) нами и другими авторами выявлено снижение активности GCase в крови пациентов с GBA-БП [32, 84]. Повышение концентрации лизосфинголипидов крови показано при GBA-БП [85, 86]. Снижение активности GCase обнаружено также в клетках крови пациентов с сБП [32], однако, в ряде исследований эти данные не были подтверждены [84, 87, 88]. Показано также снижение активности GCase в спинномозговой жидкости и черной субстанции мозга пациентов с сБП [89–91]. При этом необходимо

отметить, что активность GCase снижается с возрастом [92].

Таким образом, согласно наиболее распространенной гипотезе механизма развития БП у носителей мутаций в гене *GBA*, накопление GlcCer, GlcSph обусловлено снижением ферментативной активности GCase (loss of function), что приводит к нарушению аутофагии и олигомеризации альфа-синуклеина [75].

Ранее мы обнаружили повышение концентрации олигомерных форм альфа-синуклеина в плазме крови пациентов как с БГ, так и с GBA-БП [84, 93, 94]. Также накопление альфа-синуклеина и снижение активности GCase было показано в различных отделах головного мозга при сБП [90]. На моделях паркинсонизма на животных показано накопление сфинголипидов и агрегатов альфа-синуклеина в мозгу, а также их колокализация [79]. У модельных животных выявлена обратная корреляция между активностью GCase, когнитивной дисфункцией и моторным дефицитом [82]. Таким образом, можно предположить, что незначительное, но длительное снижение ферментативной активности GCase может быть триггером к накоплению альфа-синуклеина. Как уже упоминалось, пациенты с GBA-БП имеют особенный клинический фенотип [49–51, 53, 56, 57] с преобладанием когнитивных нарушений, тревоги и депрессии [53, 56, 95]. Сходный фенотип характерен для пациентов с мутациями и мультипликациями гена *SNCA*, кодирующего альфа-синуклеин [96, 97]. Возможно, что GBA-БП и *SNCA*-ассоциированная БП развиваются по сходному патогенетическому пути и имеют сходную фенотипическую картину.

Однако опубликованы данные, которые не согласуются с обсуждаемой выше гипотезой. Так, в аутопсийном материале черной субстанции пациентов с GBA-БП обнаружено снижение активности GCase [89, 98, 99], но не найдено повышения концентрации сфинголипидов [100]. Согласно альтернативной гипотезе (gain of function), в результате мутаций GCase приобретает токсическую функцию и нарушает работу ЭР и транспорт белков в клетке [101].

Получены также данные о вкладе воспаления в агрегацию альфа-синуклеина и развитие БП [102]. Показано, что альфа-синуклеин может прямо провоцировать воспалительный ответ [103, 104]. Нами, а также другими авторами обнаружено, что концентрация цитокинов в крови пациентов с GBA-БП повышена по сравнению с сБП [105, 106].

ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ GBA-БП

Терапия БП до настоящего времени остается полностью симптоматической и не позволяет замедлить скорость прогрессирования гибели нейронов головного мозга. Сегодня не существует препаратов, позво-

Препараты для лечения GBA-БП, проходящие тестирование в рамках клинических исследований

Препарат	Фармакологическая группа	Механизм	Фаза
Амброксол	Фармакологический шаперон	Активация GCase	II
Венглустат (GZ/SAR402671)	Субстратредуцирующая терапия	Снижение концентрации субстрата (ингибирование глюкозилцерамидсинтазы)	II
LTI-291	Фармакологический шаперон	Аллостерический активатор GCase	Ib

ляющих осуществлять профилактику или замедлять темпы заболевания. Золотым стандартом лечения остается леводопа, предложенная в 1961 году [107]. Поиск препаратов или соединений, которые могут оказывать терапевтический или нейропротективный эффект, считается приоритетным направлением в исследованиях БП.

Известные молекулярные особенности GBA-БП позволили выдвинуть гипотезу о возможном профилактическом и лечебном эффекте препаратов, направленных на повышение активности GCase, а также на снижение концентрации сфинголипидов. В настоящее время проходят клинические исследования ряда препаратов (таблица). Следует отметить, что необходимым условием для использования подобных препаратов при лечении БП является их способность проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

В настоящее время при лечении БГ применяют фермент-заместительную терапию (ФЗТ) и субстратредуцирующую терапию [108, 109]. В первом случае используют внутривенное введение рекомбинантного фермента GCase [109]. Препараты ФЗТ успешно применяют при БГ типа I. Однако эти лекарственные средства не проходят через ГЭБ, поэтому они не оказывают терапевтического эффекта на неврологические симптомы у больных БГ типа II и III и не могут быть эффективны при БП.

Предполагается, что купировать симптомы БП можно с помощью субстратредуцирующей терапии. В настоящее время для лечения БГ используют миглустат, элиглустат [110, 111] (рис. 2). В основе действия этих препаратов лежит селективное ингибирование биосинтеза GlcCer за счет ингибирования глюкозилцерамидсинтазы, что обеспечивает снижение уровня субстрата GCase [108, 109]. Следует отметить, что миглустат, несмотря на его способность проникать через ГЭБ, оказался неэффективным при нейропатических формах БГ [112]. При этом предположили, что разработка более эффективно проходящих через ГЭБ терапевтических средств данного класса может модифицировать клиническое течение нейропатических форм БГ, а также GBA-БП [82, 113]. Первое клиническое исследование препарата данной группы проходит в настоящее время на пациентах с GBA-БП. В ходе фазы I клинических

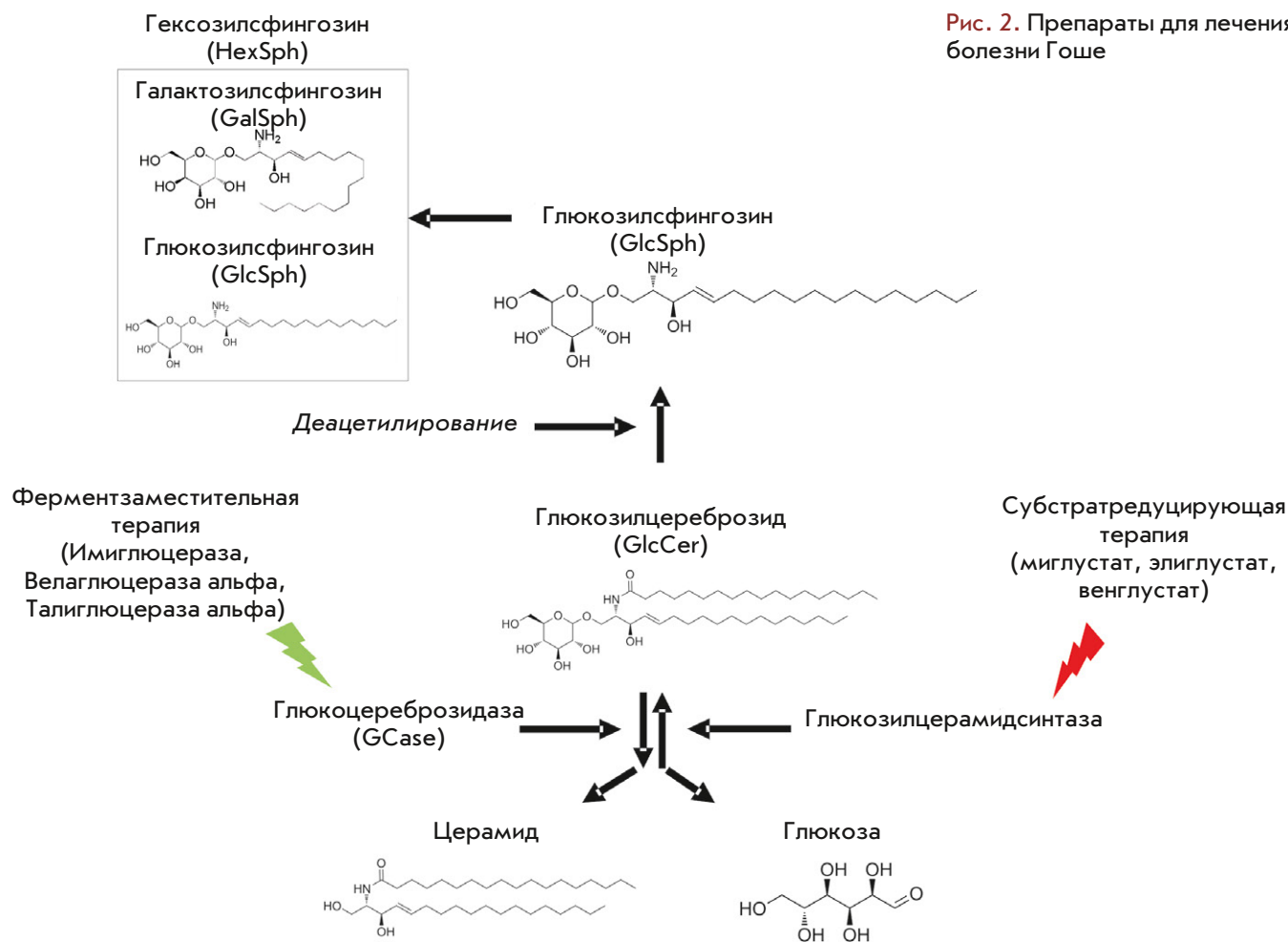
исследований показали, что венглустат может проникать в центральную нервную систему; проводится II фаза исследований (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02906020>).

Наиболее перспективным в случае GBA-БП представляется поиск небольших химических соединений – фармакологических шаперонов, которые связываются с ферментами, способствуя их фолдингу и транспорту в органеллы. Подобная стратегия рассматривается в качестве потенциального подхода к повышению ферментативной активности GCase, поскольку большинство мутаций гена GBA приводят к аминокислотным заменам, расположенным вне активного центра фермента, которые вызывают нарушение активности GCase, влияя на созревание данного белка. Механизм действия фармакологических шаперонов заключается в их связывании с GCase, что способствует правильной сборке фермента в ЭР и его транспорту в лизосомы, где в условиях низких значений pH происходит диссоциация вещества и фермента GCase [114].

Одно из таких веществ – амброксола гидрохлорид (амброксол), зарегистрированный в качестве препарата, снижающего гиперсекрецию слизи в дыхательных путях, а также применяемый при заболевании гиалиновой мембраны у новорожденных. Модулирующий эффект амброксола на GCase описан в 2009 году [115]. Эффективность амброксола в восстановлении ферментативной активности GCase показана как на клеточных линиях, так и на моделях паркинсонизма на животных. Амброксол многократно протестирован *in vitro* [115–119] и *in vivo* [120–123].

Нашим коллективом, а также другими авторами показано, что первичная культура макрофагов, полученных из моноцитов периферической крови пациентов с GBA-БП и БГ, может быть использована для персонализированного скрининга и оценки эффективности фармакологических шаперонов [124, 125]. Культивирование макрофагов периферической крови, полученных от пациентов с БГ, а также GBA-БП, в присутствии амброксола привело к повышению активности GCase и снижению концентрации лизосфинголипидов [124–126]. Последние данные показывают, что действие амброксола может зависеть от типа мутаций в гене GBA. На линии фибробластов, полученных от пациентов с БГ с «неблагоприятны-

Рис. 2. Препараты для лечения болезни Гоше



ми» мутациями в гене *GBA* (например, L444P/L444P или D409H/L444P), амброксол оказался менее эффективным, чем в случае пациентов с БГ с мутацией N370S/N370S [124]. На моделях БП на животных показана способность амброксол проходить через ГЭБ и увеличивать активность GCase, а также снижать агрегацию альфа-синуклеина [127].

Недавно завершилось первое клиническое исследование препарата амброксол для лечения GBA-БП. В этом открытом, не рандомизированном исследовании без контрольной группы участвовало 18 пациентов с БП (8 GBA-БП, 10 БП), получавших амброксол перорально [119]. Препарат показал свою безопасность и способность проходить через ГЭБ. У пациентов отмечалась положительная динамика клинической картины, однако, следует отметить небольшую выборку обследуемых, а также отсутствие группы плацебо-контроля, что затрудняет интерпретацию результатов [119]. В настоящее время проводится исследование эффективности амброксол для лечения БП с деменцией [128].

Другой фармакологический шаперон GCase – иминосахар изофагомин [129]. Исследования *in vitro* и *in*

vivo показали эффективность изофагомина в восстановлении активности мутантной GCase, снижении уровня субстратов, а также в замедлении скорости развития нейродегенерации [114, 130, 131].

В ходе клинических исследований изофагомина для лечения БГ обнаружена безопасность и удовлетворительная переносимость препарата. Однако клинический эффект был минимальным и третья фаза исследований не проводилась (<https://ir.amicusrx.com/news-releases/news-release-details/amicus-therapeutics-announces-preliminary-results-phase-2-study>).

Также в настоящее время зарегистрировано клиническое исследование еще одного молекулярного шаперона GCase (препарат LTI-291 (LTI/Allegran)). Данное исследование, направленное на оценку эффективности препарата для лечения GBA-БП, находится на 1b фазе (<https://www.trialregister.nl/trial/7061>) (таблица).

Нами построена модель *in silico* мутантной GCase с учетом сайтов гликозилирования фермента [132]. С использованием методов молекулярного докинга проводится нами поиск возможных модификаций

аллостерических фармакологических шаперонов GCase, повышающих их связывание с ферментом и, как следствие, их эффективность в восстановлении ферментативной активности GCase (неопубликованные данные).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение патогенетических основ GBA-БП позволило за короткое время выявить новые терапевтические мишени. В настоящий момент актуальным становится расширение когорты пациентов GBA-БП для проведения клинических исследований. Важным представляется скрининг мутаций в гене *GBA* сре-

ди пациентов с БП с целью их возможного участия в клинических исследованиях. Масштаб исследований по выявлению новых активаторов GCase и увеличивающееся количество соединений, получивших разрешение на проведение клинических испытаний, позволяют предполагать, что GBA-БП может стать первой формой паркинсонизма, к которой будут разработаны новые терапевтические подходы. ●

*Исследование поддержано грантами
РНФ № 17-75-20159, 19-15-00315.*

Рисунок 1 создан с помощью BioRender.com.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McCann H., Stevens C.H., Cartwright H., Halliday G.M. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014. V. 20 Suppl. 1. P. S62–67.
- Ascherio A., Schwarzschild M.A. // *Lancet Neurol.* 2016. V. 15. P. 1257–1272.
- Agid Y. // *Lancet.* 1991. V. 337. P. 1321–1324.
- Schulz J.B., Falkenburger B.H. // *Cell Tissue Res.* 2004. V. 318. P. 135–147.
- Hirsch E., Graybiel A.M., Agid Y.A. // *Nature.* 1988. V. 334. P. 345–348.
- Schapira A.H.V., Chaudhuri K.R., Jenner P. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2017. V. 18. P. 435–450.
- Kalia L.V., Lang A.E., Hazrati L.N., Fujioka S., Wszolek Z.K., Dickson D.W., Ross O.A., van Deerlin V.M., Trojanowski J.Q., Hurtig H.I., et al. // *JAMA Neurol.* 2015. V. 72. P. 100–105.
- Schneider S.A., Alcalay R.N. // *Mov. Disord.* 2017. V. 32. P. 1504–1523.
- Henderson M.X., Sengupta M., Trojanowski J.Q., Lee V.M.Y. // *Acta Neuropathol. Commun.* 2019. V. 7. P. 183.
- Hernandez D.G., Reed X., Singleton A.B. // *J. Neurochem.* 2016. V. 139. P. 59–74.
- Gan-Or Z., Amshalom I., Kilarski L.L., Bar-Shira A., Gana-Weisz M., Mirelman A., Marder K., Bressman S., Giladi N., Orr-Urtreger A. // *Neurology.* 2015. V. 84. P. 880–887.
- Emelyanov A.K., Usenko T.S., Tesson C., Senkevich K.A., Nikolaev M.A., Miliukhina I.V., Kopytova A.E., Timofeeva A.A., Yakimovsky A.F., Lesage S., et al. // *Neurobiol. Aging.* 2018. V. 71. P. 267.e7–267.e10.
- Sidransky E., Nalls M.A., Aasly J.O., Aharon-Peretz J., Annesi G., Barbosa E.R., Bar-Shira A., Berg D., Bras J., Brice A., et al. // *N. Engl. J. Med.* 2009. V. 361. P. 1651–1661.
- Anheim M., Elbaz A., Lesage S., Durr A., Condroyer C., Viallet F., Pollak P., Bonaiti B., Bonaiti-Pellie C., Brice A. // *Neurology.* 2012. V. 78. P. 417–420.
- Rana H.Q., Balwani M., Bier L., Alcalay R.N. // *Genet. Med.* 2013. V. 15. P. 146–149.
- Alcalay R.N., Dinur T., Quinn T., Sakanaka K., Levy O., Waters C., Fahn S., Dorovski T., Chung W.K., Pauciulo M., et al. // *JAMA Neurol.* 2014. V. 71. P. 752–757.
- Nalls M.A., Duran R., Lopez G., Kurzawa-Akanbi M., McKeith I.G., Chinnery P.F., Morris C.M., Theuns J., Crosiers D., Cras P., et al. // *JAMA Neurol.* 2013. V. 70. P. 727–735.
- Srullijes K., Hauser A.K., Guella I., Asselta R., Brockmann K., Schulte C., Solda G., Cilia R., Maetzler W., Schols L., et al. // *Eur. J. Neurol.* 2013. V. 20. P. e61–62.
- Mitsui J., Matsukawa T., Sasaki H., Yabe I., Matsushima M., Durr A., Brice A., Takashima H., Kikuchi A., Aoki M., et al. // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2015. V. 2. P. 417–426.
- Sklerov M., Kang U.J., Liang C., Clark L., Marder K., Pauciulo M., Nichols W.C., Chung W.K., Honig L.S., Cortes E., et al. // *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2017. V. 4. P. 574–581.
- Gan-Or Z., Mirelman A., Postuma R.B., Arnulf I., Bar-Shira A., Dauvilliers Y., Desautels A., Gagnon J.F., Leblond C.S., Frauscher B., et al. // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2015. V. 2. P. 941–945.
- Gamez-Valero A., Iranzo A., Serradell M., Vilas D., Santamaria J., Gaig C., Alvarez R., Ariza A., Tolosa E., Beyer K. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018. V. 50. P. 94–98.
- Barber T.R., Lawton M., Rolinski M., Evetts S., Baig F., Ruffmann C., Gornall A., Klein J.C., Lo C., Dennis G., et al. // *Sleep.* 2017. V. 40. P. zsx071.
- Mehta A. // *Eur. J. Intern. Med.* 2006. V. 17 Suppl. P. S2–5.
- Hassan S., Lopez G., Stubblefield B.K., Tayebi N., Sidransky E. // *Mol. Genet. Metab.* 2018. V. 125. P. 1–3.
- Hruska K.S., LaMarca M.E., Scott C.R., Sidransky E. // *Hum. Mutat.* 2008. V. 29. P. 567–583.
- Do J., McKinney C., Sharma P., Sidransky E. // *Mol. Neurodegener.* 2019. V. 14. P. 36.
- Mignot C., Gelot A., Bessieres B., Daffos F., Voyer M., Menez F., Fallet Bianco C., Odent S., Le Duff D., Loget P., et al. // *Am. J. Med. Genet. A.* 2003. V. 120a. P. 338–344.
- Wei M., Han A., Wei L., Ma L. // *Front. Pediatr.* 2019. V. 7. P. 201.
- Montfort M., Chabas A., Vilageliu L., Grinberg D. // *Hum. Mutat.* 2004. V. 23. P. 567–575.
- Horowitz M., Pasmanik-Chor M., Ron I., Kolodny E.H. // *Mol. Genet. Metab.* 2011. V. 104. P. 35–38.
- Alcalay R.N., Levy O.A., Waters C.C., Fahn S., Ford B., Kuo S.H., Mazzoni P., Pauciulo M.W., Nichols W.C., Gan-Or Z., et al. // *Brain.* 2015. V. 138. P. 2648–2658.
- Duran R., Mencacci N.E., Angeli A.V., Shoai M., Deas E., Houlden H., Mehta A., Hughes D., Cox T.M., Deegan P., et al. // *Mov. Disord.* 2013. V. 28. P. 232–236.
- Walker J.M., Lwin A., Tayebi N., LaMarca M.E., Orvisky E., Sidransky E. // *Clin. Genet.* 2003. V. 63. P. 237–238.
- Stirnemann J., Belmatoug N., Camou F., Serratrice C., Froissart R., Caillaud C., Levade T., Astudillo L., Serratrice J., Brassier A., et al. // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. P. 441.
- Miller J.D., McCluer R., Kanfer J.N. // *Ann. Intern. Med.* 1973. V. 78. P. 883–887.
- Neil J.F., Glew R.H., Peters S.P. // *Arch. Neurol.* 1979. V. 36. P. 95–99.
- Soffer D., Yamanaka T., Wenger D.A., Suzuki K., Suzuki K. // *Acta Neuropathol.* 1980. V. 49. P. 1–6.

39. McKeran R.O., Bradbury P., Taylor D., Stern G. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1985. V. 48. P. 172–175.
40. Lwin A., Orvisky E., Goker-Alpan O., LaMarca M.E., Sidransky E. // *Mol. Gene. Metab*. 2004. V. 81. P. 70–73.
41. Bras J., Paisan-Ruiz C., Guerreiro R., Ribeiro M.H., Morgado A., Januario C., Sidransky E., Oliveira C., Singleton A. // *Neurobiol. Aging*. 2009. V. 30. P. 1515–1517.
42. Neumann J., Bras J., Deas E., O'Sullivan S.S., Parkkinen L., Lachmann R.H., Li A., Holton J., Guerreiro R., Paudel R., et al. // *Brain*. 2009. V. 132. P. 1783–1794.
43. Ran C., Brodin L., Forsgren L., Westerlund M., Ramezani M., Gellhaar S., Xiang F., Fardell C., Nissbrandt H., Soderkvist P., et al. // *Neurobiol. Aging*. 2016. V. 4. P. 212.e215–212.e211.
44. Gan-Or Z., Giladi N., Rozovski U., Shifrin C., Rosner S., Gurevich T., Bar-Shira A., Orr-Urtreger A. // *Neurology*. 2008. V. 70. P. 2277–2283.
45. Huang Y., Deng L., Zhong Y., Yi M. // *Parkinsons Dis*. 2018. V. 2018. P. 1048084.
46. Mallett V., Ross J.P., Alcalay R.N., Ambalavanan A., Sidransky E., Dion P.A., Rouleau G.A., Gan-Or Z. // *Neurol. Genet*. 2016. V. 2. P. e104.
47. Thaler A., Bregman N., Gurevich T., Shiner T., Dror Y., Zmira O., Gan-Or Z., Bar-Shira A., Gana-Weisz M., Orr-Urtreger A., et al. // *Parkinsonism Relat. Disord*. 2018. V. 55. P. 45–49.
48. Blauwendraat C., Heilbron K., Vallerga C.L., Bandres-Ciga S., von Coelln R., Pihlstrom L., Simon-Sanchez J., Schulte C., Sharma M., Krohn L., et al. // *Mov. Disord*. 2019. V. 34. P. 866–875.
49. Alcalay R.N., Caccappolo E., Mejia-Santana H., Tang M., Rosado L., Orbe Reilly M., Ruiz D., Ross B., Verbitsky M., Kiselev S., et al. // *Neurology*. 2012. V. 78. P. 1434–1440.
50. Cilia R., Tunesi S., Marotta G., Cereda E., Siri C., Tesei S., Zecchinelli A.L., Canesi M., Mariani C.B., Meucci N., et al. // *Ann. Neurol*. 2016. V. 80. P. 662–673.
51. Liu G., Boot B., Locascio J.J., Jansen I.E., Winder-Rhodes S., Eberly S., Elbaz A., Brice A., Ravina B., van Hilten J.J., et al. // *Ann. Neurol*. 2016. V. 80. P. 674–685.
52. Iwaki H., Blauwendraat C., Leonard H.L., Liu G., Maple-Grodem J., Corvol J.C., Pihlstrom L., van Nimwegen M., Hutten S.J., Nguyen K.H., et al. // *Neurol. Genet*. 2019. V. 5. P. e348.
53. Creese B., Bell E., Johar I., Francis P., Ballard C., Aarsland D. // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*. 2018. V. 177. P. 232–241.
54. Brockmann K., Srujies K., Pflederer S., Hauser A.K., Schulte C., Maetzer W., Gasser T., Berg D. // *Mov. Disord*. 2015. V. 30. P. 407–411.
55. Liu G., Locascio J.J., Corvol J.C., Boot B., Liao Z., Page K., Franco D., Burke K., Jansen I.E., Trisini-Lipsanopoulos A., et al. // *Lancet Neurol*. 2017. V. 16. P. 620–629.
56. Senkevich K.A., Miliukhina I.V., Beletskaya M.V., Gracheva E.V., Kudrevatykh A.V., Nikolaev M.A., Emelyanov A.K., Kopytova A.E., Timofeeva A.A., Yakimovskii A.F., et al. // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*. 2017. V. 117. P. 81–86.
57. Thaler A., Gurevich T., Bar Shira A., Gana Weisz M., Ash E., Shiner T., Orr-Urtreger A., Giladi N., Mirelman A. // *Parkinsonism Relat. Disord*. 2017. V. 36. P. 47–51.
58. Davis M.Y., Johnson C.O., Leverenz J.B., Weintraub D., Trojanowski J.Q., Chen-Plotkin A., van Deerlin V.M., Quinn J.F., Chung K.A., Peterson-Hiller A.L., et al. // *JAMA Neurol*. 2016. V. 73. P. 1217–1224.
59. Yap T.L., Jiang Z., Heinrich F., Gruschus J.M., Pfefferkorn C.M., Barros M., Curtis J.E., Sidransky E., Lee J.C. // *J. Biol. Chem*. 2015. V. 290. P. 744–754.
60. Dandana A., Ben Khelifa S., Chahed H., Miled A., Ferchichi S. // *Pathobiology*. 2016. V. 83. P. 13–23.
61. Reczek D., Schwake M., Schroder J., Hughes H., Blanz J., Jin X., Brondyk W., van Patten S., Edmunds T., Saftig P. // *Cell*. 2007. V. 131. P. 770–783.
62. Rothaug M., Zunke F., Mazzulli J.R., Schweizer M., Altmeppen H., Lullmann-Rauch R., Kallemeijn W.W., Gaspar P., Aerts J.M., Glatzel M., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. V. 111. P. 15573–15578.
63. Jian J., Tian Q.Y., Hettinghouse A., Zhao S., Liu H., Wei J., Grunig G., Zhang W., Setchell K.D.R., Sun Y., et al. // *EBio-Medicine*. 2016. V. 13. P. 212–224.
64. Valdez C., Ysselstein D., Young T.J., Zheng J., Krainc D. // *Hum. Mol. Genet*. 2019. V. 29. P. 716–726.
65. Zhou X., Paushter D.H., Pagan M.D., Kim D., Nunez Santos M., Lieberman R.L., Overkleeft H.S., Sun Y., Smolka M.B., Hu F. // *PLoS One*. 2019. V. 14. P. e0212382.
66. Hopfner F., Schulte E.C., Mollenhauer B., Bereznai B., Knauf F., Lichtner P., Zimprich A., Haubenberger D., Pirker W., Brucke T., et al. // *Mov. Disord*. 2013. V. 28. P. 538–540.
67. Alcalay R.N., Levy O.A., Wolf P., Oliva P., Zhang X.K., Waters C.H., Fahn S., Kang U., Liang C., Ford B., et al. // *NPJ Parkinsons Dis*. 2016. V. 2. P. 16004.
68. Nalls M.A., Blauwendraat C., Vallerga C.L., Heilbron K., Bandres-Ciga S., Chang D., Tan M., Kia D.A., Noyce A.J., Xue A., et al. // *Lancet Neurol*. 2019. V. 18. P. 1091–1102.
69. Tamargo R.J., Velayati A., Goldin E., Sidransky E. // *Mol. Genet. Metab*. 2012. V. 106. P. 257–263.
70. Sun Y., Qi X., Grabowski G.A. // *J. Biol. Chem*. 2003. V. 278. P. 31918–31923.
71. Kang L., Zhan X., Ye J., Han L., Qiu W., Gu X., Zhang H. // *Blood Cells Mol. Dis*. 2018. V. 68. P. 60–65.
72. Ouled Amar Bencheikh B., Leveille E., Ruskey J.A., Spiegelman D., Liong C., Fon E.A., Rouleau G.A., Dauvilliers Y., Dupre N., Alcalay R.N., et al. // *Neurobiol. Aging*. 2018. V. 72. P. 187.e181–187.e183.
73. Yap T.L., Velayati A., Sidransky E., Lee J.C. // *Mol. Genet. Metabolism*. 2013. V. 108. P. 56–64.
74. Yap T.L., Gruschus J.M., Velayati A., Westbroek W., Goldin E., Moaven N., Sidransky E., Lee J.C. // *J. Biol. Chem*. 2011. V. 286. P. 28080–28088.
75. Mazzulli J.R., Xu Y.H., Sun Y., Knight A.L., McLean P.J., Caldwell G.A., Sidransky E., Grabowski G.A., Krainc D. // *Cell*. 2011. V. 146. P. 37–52.
76. Mazzulli J.R., Zunke F., Tsunemi T., Toker N.J., Jeon S., Burbulla L.F., Patnaik S., Sidransky E., Marugan J.J., Sue C.M., et al. // *J. Neurosci*. 2016. V. 36. P. 7693–7706.
77. Galvagnion C. // *J. Parkinsons Dis*. 2017. V. 7. P. 433–450.
78. Galvagnion C., Brown J.W.P., Ouberaï M.M., Flagmeier P., Vendruscolo M., Buell A.K., Sparr E., Dobson C.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016. V. 113. P. 7065–7070.
79. Taguchi Y.V., Liu J., Ruan J., Pacheco J., Zhang X., Abbasi J., Keutzer J., Mistry P.K., Chandra S.S. // *J. Neurosci*. 2017. V. 37. P. 9617–9631.
80. Suzuki M., Sango K., Wada K., Nagai Y. // *Neurochem. Internat*. 2018. V. 119. P. 97–106.
81. Zunke F., Moise A.C., Belur N.R., Gelyana E., Stojkowska I., Dzaferbegovic H., Toker N.J., Jeon S., Fredriksen K., Mazzulli J.R. // *Neuron*. 2018. V. 97. P. 92–107.e110.
82. Sardi S.P., Viel C., Clarke J., Treleaven C.M., Richards A.M., Park H., Olszewski M.A., Dodge J.C., Marshall J., Makino E., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. V. 114. P. 2699–2704.
83. Gündner A.L., Duran-Pacheco G., Zimmermann S., Ruf I., Moors T., Baumann K., Jagasia R., van de Berg W.D., Kremer T. // *Neurobiol. Disease*. 2019. V. 121. P. 205–213.
84. Pchelina S., Emelyanov A., Baydakova G., Andoskin P., Senkevich K., Nikolaev M., Miliukhina I., Yakimovskii A.,

- Timofeeva A., Fedotova E., et al. // *Neurosci. Lett.* 2017. V. 636. P. 70–76.
85. Guedes L.C., Chan R.B., Gomes M.A., Conceicao V.A., Machado R.B., Soares T., Xu Y., Gaspar P., Carrico J.A., Alcalay R.N., et al. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017. V. 44. P. 58–65.
86. Pchelina S., Baydakova G., Nikolaev M., Senkevich K., Emelyanov A., Kopytova A., Miliukhina I., Yakimovskii A., Timofeeva A., Berkovich O., et al. // *Mov. Disord.* 2018. V. 33. P. 1325–1330.
87. Kim H.J., Jeon B., Song J., Lee W.W., Park H., Shin C.W. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016. V. 23. P. 99–101.
88. Ortega R.A., Torres P.A., Swan M., Nichols W., Boschung S., Raymond D., Barrett M.J., Johannes B.A., Severt L., Shanker V., et al. // *J. Clin. Neurosci.* 2016. V. 28. P. 185–186.
89. Gegg M.E., Burke D., Heales S.J., Cooper J.M., Hardy J., Wood N.W., Schapira A.H. // *Ann. Neurol.* 2012. V. 72. P. 455–463.
90. Murphy K.E., Gysbers A.M., Abbott S.K., Tayebi N., Kim W.S., Sidransky E., Cooper A., Garner B., Halliday G.M. // *Brain.* 2014. V. 137. P. 834–848.
91. Parnetti L., Paciotti S., Eusebi P., Dardis A., Zampieri S., Chiasserini D., Tasegian A., Tambasco N., Bembi B., Calabresi P., et al. // *Mov. Disord.* 2017. V. 32. P. 1423–1431.
92. Rocha E.M., Smith G.A., Park E., Cao H., Brown E., Hallett P., Isacson O. // *Ann. Clin. Translational Neurol.* 2015. V. 2. P. 433–438.
93. Pchelina S.N., Nuzhnyi E.P., Emelyanov A.K., Boukina T.M., Usenko T.S., Nikolaev M.A., Salogub G.N., Yakimovskii A.F., Zakharova E.Y. // *Neurosci. Lett.* 2014. V. 583. P. 188–193.
94. Nuzhnyi E., Emelyanov A., Boukina T., Usenko T., Yakimovskii A., Zakharova E., Pchelina S. // *Mov. Disord.* 2015. V. 30. P. 989–991.
95. Senkevich K.A., Miliukhina I.V., Pchelina S.N. // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im S. S. Korsakova.* 2018. V. 118. P. 109–117.
96. Koros C., Stamelou M., Simitsi A., Beratis I., Papadimitriou D., Papagiannakis N., Fragkiadaki S., Kontaxopoulou D., Papageorgiou S.G., Stefanis L. // *Neurology.* 2018. V. 90. P. e864–e869.
97. Piredda R., Desmarais P., Masellis M., Gasca-Salas C. // *Eur. J. Neurol.* 2019. V. 27. P. 229–234.
98. Chiasserini D., Paciotti S., Eusebi P., Persichetti E., Tasegian A., Kurzawa-Akanbi M., Chinnery P.F., Morris C.M., Calabresi P., Parnetti L., et al. // *Mol. Neurodegeneration.* 2015. V. 10. P. 15.
99. Moors T.E., Paciotti S., Ingrassia A., Quadri M., Breedveld G., Tasegian A., Chiasserini D., Eusebi P., Duran-Pacheco G., Kremer T., et al. // *Mol. Neurobiol.* 2019. V. 56. P. 1344–1355.
100. Gegg M.E., Sweet L., Wang B.H., Shihabuddin L.S., Sardi S.P., Schapira A.H. // *Mov. Disord.* 2015. V. 30. P. 1085–1089.
101. Fernandes H.J., Hartfield E.M., Christian H.C., Emmanouilidou E., Zheng Y., Booth H., Bogetofte H., Lang C., Ryan B.J., Sardi S.P., et al. // *Stem Cell Repts.* 2016. V. 6. P. 342–356.
102. Rocha E.M., De Miranda B., Sanders L.H. // *Neurobiol. Dis.* 2018. V. 109. P. 249–257.
103. Grozdanov V., Bousset L., Hoffmeister M., Bliederhaeuser C., Meier C., Madiona K., Pieri L., Kiechle M., McLean P.J., Kassubek J., et al. // *Ann. Neurol.* 2019. V. 86. P. 593–606.
104. Lindestam Arlehamn C.S., Dhanwani R., Pham J., Kuan R., Frazier A., Rezende Dutra J., Phillips E., Mallal S., Roederer M., Marder K.S., et al. // *Nat. Commun.* 2020. V. 11. P. 1875.
105. Chahine L.M., Qiang J., Ashbridge E., Minger J., Yearout D., Horn S., Colcher A., Hurtig H.I., Lee V.M., van Deerlin V.M., et al. // *JAMA Neurol.* 2013. V. 70. P. 852–858.
106. Miliukhina I.V., Usenko T.S., Senkevich K.A., Nikolaev M.A., Timofeeva A.A., Agapova E.A., Semenov A.V., Lubimova N.E., Totolyan A.A., Pchelina S.N. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020. V. 168. P. 423–426.
107. Birkmayer W., Hornykiewicz O. // *Wien. Klin. Wochenschr.* 1961. V. 73. P. 787–788.
108. Bennett L.L., Mohan D. // *Ann. Pharmacother.* 2013. V. 47. P. 1182–1193.
109. Revel-Vilk S., Szer J., Mehta A., Zimran A. // *Br. J. Haematol.* 2018. V. 182. P. 467–480.
110. Shayman J.A. // *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* 2013. V. 8. P. 491–504.
111. Kuter D.J., Mehta A., Hollak C.E., Giraldo P., Hughes D., Belmatoug N., Brand M., Muller A., Schaaf B., Giorgino R., et al. // *Blood Cells Mol. Dis.* 2013. V. 51. P. 116–124.
112. Schiffmann R., Fitzgibbon E.J., Harris C., DeVile C., Davies E.H., Abel L., van Schaik I.N., Benko W., Timmons M., Ries M., et al. // *Ann. Neurol.* 2008. V. 64. P. 514–522.
113. Marshall J., Sun Y., Bangari D.S., Budman E., Park H., Nietupski J.B., Allaire A., Cromwell M.A., Wang B., Grabowski G.A., et al. // *Mol. Ther.* 2016. V. 24. P. 1019–1029.
114. Richter F., Fleming S.M., Watson M., Lemesre V., Pellegrino L., Ranes B., Zhu C., Mortazavi F., Mulligan C.K., Sioshansi P.C., et al. // *Neurotherapeutics.* 2014. V. 11. P. 840–856.
115. Maegawa G.H., Tropak M.B., Buttner J.D., Rigat B.A., Fuller M., Pandit D., Tang L., Kornhaber G.J., Hamuro Y., Clarke J.T., et al. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. P. 23502–23516.
116. Sawkar A.R., Cheng W.C., Beutler E., Wong C.H., Balch W.E., Kelly J.W. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. P. 15428–15433.
117. Bendikov-Bar I., Ron I., Filocamo M., Horowitz M. // *Blood Cells Mol. Dis.* 2011. V. 46. P. 4–10.
118. Bendikov-Bar I., Maor G., Filocamo M., Horowitz M. // *Blood Cells Mol. Dis.* 2013. V. 50. P. 141–145.
119. Mullin S., Smith L., Lee K., D'Souza G., Woodgate P., Elflein J., Hällqvist J., Toffoli M., Streeter A., Hosking J., et al. // *JAMA Neurol.* 2020. V. 77. P. 427–434.
120. Luan Z., Li L., Higaki K., Nanba E., Suzuki Y., Ohno K. // *Brain Dev.* 2013. V. 35. P. 317–322.
121. Sanders A., Hemmelgarn H., Melrose H.L., Hein L., Fuller M., Clarke L.A. // *Blood Cells Mol. Dis.* 2013. V. 51. P. 109–115.
122. Migdalska-Richards A., Ko W.K.D., Li Q., Bezard E., Schapira A.H.V. // *Synapse.* 2017. V. 71. P. e21967.
123. Magalhaes J., Gegg M.E., Migdalska-Richards A., Schapira A.H. // *Sci. Repts.* 2018. V. 8. P. 1385.
124. Ivanova M.M., Changsila E., Turgut A., Goker-Alpan O. // *Am. J. Translat. Res.* 2018. V. 10. P. 3750.
125. Kopytova A.E., Rychkov G.N., Nikolaev M.A., Baydakova G.V., Cheblokov A.A., Senkevich K.A., Bogdanova D.A., Bolshakova O.I., Miliukhina I.V., Bezrukikh V.A. et al. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2021. V. 84. P. 112–121.
126. Welsh N.J., Gewinner C.A., Mistry K., Koglin M., Cooke J., Butler M., Powney B., Roberts M., Staddon J.M., Schapira A.H.V. // *Haematologica.* 2019. V. 105. P. e206–e209.
127. Migdalska-Richards A., Daly L., Bezard E., Schapira A.H. // *Ann. Neurol.* 2016. V. 80. P. 766–775.
128. Silveira C.R.A., MacKinley J., Coleman K., Li Z., Finger E., Bartha R., Morrow S.A., Wells J., Borrie M., Tirona R.G., et al. // *BMC Neurol.* 2019. V. 19. P. 20.
129. Steet R.A., Chung S., Wustman B., Powe A., Do H., Kornfeld S.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. V. 103. P. 13813–13818.
130. Sun Y., Liou B., Xu Y.H., Quinn B., Zhang W., Hamler R., Setchell K.D., Grabowski G.A. // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. P. 4275–4287.
131. Sanchez-Martinez A., Beavan M., Gegg M.E., Chau K.Y., Whitworth A.J., Schapira A.H. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 31380.
132. Cheblokov A.A., Rychkov G.N. // *J. Physics: Conf. Ser.* 2019. V. 1410. P. 012065.