



© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.858-02 : [576.311.344 : 575]

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-52-58>

**А. К. Емельянов^{1,2*}, М. В. Белецкая², К. А. Сенкевич², А. О. Лавринова¹, А. А. Тюрин²,
И. В. Милюхина³, А. А. Тимофеева², А. В. Амелин², С. Н. Пчелина^{1,2}**

¹ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»
188300, Россия, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

³ Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН
197022, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12А

МУТАЦИИ В ГЕНАХ ЛИЗОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Поступила в редакцию 16.12.2024 г.; принята к печати 25.02.2025 г.

Резюме

Введение. Ключевую роль в патогенезе болезни Паркинсона (БП) играет накопление нейротоксичных форм белка альфа-синуклеина в тканях головного мозга. При этом дисфункция лизосом рассматривается как одна из возможных причин накопления альфа-синуклеина в клетках. Обсуждается общность патогенеза БП и лизосомных болезней накопления (ЛБН). Мутации в двух генах GBA1 и SMPD1, приводящих к развитию болезни Гоше и Нимана-Пика типа А/В, соответственно, ассоциированы с высоким риском развития БП. Вклад редких вариантов в других генах ЛБН обсуждается.

Целью настоящего исследования оценка ассоциации редких вариантов генов лизосомных болезней накопления с болезнью Паркинсона в Северо-Западном регионе России.

Методы и материалы. Был проведен анализ данных, полученных в результате массового параллельного секвенирования 44 генов, ассоциированных с лизосомными болезнями накопления, у 496 пациентов с БП и 401 индивидуума контрольной группы.

Результаты. В результате проведенного исследования среди пациентов с БП выявлена статистически значимая разница в частоте встречаемости патогенных и вероятно патогенных вариантов генов ЛБН по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Выявлена ассоциация патогенных и условно патогенных редких вариантов генов *ARSA* и *SGSH* с повышенным риском развития БП.

Заключение. Полученные данные подтверждают роль редких вариантов генов ЛБН в патогенезе БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, массовое параллельное секвенирование, лизосомные болезни накопления, варианты генов

Для цитирования: Емельянов А. К., Белецкая М. В., Сенкевич К. А., Лавринова А. О., Тюрин А. А., Милюхина И. В., Тимофеева, Амелин А. В., Пчелина С. Н. Мутации в генах лизосомных болезней накопления как фактор риска развития болезни Паркинсона. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(1):52 – 58. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-52-58>.

* **Автор для связи:** Антон Константинович Емельянов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: Emelianov_AK@pnpi.nrcki.ru.

**Anton K. Emelianov^{1,2*}, Mariia V. Beletskaya², Konstantin A. Senkevich²,
Anna O. Lavrinova¹, Aleksandr A. Tyurin², Irina V. Miliukhina³, Alla A. Timofeeva²,
Aleksandr V. Amelin², Sofia N. Pchelina^{1,2}**

¹ Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute»
1, mkr. Orlova roshcha, Gatchina, Leningradskaya Oblast, Russia, 188300

² Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

³ N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS)
12a, Academician Pavlov str., Saint Petersburg, Russia, 197022

MUTATIONS IN THE GENES OF LYSOSOMAL STORAGE DISEASES AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Received 16.12.2024; accepted 25.02.2025

Summary

Introduction. The accumulation of neurotoxic forms of alpha-synuclein protein in brain tissues plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). In this case, lysosome dysfunction is considered as one of the possible causes of

alpha-synuclein accumulation in cells. The commonality of the pathogenesis of PD and lysosomal storage diseases (LSD) is discussed. Mutations in two genes, GBA1 and SMPD1, leading to the development of Gaucher and Niemann-Pick A/B diseases, respectively, are associated with a high risk of PD development. The contribution of rare variants in other LSD genes is discussed.

The **objective** of this study was to assess the association of rare gene variants of lysosomal storage diseases and Parkinson's disease in the North-Western region of Russia.

Methods and materials. An analysis of data obtained as a result of massive parallel sequencing of 44 genes associated with lysosomal storage diseases was carried out in 496 patients with PD and 401 individuals in the control group.

Results. The study revealed a statistically significant difference in the frequency of occurrence of pathogenic and likely pathogenic variants of the LSD genes among patients with PD compared to the control group ($p < 0.05$). An association of pathogenic and opportunistic rare variants of the *ARSA* and *SGSH* genes with an increased risk of PD development was revealed.

Conclusion. The obtained data confirm the role of rare variants of the LSD genes in PD pathogenesis.

Keywords: Parkinson's disease, massively parallel sequencing, lysosomal storage diseases, gene variants

For citation: Emelianov A. K., Beletskaya M. V., Senkevich K. A., Lavrinova A. O., Tyurin A. A., Miliukhina I. V., Timofeeva A. A., Amelin A. V., Pchelina S. N. Mutations in the genes of lysosomal storage diseases as a risk factor for the development of Parkinson's disease. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(1):52–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-52-58>.

* **Corresponding author:** Anton K. Emelianov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: Emelianov_AK@pnpi.nrcki.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — наиболее распространенное из синуклеинопатий нейродегенеративное заболевание с частотой 1–2 % среди лиц старше 60 лет [1], патогенез которого заключается в гибели дофаминергических нейронов, ассоциированной с накоплением и агрегацией белка альфа-синуклеина, а также с постепенным накоплением его в виде белковых включений, телец Леви [2, 3]. Моторные симптомы БП проявляются после гибели более 50 % дофаминергических нейронов черной субстанции мозга и включают тремор конечностей, ригидность мышц и брадикинезию.

Помимо агрегации альфа-синуклеина в нейронах черной субстанции измененный уровень данного белка был также обнаружен в периферических жидкостях организма человека, таких как спинномозговая жидкость (СМЖ), слюна, кровь и ее клетки и др. Считается, что основной нейротоксический эффект при синуклеинопатиях имеют растворимые, или протофибриллярные формы альфа-синуклеина [4]. Предполагается существование различных форм агрегированного альфа-синуклеина (конформеров), обладающих различной трансмиссивностью и нейротоксичностью, отвечающих за развитие различных синуклеинопатий [5]. Обсуждаются прионоподобные свойства альфа-синуклеина, установлен факт его передачи между клетками [6] и рассматриваются различные способы переноса патогенных форм этого белка, в том числе в составе экзосом [4, 5].

В большинстве случаев БП является спорадическим заболеванием с мультифакторной этиологией, однако описаны редкие моногенные аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные формы БП [7]. Из аутосомно-доминантных форм наиболее частой, до 7 % среди семейных форм БП, является БП, обусловленная мутациями в гене обогащенной лейциновыми повторами киназы 2 (*LRRK2*) [8–10].

Кроме редких моногенных форм БП, выявлен более распространенный фактор высокого риска развития БП (до 10 раз) в различных популяциях [8, 11], включая российскую, а именно мутации в гене глюкоцереброзидазы *GBA1*. В гомозиготном или компаундном гетерозиготном состоянии мутации в гене *GBA1* приводят к развитию лизосомной болезни накопления (ЛБН) из группы сфинголипидозов — болезни Гоше. Мутации в данном гене приводят к снижению ферментативной активности глюкоцереброзидазы (GCase), повышению уровня ее субстрата гексозилсфингозина (HexSph) в клетках периферической крови макрофагах и развитию наследственного заболевания, относящегося к классу лизосомных болезней накопления болезни Гоше (БГ). Дефицит GCase, обусловленный мутациями в гене *GBA1*, приводит к накоплению ее субстрата гексозилсфингозина (HexSph) в клетках периферической крови макрофагах, вызывая токсичность и воспаление [8–10], а также способствуя агрегации альфа-синуклеина [12]. Ранее нами было обнаружено повышение олигомерных форм альфа-синуклеина в плазме крови у пациентов с ЛБН и БП, ассоциированной с мутациями в гене *GBA1* [13–15]. Однако остается непонятным, приводят ли другие мутации в генах ЛБН к нарушению процесса аутофагии и накоплению альфа-синуклеина в клетках.

В ряде исследований было показано, что мутации и в других генах ЛБН из группы сфинголипидозов могут вносить вклад в развитие БП [16].

Все больше появляется данных, что кумулятивный вклад мутаций в генах лизосомных болезней накопления (ЛБН) в риск развития БП [17, 18], может оказаться решающим для развития заболевания.

В настоящем исследовании была сопоставлена частота редких патогенных и условно патогенных вариантов в генах ЛБН, выявленных в результате проведенного ранее таргетного NGS-секвенирования [19, 20] в группе пациентов с БП и индивидуумов контрольной группы.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование было включено 496 пациентов (возраст: $65,6 \pm 9,51$) мужчины: 217 (44 %), с установленным диагнозом БП согласно критериям Британского банка мозга [21] и Международного сообщества по двигательным расстройствам [22], а также без других нейродегенеративных заболеваний головного мозга. В контрольную группу был включен 401 здоровый доброволец ($75,5 \pm 11,34$, мужчины: 170 (42,4 %)). Группы сравнения статистически не отличались друг от друга по возрасту и полу. Пациенты с БП проходили обследование в Институте мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН и Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И. П. Павлова. Моторные функции пациентов с наследственными формами БП оценивались с помощью Шкалы Хен и Яра в модификации Линдвал, унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS). Когнитивные функции пациентов с наследственными формами БП оценивались с помощью следующих шкал: Монреальская шкала когнитивных функций (MoCA), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобной дисфункции (FAB).

Нейропсихологический статус пациентов с наследственными формами БП оценивался с помощью клинической шкалы тревоги Шихана (ShARS), шкалы депрессии Бека (BDI), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), нейропсихиатрического опросника (NPI).

Индивидуумы контрольной группы проходили осмотр у невролога в консультационно-диагностическом центре ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, чтобы исключить неврологические заболевания. Исследования были одобрены этическими комитетами указанных учреждений и проведены с письменного согласия пациентов.

Забор 8–9 мл периферической крови из локтевой вены у исследуемых осуществлялся в вакуумные пробирки, содержащие ЭДТА в качестве антикоагулянта. Собранная кровь замораживалась и хранилась при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до момента выделения ДНК.

Выделение геномной ДНК и массовое параллельное секвенирование. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [23]. Выход ДНК в результате такой очистки составлял 50–100 мкг ДНК из 500 мкл цельной крови. Качество очистки ДНК и концентрация ДНК оценивались спектрофотометрически на нанофотометре IMPLEN N60 Touch (Германия), измерена оптическая плотность раствора в областях, оптимальных для поглощения белков А (280 нм), химических примесей А (230 нм) и нуклеиновых кислот А (260 нм). В работу взяты образцы с концентрацией ДНК не менее 70 мкг/мл, с соотношением оптической плотности при заданных длинах волн $2,0 > A(260\text{ нм})/A(280\text{ нм}) > 1,7$,

$2,5 > A(260\text{ нм})/A(230\text{ нм}) > 2,0$. Концентрация образцов ДНК оценивалась с использованием набора Qubit dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США) на приборе Qubit 4.0.

Поиск мутаций в генах, ассоциированных с развитием ЛБН, был проведен методом массового параллельного секвенирования на приборе NovaSeq SP PE100. Используемая панель включала 44 гена (табл. 1). Секвенирование включало определение нуклеотидной последовательности кодирующих областей генов, а также на 5' и 3'-регуляторных областях.

В данную панель не вошли гены *GBA1* и *SMPD1* из-за технических сложностей секвенирования ввиду наличия в геноме человека высоко гомологичных псевдогенов.

Прямое секвенирование по Сэнгеру. Проведение реакции секвенирования осуществляли с использованием коммерчески доступного набора реагентов BigDye Terminator v3.1 Kit (Applied Biosystems, США) согласно инструкции производителя. Очистку продуктов сиквенсовой реакции проводили на магнитных частицах D-Pure™ Dye Terminator Removal kit (NimaGen BV, Нидерланды) согласно протоколу производителя. Капиллярный электрофорез проводили на генетическом анализаторе НАНОФОР 05 (Синтол, Россия). Для обработки полученных данных использовали программу Mutation Surveyor software (SoftGenetics, США).

Статистическая обработка данных. Для функционального аннотирования генетических вариантов использовалась программа ANNOVAR [24]. Данные о патогенности вариантов были предсказаны с помощью коэффициента Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) и Varsome [25, 26]. Для анализа редких вариантов ($MAF < 0,01$) использовался оптимизированный тест ассоциации последовательности Kernel (SKAT-O, пакет R) [27]. Также проанализирована тяжесть всех редких, несинонимичных и функциональных вариантов (несинонимичных, со сдвигом рамки считывания и т. д.) и вариантов с потерей функции генов ЛБН. Наконец, были проанализированы варианты коэффициентов $CADD \geq 20$, представляющих верхний 1 % потенциально опасных вариантов. Поправка на частоту ложноположительных результатов (FDR) была применена ко всем р-значениям. Весь код, использованный в данном исследовании, доступен на сайте <https://github.com/gan-orlab/ARSA>. Сравнение распределения обнаруженных генетических вариантов, а также различия по полу, между исследуемыми группами проводили с использованием критерия χ^2 . Оценка ассоциации выявленных генетических вариантов с риском развития БП производилась путем расчета отношения шансов (OR) вместе с 95 % доверительным интервалом (CI) с использованием программы Med Calc <https://www.medcalc.org/>

Таблица 1

Гены, ассоциированные с развитием ЛБН, включенные в таргетную панель

Table 1

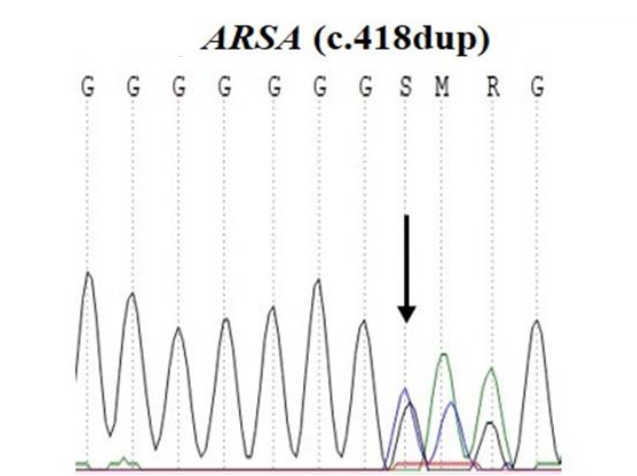
Genes associated with LSD development, included in the target panel					
<i>FUCA1</i>	<i>PPT1</i>	<i>ST3GAL3</i>	<i>B4GALT2</i>	<i>B4GALT3</i>	<i>CTSD</i>
<i>TPP1</i>	<i>ST3GAL4</i>	<i>GNS</i>	<i>G6PD</i>	<i>SGPP1</i>	<i>NPC2</i>
<i>GALC</i>	<i>HEXA</i>	<i>ST3GAL2</i>	<i>NAGLU</i>	<i>GRN</i>	<i>SGSH</i>
<i>B4GALT6</i>	<i>MAN2B1</i>	<i>ST3GAL5</i>	<i>IDS</i>	<i>B4GALT5</i>	<i>GLA</i>
<i>NAGA</i>	<i>CERK</i>	<i>ARSA</i>	<i>GLB1</i>	<i>HYAL1</i>	<i>B4GALT4</i>
<i>GBA3</i>	<i>MANBA</i>	<i>UGT8</i>	<i>HEXB</i>	<i>B4GALT7</i>	<i>NEU1</i>
<i>GUSB</i>	<i>CTSB</i>	<i>ASAHI</i>	<i>HGSNAT</i>	<i>ST3GAL1</i>	<i>B4GALT1</i>
<i>GBA2</i>	<i>UGCG</i>				

calc/odds_ratio.php. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Клинические и демографические характеристики были представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Статистический анализ выполнялся с использованием программы SPSS версия 21.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании был выполнен анализ результатов проведенного ранее массового параллельного секвенирования, направленного на скрининг генетических вариантов генов, ассоциированных с развитием ЛБН, как в группе пациентов с БП, так и в группе контроля. В результате скрининга, проведенного в группе пациентов с БП (N = 496) и в группе контроля (N = 401), были выявлены 85 пациентов с БП и 58 индивидуумов в группе контроля с патогенными (П) и вероятно патогенными (ВП) вариантами генов ЛБН. Предварительно из этой когорты пациентов с БП были исключены носители мутаций в гене *GBA1* (N370S и L444P) методами, описанными ранее [8]. Среднее количество прочтений генов ЛБН в исследуемых группах составило 2477X, при этом глубина покрытия для >99 % нуклеотидов составила 30x. Общее количество выявленных патогенных и вероятно патогенных вариантов превалировало в группе пациентов с БП и составило 133 в ней и 80 в группе контроля ($p = 0,0115$).

В результате анализа было обнаружено, что носительство патогенных и вероятно патогенных вариантов генов сульфамидазы (SGSH) и арилсульфатазы А (ARSA) повышает риск развития БП в 12,30 и в 7,39 соответственно (табл. 2). При этом частота патогенных и вероятно патогенных вариантов генов *SGSH* и *ARSA* в группе пациентов с БП составила 1,41 % и 1,81 %, в то время как в контроле 0,00 % и 0,24 % соответственно. Выявленные патогенные варианты в генах *SGSH* и *ARSA* в ходе настоящего исследования были подтверждены методом прямого секвенирования по Сэнгеру (рисунок).



Пример результатов секвенирования по Сэнгеру: верификация мутации c.418dup (p.His140ProfsTer36)) в гене ARSA
Example of Sanger sequencing results: verification of mutation c.418dup (p.His140ProfsTer36)) in the ARSA gene

Недавно было высказано предположение, что генетические варианты в гене *ARSA*, кодирующем арилсульфатазу А, являются факторами риска или модификаторами БП, а сам фермент может напрямую взаимодействовать с альфа-синуклеином [28]. Ассоциация генетических вариантов в гене *ARSA* с риском БП обсуждается в ряде исследований [19, 29]. Биаллельные мутации в гене *ARSA* приводят к развитию метахроматической лейкодистрофии. В то же время генетические варианты в гене сульфамидазы *SGSH*, приводят к развитию мукополисахаридоза (МПС) тип III (синдром Санфилиппо). Предполагается, что генетические варианты в генах ЛБН из группы мукополисахаридозов также могут быть ассоциированы с повышенным риском развития БП [30]. Следует отметить, что в посмертных тканях мозга пациента с синдромом Санфилиппо было показано наличие в клетках включений альфа-синуклеина [30], что также было подтверждено на модельных животных [31]. Интересно отметить, что в исследовании по поиску генов-модификаторов БП, ассоциированной с мутациями в гене *GBA1*, было показано, что риск развития заболевания

Таблица 2

Ассоциация между патогенными и вероятно патогенными вариантами генов *SGSH* и *ARSA* и болезнью Паркинсона

Table 2

Association between pathogenic and likely pathogenic variants of *SGSH* and *ARSA* genes and Parkinson's disease

Ген	БП, n (%)	Контроль, n (%)	Отношение шансов (ОШ, 95 % ДИ)	p-значение
<i>SGSH</i>	7 (1,41 %)	0 (0,00 %)	ОШ = 12,30 [95 %CI: 0,70 – 216,09]	0,018
<i>ARSA</i>	9 (1,81 %)	1 (0,24 %)	ОШ = 7,39 [95 %CI: 0,93 – 58,60]	0,027

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

повышен у тех носителей мутаций в гене *GBA1*, которые имеют также патогенные варианты в генах мукополисахаридоза [32].

В силу редкой встречаемости данных редких вариантов гена *ARSA* полученные данные нуждаются в дальнейшей интерпретации как в контексте непосредственного вклада редких патогенных и вероятно патогенных вариантов гена *ARSA* в развитие БП, так и возможного кумулятивного вклада редких вариантов генов ЛБН в патогенез БП.

Следует отметить, что в настоящее время лечение БП имеет симптоматический характер, однако в случае *GBA1*-ассоциированных форм заболевания появляются новые подходы терапии, основанные на действии фармакологических шаперонов [33]. В связи с этим поиск пациентов с вариантами генов ЛБН могут быть важен не только с целью изучения молекулярного механизма развития у них БП, но и перспектив разработки новой терапии. Полученные нами данные подтверждают роль редких вариантов генов ЛБН в риск БП на примере российской популяции.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Благодарности

Работа поддержана грантом РНФ № 24-25-00397.

Acknowledgment

The work was supported by RGNF grant № 24-25-00397.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee A., Gilbert R. M. Epidemiology of Parkinson Disease // *Neurol Clin.* – 2016. – Vol. 34, № 4. – P. 955–65.
2. Dickson D. W., Braak H., Duda J. E. et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8, № 12. – P. 1150–7.
3. Левин О. С., Федорова Н. В. Болезнь Паркинсона. Издательство МЕДпресс-информ. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 1–384.
4. Bieri G., Gitler A. D., Brahic M. Internalization, axonal transport and release of fibrillar forms of alpha-synuclein // *Neurobiol Dis.* – 2018. – Vol. 109, Pt B. – P. 219–25.
5. Schwarzman A. L., Senkevich K. A., Emelyanov A. K., Pchelina S. N. Prion Properties of Alpha-Synuclein // *Mol Biol (Mosk).* – 2019. – Vol. 53, № 3. – P. 380–7.
6. Danzer K. M., Krebs S. K., Wolff M. et al. Seeding induced by alpha-synuclein oligomers provides evidence for spreading of alpha-synuclein pathology // *J Neurochem.* – 2009. – Vol. 111, № 1. – P. 192–203.
7. Day J. O., Mullin S. The Genetics of Parkinson's Disease and Implications for Clinical Practice // *Genes.* – 2021. – Vol. 12. – P. 1006.
8. Emelyanov A. K., Usenko T. S., Tesson C. et al. Mutation analysis of Parkinson's disease genes in a Russian data set // *Neurobiol Aging.* – 2018. – Vol. 71. – P. 267.e7–267.e10.
9. Пчелина С. Н., Иванова О. Н., Емельянов А. К., Якимовский А. Ф. Клиническое течение LRRK2-ассоциированной болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2011. – Vol. 111, № 12. – P. 56–62.
10. Lesage S., Anheim M., Condroyer C. et al. Large-scale screening of the Gaucher's disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson's disease // *Hum Mol Genet.* – 2011. – Vol. 20, № 1. – P. 202–10.
11. Balestrino R., Schapira A. H. V. Parkinson disease // *Eur J Neurol.* – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 27–42.
12. Hertz E., Chen Y., Sidransky E. Gaucher disease provides a unique window into Parkinson disease pathogenesis // *Nat Rev Neurol.* – 2024. – Vol. 20, № 9. – P. 526–40.
13. Pchelina S., Emelyanov A., Baydakova G. et al. Oligomeric α -synuclein and glucocerebrosidase activity levels in GBA-associated Parkinson's disease // *Neurosci Lett.* – 2017. – Vol. 636.
14. Nuzhnyi E., Emelyanov A., Boukina T. et al. Plasma oligomeric alpha-synuclein is associated with glucocerebrosidase activity in Gaucher disease // *Mov Disord.* – 2015. – Vol. 30, № 7. – P. 989–91.
15. Pchelina S. N., Nuzhnyi E. P., Emelyanov A. K. et al. Increased plasma oligomeric alpha-synuclein in patients with lysosomal storage diseases // *Neurosci Lett.* – 2014. – Vol. 583. – P. 188–93.
16. Senkevich K., Gan-Or Z. Autophagy lysosomal pathway dysfunction in Parkinson's disease; evidence from human genetics // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2020. – Vol. 73. – P. 60–71.

17. Robak L. A., Jansen I. E., Rooij J. van et al. Excessive burden of lysosomal storage disorder gene variants in Parkinson's disease // *Brain*. – 2017. – Vol. 140, № 12. – P. 3191–203.
18. Zhao Y. W., Pan H. X., Liu Z. et al. The Association Between Lysosomal Storage Disorder Genes and Parkinson's Disease: A Large Cohort Study in Chinese Mainland Population // *Front Aging Neurosci*. – 2021. – Vol. 13. – P. 749109.
19. Senkevich K., Beletskaia M., Dworkind A. et al. Association of Rare Variants in ARSA with Parkinson's Disease // *Mov Disord*. – 2023. – Vol. 38, № 10. – P. 1806–12.
20. Senkevich K., Zorca C. E., Dworkind A. et al. GALC variants affect galactosylceramidase enzymatic activity and risk of Parkinson's disease // *Brain*. – 2023. – Vol. 146, № 5. – P. 1859–72.
21. Hughes A. J., Daniel S. E., Kilford L. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1992. – Vol. 55, № 3. – P. 181.
22. Postuma R. B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease // *Mov Disord*. – 2015. – Vol. 30, № 12. – P. 1591–601.
23. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д. Методы генетической инженерии: Молекулярное клонирование // *Мир*. – 1984. – № 1. – С. 479.
24. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data // *Nucleic Acids Res*. – 2010. – Vol. 38, № 16. – P. e164.
25. Kircher M., Witten D. M., Jain P. et al. A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants // *Nat Genet*. – 2014. – Vol. 46, № 3. – P. 310–5.
26. Kopanos C., Tsiolkas V., Kouris A. et al. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics*. – 2019. – Vol. 35, № 11. – P. 1978–80.
27. Lee S., Emond M. J., Bamshad M. J. et al. Optimal unified approach for rare-variant association testing with application to small-sample case-control whole-exome sequencing studies // *Am J Hum Genet*. – 2012. – Vol. 91, № 2. – P. 224–37.
28. Lee J. S., Kanai K., Suzuki M. et al. Arylsulfatase A, a genetic modifier of Parkinson's disease, is an α -synuclein chaperone // *Brain*. – 2019. – Vol. 142, № 9. – P. 2845–59.
29. Makarios M. B., Lake J., Pitz V. et al. Large-scale rare variant burden testing in Parkinson's disease // *Brain*. – 2023. – Vol. 146, № 11. – P. 4622–32.
30. Winder-Rhodes S. E., Garcia-Reitböck P., Ban M. et al. Genetic and pathological links between Parkinson's disease and the lysosomal disorder Sanfilippo syndrome // *Mov Disord*. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 312–5.
31. Beard H., Hassiotis S., Gai W. P. et al. Axonal dystrophy in the brain of mice with Sanfilippo syndrome // *Exp Neurol*. – 2017. – Vol. 295. – P. 243–55.
32. Straniero L., Rimoldi V., Monfrini E. et al. Role of Lysosomal Gene Variants in Modulating GBA-Associated Parkinson's Disease Risk // *Mov Disord*. – 2022. – Vol. 37, № 6. – P. 1202–10.
33. Keyzor I., Shohet S., Castelli J. et al. Therapeutic Role of Pharmacological Chaperones in Lysosomal Storage Disorders: A Review of the Evidence and Informed Approach to Reclassification // *Biomolecules*. – 2023. – Vol. 13, № 8. – P. 1227.
3. Левин О. С., Федорова Н. В. Болезнь Паркинсона. Издательство МЕДпресс-информ. 2017;1(1):1–384.
4. Bieri G., Gitler A. D., Brahic M. Internalization, axonal transport and release of fibrillar forms of alpha-synuclein // *Neurobiol Dis*. 2018;109(Pt B):219–25.
5. Schwarzman A. L., Senkevich K. A., Emelyanov A. K., Pchelina S. N. Prion Properties of Alpha-Synuclein // *Mol Biol (Mosk)*. 2019;53(3):380–7.
6. Danzer K. M., Krebs S. K., Wolff M. et al. Seeding induced by alpha-synuclein oligomers provides evidence for spreading of alpha-synuclein pathology // *J Neurochem*. 2009;111(1):192–203.
7. Day J. O., Mullin S. The Genetics of Parkinson's Disease and Implications for Clinical Practice // *Genes*. 2021;12:1006.
8. Emelyanov A. K., Usenko T. S., Tesson C. et al. Mutation analysis of Parkinson's disease genes in a Russian data set // *Neurobiol Aging*. 2018;71:267.e7–267.e10.
9. Pchelina S. N., Ivanova O. N., Emel'ianov A. K., Iakimovskii A. F. Clinical features of LRRK2-associated Parkinson's disease // *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(12):56–62. (In Russ.).
10. Lesage S., Anheim M., Condroyer C. et al. Large-scale screening of the Gaucher's disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson's disease // *Hum Mol Genet*. 2011;20(1):202–10.
11. Balestrino R., Schapira A. H. V. Parkinson disease // *Eur J Neurol*. 2020;27(1):27–42.
12. Hertz E., Chen Y., Sidransky E. Gaucher disease provides a unique window into Parkinson disease pathogenesis // *Nat Rev Neurol*. 2024;20(9):526–40.
13. Pchelina S., Emelyanov A., Baydakova G. et al. Oligomeric α -synuclein and glucocerebrosidase activity levels in GBA-associated Parkinson's disease // *Neurosci Lett*. 2017;636.
14. Nuzhnyi E., Emelyanov A., Boukina T. et al. Plasma oligomeric alpha-synuclein is associated with glucocerebrosidase activity in Gaucher disease // *Mov Disord*. 2015;30(7):989–91.
15. Pchelina S. N., Nuzhnyi E. P., Emelyanov A. K. et al. Increased plasma oligomeric alpha-synuclein in patients with lysosomal storage diseases // *Neurosci Lett*. 2014;583:188–93.
16. Senkevich K., Gan-Or Z. Autophagy lysosomal pathway dysfunction in Parkinson's disease; evidence from human genetics // *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;73:60–71.
17. Robak L. A., Jansen I. E., Rooij J. van et al. Excessive burden of lysosomal storage disorder gene variants in Parkinson's disease // *Brain*. 2017;140(12):3191–203.
18. Zhao Y. W., Pan H. X., Liu Z. et al. The Association Between Lysosomal Storage Disorder Genes and Parkinson's Disease: A Large Cohort Study in Chinese Mainland Population // *Front Aging Neurosci*. 2021;13:749109.
19. Senkevich K., Beletskaia M., Dworkind A. et al. Association of Rare Variants in ARSA with Parkinson's Disease // *Mov Disord*. 2023;38(10):1806–12.
20. Senkevich K., Zorca C. E., Dworkind A. et al. GALC variants affect galactosylceramidase enzymatic activity and risk of Parkinson's disease // *Brain*. 2023;146(5):1859–72.
21. Hughes A. J., Daniel S. E., Kilford L. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181.
22. Postuma R. B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease // *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601.
23. Maniatis T., Fritsch E., Sambrook D. Methods of genetic engineering : Molecular cloning // *World*. 1984;(1):479. (In Russ.).

REFERENCES

1. Lee A., Gilbert R. M. Epidemiology of Parkinson Disease // *Neurol Clin*. 2016;34(4):955–65.
2. Dickson D. W., Braak H., Duda J. E. et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria // *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1150–7.

24. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data // *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(16):e164.
25. Kircher M., Witten D. M., Jain P. et al. A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants // *Nat Genet.* 2014;46(3):310–5.
26. Kopanos C., Tsiolkas V., Kouris A. et al. VarSome: the human genomic variant search engine // *Bioinformatics.* 2019;35(11):1978–80.
27. Lee S., Emond M. J., Bamshad M. J. et al. Optimal unified approach for rare-variant association testing with application to small-sample case-control whole-exome sequencing studies // *Am J Hum Genet.* 2012;91(2):224–37.
28. Lee J. S., Kanai K., Suzuki M. et al. Arylsulfatase A, a genetic modifier of Parkinson's disease, is an α -synuclein chaperone // *Brain.* 2019;142(9):2845–59.
29. Makarios M. B., Lake J., Pitz V. et al. Large-scale rare variant burden testing in Parkinson's disease // *Brain.* 2023;146(11):4622–32.
30. Winder-Rhodes S. E., Garcia-Reitböck P., Ban M. et al. Genetic and pathological links between Parkinson's disease and the lysosomal disorder Sanfilippo syndrome // *Mov Disord.* 2012;27(2):312–5.
31. Beard H., Hassiotis S., Gai W. P. et al. Axonal dystrophy in the brain of mice with Sanfilippo syndrome // *Exp Neurol.* 2017;295:243–55.
32. Straniero L., Rimoldi V., Monfrini E. et al. Role of Lysosomal Gene Variants in Modulating GBA-Associated Parkinson's Disease Risk // *Mov Disord.* 2022;37(6):1202–10.
33. Keyzor I., Shohet S., Castelli J. et al. Therapeutic Role of Pharmacological Chaperones in Lysosomal Storage Disorders: A Review of the Evidence and Informed Approach to Reclassification // *Biomolecules.* 2023;13(8):1227.

Информация об авторах

Емельянов Антон Константинович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека отдела молекулярной и радиационной биофизики, Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0002-3249-7889; **Белецкая Мария Вадимовна**, аспирант кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4027-8686; **Сенкевич Константин Алексеевич**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3407-5716; **Лавринова Анна Олеговна**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека отдела молекулярной и радиационной биофизики, Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0009-0007-2824-5762; **Тюрин Александр Андреевич**, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Милиухина Ирина Валентиновна**, кандидат медицинских наук, зав. отделением неврологии № 2, руководитель Научно-клинического центра нейродегенеративных заболеваний и ботулинотерапии, Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6433-542X; **Тимофеева Алла Аркадьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, руководитель центра по лечению экстрапирамидных заболеваний, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1661-7753; **Амелин Александр Витальевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела общей неврологии НИИ Неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9828-2509; **Пчелина Софья Николаевна**, доктор биологических наук, зав. отделом молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), зав. лабораторией молекулярной генетики человека отдела молекулярной и радиационной биофизики, Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0001-7431-6014.

Information about authors

Emelianov Anton K., Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow of the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Senior Research Fellow of the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Department of Molecular and Radiation Biophysics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute» (Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0002-3249-7889; **Beletskaya Mariia V.**, Postgraduate Student of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4027-8686; **Senkevich Konstantin A.**, Cand. of Sci. (Med.), Junior Research Fellow of the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3407-5716; **Lavrinova Anna O.**, Junior Research Fellow of the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Department of Molecular and Radiation Biophysics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute» (Gatchina, Russia), ORCID: 0009-0007-2824-5762; **Tyurin Aleksandr A.**, Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Miliukhina Irina V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Neurology № 2, Head of the Scientific and Clinical Center for Neurodegenerative Diseases and Botulinum Therapy, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS) (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6433-542X; **Timofeeva Alla A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Head of the Center for the Treatment of Extrapyrmidal Diseases, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1661-7753; **Amelin Aleksandr V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Neurology, Research Institute of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9828-2509; **Pchelina Sofia N.**, Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Head of the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Department of Molecular and Radiation Biophysics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute» (Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0001-7431-6014.