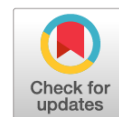


УДК 615.011

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF334925>

Обзорная статья



Кольцевые РНК — современный взгляд на молекулярный механизм неврологических заболеваний человека. Перспективы поиска новых терапевтических средств

П.Д. Шабанов, В.И. Ващенко, Л.П. Савельева, Ю.Е. Ромашова

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

У млекопитающих отдельные виды некодирующих РНК (нкРНК) содержатся в большом количестве и сильно экспрессированы в тканях мозга, более чем в других органах. В недавних исследованиях идентифицирован новый класс нкРНК, названный кольцевыми РНК (кольцРНК), которые происходят путем слияния экзонов или интронов или обоих интронов в ковалентно-замкнутые кольца. Кольцевые РНК являются также высокоэкспрессированными в тканях мозга человека и их уровень непрерывно увеличивается от эмбрионального до взрослого состояния. Хотя функциональное значение и механизм действия кольцРНК все еще активно исследуются, они, как уже выяснено, регулируют транскрипцию своих организменных генов и секвестрацию РНК-связывающих белков и микроРНК. Отдельные кольцРНК также осуществляют трансляцию своих транскриптов при формировании пептидов. Экспрессия и распространенность кольцРНК пространственно-временным образом локализованы в тканях нормального мозга. Изменения в экспрессии кольцРНК, как полагают, вызывают ряд нарушений, включая рост опухолей головного мозга, а также острые и хронические нейродегенеративные нарушения, сопровождающиеся ключевыми механизмами, такими как ангиогенез, нейронная пластичность, аутофагия, апоптоз и воспаление. Эти необычные особенности делают кольцРНК потенциально подходящими молекулярными биомаркерами, особенно при нейродегенеративных заболеваниях. Представленный обзор обобщает новые данные о кольцРНК, подчеркивая их роль в патогенезе основных нейродегенеративных расстройств: болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, эпилепсии, шизофрении, лобно-височной деменции с учетом их потенциальной полезности в качестве диагностических биомаркеров.

Ключевые слова: кольцевые РНК; неврологические заболевания; нейродегенерация; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; боковой амиотрофический склероз; лобно-височная деменция; эпилепсия; шизофрения.

Как цитировать:

Шабанов П.Д., Ващенко В.И., Савельева Л.П., Ромашова Ю.Е. Кольцевые РНК — современный взгляд на молекулярный механизм неврологических заболеваний человека. Перспективы поиска новых терапевтических средств // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023. Т. 21. № 2. С. 95–133. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF334925>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF334925>

Review Article

Circular RNAs — a modern perspective on the molecular mechanisms of neurologic diseases in humans and prospects for therapeutic agents

Petr D. Shabanov, Vladimir I. Vashchenko, Lidiya P. Saveljeva, Yuliya E. Romashova

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

In mammals, the brain exhibits significantly higher expression levels of various noncoding RNAs (ncRNAs) compared to other organs. Among these, circular RNAs (circRNAs) have recently emerged as a distinct class of ncRNAs. CircRNAs are formed by back-splicing and fusion of exons, introns, or both, resulting in covalently closed loops. Abundant in the brain, circRNAs levels increase during development and persist into adulthood. The functional significance and mechanisms of circRNA action are subjects of ongoing search, with indications that they regulate the transcription of host genes and sequestration of miRNAs and RNA binding proteins. Some circRNAs have also shown potential for translation, giving rise to peptides. In a healthy brain, circRNA expression and abundance are carefully regulated spatiotemporally. However, altered expression of circRNAs is associated with several disorders, including brain tumor growth and acute and chronic neurodegenerative disorders. This is believed to be through their impact on mechanisms such as angiogenesis, neuronal plasticity, autophagy, apoptosis, and inflammation. The unique properties of circRNAs make them promising molecular biomarkers, especially in the context of neurodegenerative diseases. This review provides a comprehensive overview of circRNAs, focusing on their role in the pathogenesis of major neurodegenerative disorders, namely, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, Parkinson's disease, schizophrenia, and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Additionally, it discusses the potential utility of circRNAs in biomarker discovery for these debilitating conditions.

Keywords: circular RNAs; neurologic diseases; neurodegeneration; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; ALS; frontotemporal dementia; epilepsy; schizophrenia.

To cite this article:

Shabanov PD, Vashchenko VI, Saveljeva LP, Romashova YuE. Circular RNAs — a modern perspective on the molecular mechanisms of neurologic diseases in humans and prospects for therapeutic agents. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(2):95–133. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF334925>

Received: 15.04.2023

Accepted: 12.05.2023

Published: 30.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время установлено, что недавно открытые кольцевые РНК (кольцРНК) выполняют важнейшие функции как на молекулярном уровне, так и в патогенезе различных заболеваний человека [5, 170, 232]. КольцРНК осуществляют специфическую регуляцию продукции кольцРНК нейронов [241], по-видимому, это связано с тем, что многие кольцРНК экспрессируются исключительно в специфических клетках мозга и в определенных областях мозга в более высокой концентрации по отношению к другим тканям [66, 197]. КольцРНК преимущественно концентрируются в нейронах, где они локализованы в цитоплазме, но многие из них накапливаются и в синапсах. Возможно, именно по этой причине они сосредоточены в мозжечке, имеющем особые области с плотными нейрональными шипами, синапсами и нейронами [56, 240]. КольцРНК, прежде всего, способствуют развитию нейронов, так как во время дифференцировки нейронов количество кольцРНК увеличивается, изменяя свою экспрессию во времени и пространстве [150]. Эти факты свидетельствуют о том, что кольцРНК имеют решающее значение для нейропроводящей функции и необходимы в различных нервных тканях и процессах их развития (рис. 1).

Существенно, что они по-разному экспрессируются на разных этапах синаптогенеза и во многих случаях не коррелируют со своими линейными изоформами мРНК, выделяя сингулярные и специфические функции событий кольцеобразования [34, 55, 59, 99]. Руководствуясь этими данными, можно полагать, что кольцРНК должны играть особую роль в нервном старении и нейродегенерации. Действительно, при исследовании разных организмов установлено, что во время старения мозга кольцРНК резко повышают уровень своей экспрессии по сравнению с генами хозяина [12, 62, 96, 217, 242]. Вероятно, это связано с устойчивостью к своей деградации, благоприятствующей концентрации кольцРНК в таких высокодифференцированных тканях, как, например, головной мозг, заполненный постмитотическими клетками [82]. Необходимо отметить, что сбой в бэксплайсинге во время старения центральной нервной системы (ЦНС) может вызвать дополнительный биогенез кольцРНК в нервной системе [32, 63]. В многочисленных работах отмечается

прогрессирующее увеличение количества кольцРНК в мозге от эмбрионального состояния до старения [218], а также связь их количества с возрастными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП) и лобно-височная деменция (ЛВД) [120]. Еще более важно то, что кольцРНК способны пересекать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и в изобилии обнаруживаются во внеклеточных микровезикулах и экзосомах периферической крови [136, 237]. Эти две особенности в сочетании с чрезвычайной стабильностью кольцРНК к действию экзонуклеаз [167], обилием их в стареющих нервных тканях, а также их селективным присутствием в типичных клетках мозга делают кольцРНК надежным маркером нейродегенеративных заболеваний (рис. 2) [256].

Настоящая работа направлена на обобщение и анализ последних данных о кольцРНК относительно их фундаментальной роли в неврологических заболеваниях человека с учетом их потенциала в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней.

КОЛЬЦЕВЫЕ РНК И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦНС, СОПРОВОЖДАЕМЫЕ ДЕМЕНЦИЕЙ

Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера — нейродегенеративная патология, развивающаяся преимущественно у людей пожилого и старческого возраста и составляющая 60–80 % всех патологий ЦНС, которые сопровождаются деменцией. Как известно, наблюдаемое в последние годы неуклонное старение населения в развитых странах мира приводит к увеличению частоты возникновения БА. В настоящее время это заболевание занимает 6-е место в мире по причине смертности. По разным данным, к этому времени БА уже диагностирована у 14–26 млн человек, причем ежегодно выявляется 4,6 млн новых случаев деменции. В России от этого заболевания страдают 1,4 млн человек. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) распространенность деменции в развитых странах с 2001 по 2040 г. увеличится на 100 %, а в странах Юго-Восточной Азии (Индия, Китай, Малазия) — более чем

Список сокращений

APP — трансмембранный белок — предшественник амилоида (*англ.* amyloid precursor protein); ACO — антисмысловые олигонуклеотиды; БА — болезнь Альцгеймера; БАС — боковой амиотрофический склероз; БГ — болезнь Гентингтона; БП — болезнь Паркинсона; БР — биполярное расстройство; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ДР — депрессивные расстройства; КГД — кислородно-глюкозная депривация; кольцРНК — кольцевые молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК); ЛВД — лобно-височная деменция; МОСМА — модель окклюзии средней мозговой артерии; мРНК — мессенджерные РНК; МСА — множественная системная атрофия; НИГ — неонатальная ишемия-гипоксия; нкРНК — некодирующие РНК; ОДР — основное депрессивное расстройство; РАС — расстройство аутистического спектра; ТСМ — травма спинного мозга; ЦНС — центральная нервная система; ЧМТ — черепно-мозговая травма; GSK-3β — гликогенсинтаза киназа-3β

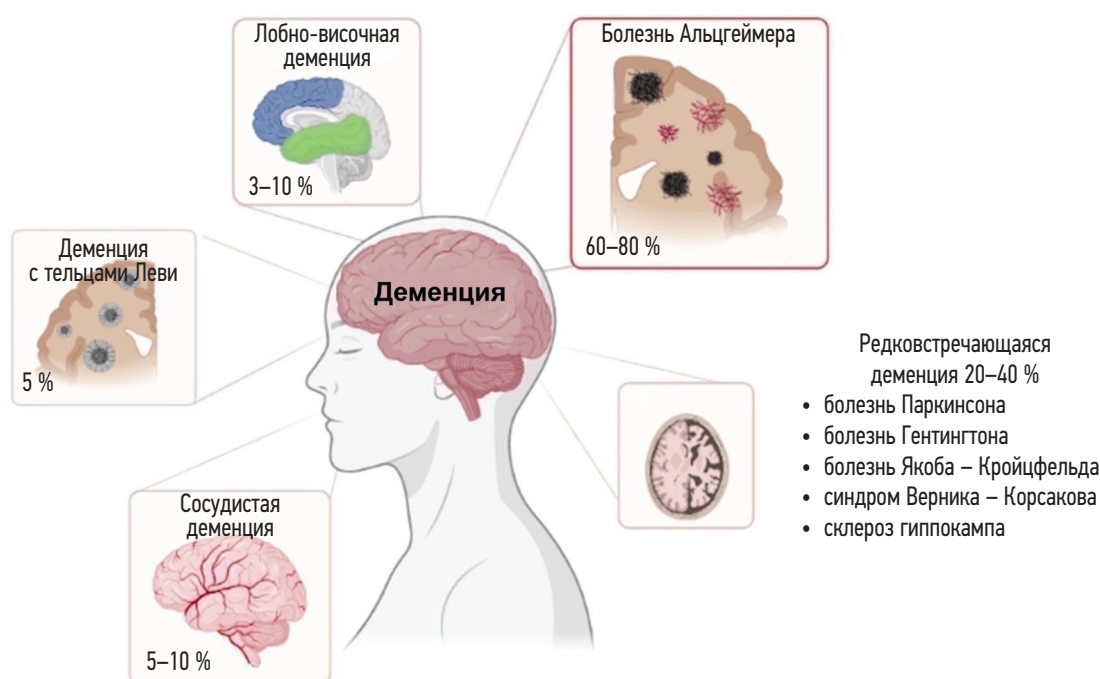


Рис. 1. Основные формы неврологических расстройств, вызывающих деменцию

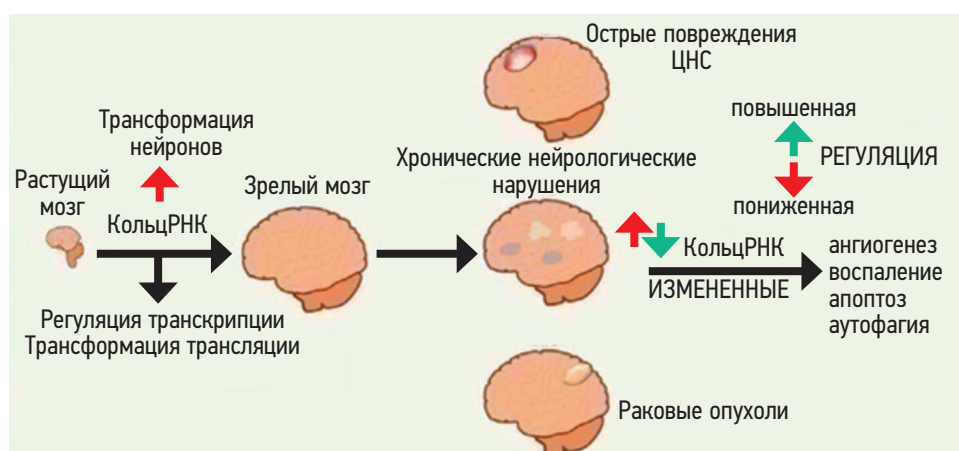


Рис. 2. Молекулярные механизмы действия кольцевых РНК при неврологических заболеваниях центральной нервной системы

на 300 %. В связи с увеличением доли пожилых людей современное общество вынуждено все больше средств тратить на дорогостоящее лечение пациентов с БА.

В настоящее время принято считать, что патогенез БА связан с поражением гиппокампа и других областей головного мозга, ответственных за формирование памяти [15, 116, 214]. Основным гистологическим признаком БА является накопление в головном мозге больных сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков. Формирование нейрофибриллярных клубков в основном связано с внутриклеточным накоплением в нейронах гиперфосфорилированного тау-белка (англ. τ -peptide), в то время как сенильные бляшки являются внеклеточными отложениями агрегатов различных бета-амилоидных пептидов (англ. β -amyloid — А β). β -Амилоид образуется при протеолитическом расщеплении трансмембранного белка — предшественника амилоида (англ. amyloid

precursor protein — APP). В норме APP расщепляется ферментом α -секретазой с образованием растворимого α -APP, который выводится из мозга, и пептида, состоящего из 83 аминокислот, который остается в мембране. В последующем мембранный пептид под действием второго фермента — γ -секретазы, локализованной внутри трансмембранной зоны, расщепляется на два небольших пептида — p7 и p3, которые не являются «амилоидогенными». При генетически детерминированных формах БА показано, что при этом заболевании нарушается процесс расщепления APP [213]. В результате на первом этапе расщеплению подвергается внеклеточная часть APP при помощи β -секретазы, вследствие чего образуются растворимый β -APP, а также остающийся в мембране пептид, состоящий из 91 аминокислотных остатков, который под действием γ -секретазы преобразуется в патологический β -амилоид (A β 42), накапливающийся в мозге.

Поэтому на сегодняшний день главенствующей теорией возникновения БА является «амилоидная гипотеза», согласно которой повышенная продукция пептида Аβ42 приводит к потере синаптических связей нейронов в гиппокампе, коре и субкортикальных областях головного мозга [15].

С другой стороны, «тау-гипотеза» патогенеза БА предполагает, что нарушения в метаболизме тау-белка, ассоциированного с микротрубочками, приводят к его накоплению и агрегации, в результате чего нарушается транспорт метаболитов в аксонах, приводящих к нейродегенеративным изменениям в ЦНС [23, 49]. Кроме того, в другом механизме «кальциевой гипотезы» утверждается, что первопричиной развития БА является нарушение кальциевого сигналинга в нейронах, приводящее к накоплению кальция в цитоплазме и повышенной уязвимости нейронов к возникновению нейротоксичности [40]. К настоящему времени известны основные гены, ассоциированные с развитием болезни Альцгеймера, такие как APP, PSEN, ApoE [128, 213].

На протяжении многих лет считали, что Аβ и тау-белки играют основную (определяющую) роль в патогенезе БА [15]. В частности, наряду с амилоидным белком тау-белок так же накапливается с образованием нейрофибриллярных клубков, которые так же токсичны для нейронов.

Однако ни «амилоидная гипотеза», ни «кальциевая гипотеза» происхождения БА не дают полного представления о причине этого заболевания и его нейроиммунно-эндокринных механизмах [8]. Считают, что важную роль в этиопатогенезе БА играют микроэлементы, поскольку они являются составной частью многих металлоферментов [10]. Перспективной представляется новая гипотеза о роли инфламэйджинга (англ. inflamm-aging) в осложненном патогенезе нейродегенеративных заболеваний, в том числе в патогенезе БА [17].

Важным достижением последних лет стали данные о том, что новый класс некодирующих РНК (нкРНК), включая кольцевые РНК, играют жизненно важную роль в развитии болезни Альцгеймера (рис. 3) [175, 197].

Так, в эксперименте на мышах показано, что накопление кольцевых РНК в коре головного мозга и гиппокампе пожилых мышей, по-видимому, способствует возрастному снижению нервной функции, что потенциально приводит к восприимчивости животных к возрастным нейродегенеративным заболеваниям [96]. В дальнейших экспериментах на мышинной модели БА было показано, что лечение БА сапонинами Panax notoginseng привело к изменению экспрессии нескольких кольцевых РНК, которые, как было постулировано исследователями, модулируют патологию БА [106]. Кроме того, при подробном анализе кольцевых РНК из гиппокампа крыс на модели БА была продемонстрирована дисрегуляция сотен кольцевых РНК [225].

В экспериментах D. Mo и соавт. [171] выявлено 17 кольцевых РНК, которые были получены из кодирующей области гена белка-предшественника Аβ. Авторы показали, что одна из этих выявленных кольцевых РНК содержит открытую рамку считывания (англ. Open Reading Frame) и обладает потенциалом трансляции с образованием пептида, связанного с амилоидным белком, а также что кольцевая РНК, связанная с Аβ, способствует повышению уровня Аβ и Аβ-бляшек. В дополнение к вышеупомянутому факту исследователи выяснили, что кольцевая РНК Аβ регулирует количество гликогенсинтазы киназы-3β (GSK-3β). Было показано, что GSK-3β фосфорилировала тау-белок и способствовала его агрегации в нейрофибриллярные клубки. Таким образом, понятно, что кольцевая РНК Аβ играет жизненно важную роль в патогенезе БА, регулируя и фосфорилирование GSK-3β, и экспрессию тау-белка [171].

Было показано, что кольцевая РНК CDR1as (ciRS-7), которая широко распространена в мозге человека, блокируется в тканях мозга пациентов с БА [145]. При этом CDR1as имеет >70 сайтов связывания для микроРНК miR-7 и, таким образом, действует как miR-7-«губка» [100, 185]. Убиквитин-белковая лигаза А (UBE2A), которая катализирует протеолитическое очищение от токсичных амилоидных пептидов в тканях мозга при БА, является надежной мишенью miR-7 [249]. Выявлено, что спорадическая БА связана с неправильно регулируемой системой CDR1as/miR-7/UBE2A [249]. Кроме того, показано, что повышение

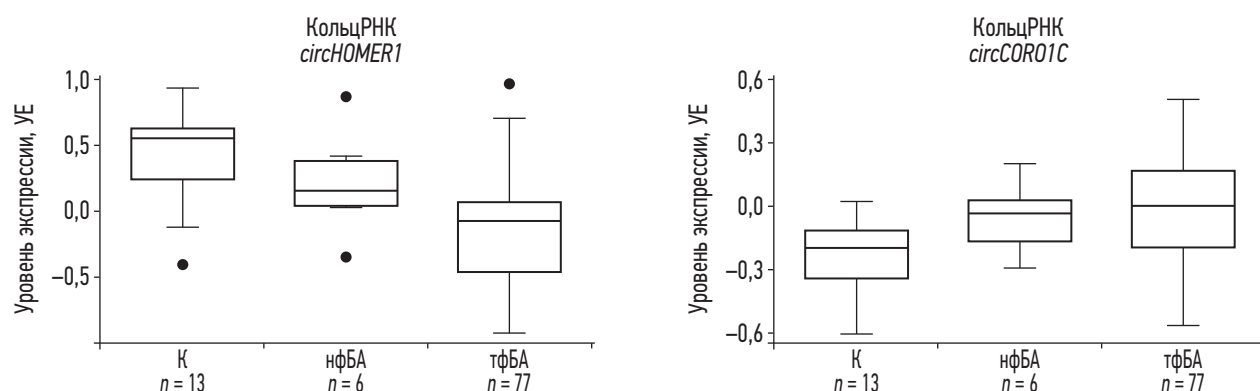


Рис. 3. Связь изменений экспрессии кортикальной кольцевой РНК с клинической формой болезни Альцгеймера (цит. по: [77]). К — контроль; нфБА — начальная форма болезни Альцгеймера; тфБА — тяжелая форма болезни Альцгеймера

экспрессии кольцо РНК CDR1as предотвращает трансляцию NF-κB. Это приводит к нарушению регуляции экспрессии убиквитинкарбоксигидролазы L1 (UCHL1), так как фактор NF-κB является одной из мишеней miR-7 [210, 247]. Ранее установлено, что UCHL1 контролирует процессинг APP (англ. amyloid precursor protein) и деградацию β-сайта APP-расщепляющего фермента (BACE1) [243]. Таким образом, CDR1as-зависимое ингибирование трансляции NF-κB подавляет экспрессию UCHL1 и тем самым способствует деградации APP и BACE1 [210]. Интересно, что при активации фактором некроза опухоли-α (TNF-α) активности NF-κB происходит отрицательная регуляция транскрипции гена *UCHL1* за счет связывания с его гомологичными последовательностями внутри промотора. Таким образом, сверхэкспрессия кольца РНК CDR1as повышает активность промотора UCHL1, что приводит к увеличению количества мРНК и белка UCHL1 [210]. С другой стороны, такой эффект не наблюдался, если фактор NF-κB ингибировали фактором BAY117082, специфическим ингибитором NF-κB. Кроме того, ранее эти исследователи установили, что сверхэкспрессия кольца РНК CDR1as приводила к снижению количества белка p65 и фактора NF-κB без изменения уровня мРНК [210]. В целом данные этих работ позволяют предположить, что кольцо РНК эпигенетически контролирует экспрессию генов, которые в совокупности приводят к развитию БА.

Болезнь Паркинсона

В 1817 г. английский врач Джеймс Паркинсон [184] впервые описал неврологическое заболевание, которому дал название «дрожательный паралич», а также провел анализ и выявил общие закономерности этого заболевания: тремор, скованность мышц и неспособность удерживать равновесие. Дальнейший прогресс в изучении болезни Паркинсона наступил в начале XX в. Одним из ученых, который в значительной степени разгадал тайны БП, стал русский невропатолог К.Н. Третьяков, занимавший в 1916–1923 гг. должность заведующего лабораторией мозга имени Шарко кафедры нервных болезней Парижского университета. Он предложил «нигральную теорию» патогенеза БП, согласно которой возникновение заболевания связано с утратой черной субстанции головного мозга [19].

В настоящее время БП — довольно распространенное нейродегенеративное заболевание. По данным ВОЗ, ежегодно более 4 млн человек страдают БП, причем число больных в возрасте старше 50 лет составляло в 2019 г. 4,1–4,6 млн [35] и по прогнозу к 2030 г. их количество достигнет примерно 10 млн [220]. По эпидемиологическим данным, общая численность больных БП по России прогнозируется на уровне 210 тыс. человек [19, 25]. В настоящее время, по данным ВОЗ, на 1000 человек приходится 2–3 случая БП, причем наиболее часто это заболевание встречается в старших возрастных группах [42].

Согласно современным представлениям ведущая роль в развитии нейродегенеративных нарушений при БП отводится пресинаптическому белку альфа-синуклеину (англ. α-syn) [35]. При обычных условиях альфа-синуклеин представлен в клетке в виде тетрамера [38, 234], участвующего в процессах везикулярного транспорта и регуляции дофаминергических процессов. Этот белок содержится в больших количествах в различных тканях ЦНС и составляет около 1 % всей массы мозга, однако точные его физиологические функции пока остаются невыясненными [159]. Установлено, что в нормальных клетках альфа-синуклеин может выполнять функцию белка-шаперона [119, 176, 229], регулируя процесс взаимодействий белок — белок и белок — липид. Этот феномен в значительной степени подтверждается работами F.N. Emamzadeh, который в своих исследованиях показал зависимость аффинитета связи альфа-синуклеина с липопротеидами мембран от соотношения липопротеиды/белок [80]. В этом же исследовании на основе собственных наблюдений и результатов работ других авторов F.N. Emamzadeh систематизировал уже установленные функции и механизм действия альфа-синуклеина (табл. 1). Однако до сих пор остаются неясными точные причины повышения агрегации альфа-синуклеина [199]. Имеющиеся на настоящий момент теории о генетической предрасположенности к данному процессу объясняют лишь семейные формы БП и мало применимы к процессам патогенеза спорадических форм [73].

Тем не менее к настоящему времени накоплено немало данных [21, 153], рассматривающих механизмы развития БП как совокупность генетических, иммунных, метаболических и экологических факторов, приводящих в конечном итоге к развитию доклинической формы БП, дальнейшему ее прогрессированию и появлению клинической симптоматики (рис. 4).

Важно отметить, что альфа-синуклеин, помимо классического токсического действия, которое он оказывает на нервные клетки, обладает еще и влиянием на метаболизм дофамина [80, 119, 224], а также на метаболизм гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), участвуя в регуляции процессов ее высвобождения из синаптических везикул. По данным последних исследований, непосредственно ГАМК является регулятором процессов высвобождения альфа-синуклеина из синаптических везикул, в которых ГАМК связана своим С-концевым фрагментом с их липидной мембраной [221]. Активация K^+ АТФ-зависимых каналов (K_{ATP}), расположенных на мембране ГАМК-ергических нейронов, вызывает гиперполяризацию мембраны и снижение выброса ГАМК. Локально более низкие уровни ГАМК уменьшают активацию рецепторов ГАМК на соседних глутаматергических нервных окончаниях. В результате ингибирования окружающих каналов поступление Ca^{2+} прекращается, а повышение содержания внутриклеточного Ca^{2+} вызывает выброс альфа-синуклеина. Закрывание каналов K_{ATP} приводит к деполяризации

Таблица 1. Молекулярные механизмы действия альфа-синуклеина при болезни Паркинсона

Функция	Мишень	Механизм действия	Результат действия	Источник
Угнетение апоптоза	Протеин киназа С	Деактивация фактора NF-κB	Нейропротекция	[114, 130]
Регулирование уровня глюкозы	G-белок-связанный рецептор	Увеличение поглощения глюкозы тканями	Замедление развития сахарного диабета 2-го типа	[194, 208]
	Каналы (K _{ATP}) β-клеток поджелудочной железы	Понижение секреции инсулина	Повышение восприимчивости к диабету	[90, 195, 207]
Модуляция активности кальмодулина	Кальмодулин	Превращение кальмодулина из ингибитора в активатор	Модуляция G-протеинсвязывающего рецептора киназы	[156, 182, 238]
Шаперонная активность	Пресинаптическая мембрана SNARE	Поддержание структуры SNARE во время сборки	Образование SNARE-комплекса	[47, 48, 61]
	Белки теплового шока	Участие в формировании правильной конформации белков	Эффективный выброс нейротрансмиттеров	
Поддержание уровня ненасыщенных жирных кислот	Цитохром С оксидаза	Модуляция синтеза липидов	Синтез в мозге жизненно важных жирных кислот	[198]
Антиоксидант	Ацетил-КоА синтетаза	Профилактика активации каспаз	Нейропротекция	[129]
	c-Jun-терминальная киназа	Ингибирование пути c-Jun-терминальной киназы	Нейропротекция	[254]
Дифференцировка нейронов	Белок Rab3a	Активация пути ERC/MARK	Интенсификация транскрипции генов	[58, 175]
Регулирование синтеза дофамина	Протеин фосфатаза 2A	Ингибирование тирозин-гидролазы	Регулирование уровня дофамина	[181, 237]



Рис. 4. Схема путей развития болезни Паркинсона (цит. по: [21])

мембраны и увеличению высвобождения ГАМК. Повышенные уровни ГАМК вызывают повышенную активацию ГАМК-рецепторов в глутаматергических терминалах, ингибируя поступление Ca^{2+} в окружающие каналы синапсов, и, таким образом, уменьшают высвобождение альфа-синуклеина [80] (рис. 5).

Вследствие гибели в черной субстанции дофаминергических нейронов, которые контролируют двигательную функцию, пациенты с БП испытывают тремор, брадикинезию, ригидность конечностей и проблемы с равновесием. Как известно, наличие телец Леви, содержащих агрегаты белка альфа-синуклеина, является важным признаком БП, который отличает ее от деменции с тельцами Леви. К настоящему времени установлено, что многие некодирующие РНК, включая микроРНК, lncRNAs и кольцРНК, играют свою особую роль в прогрессировании БП [110, 123, 250]. Так, в отдельных работах представлены данные, что альфа-синуклеин — это основная мишень для микроРНК miR-7 [115, 118].

Несомненный интерес представляет также факт, что кольцРНК CDR1as преимущественно экспрессируется в активированных нейронах, где она регулирует стабильность и/или транспорт микроРНК miR-7, поэтому потеря

активности кольцРНК CDR1as приводит к дисрегуляции miR-7, что в свою очередь понижает сенсомоторное возбуждение при болезни Паркинсона [185].

В интересных экспериментах на моделях БП Q. Liu и соавт. [143] показали, что кольцРНК, полученная из гена пантотенаткиназы (англ. *circ-Pank1*) при БП высоко экспрессируется в клетках черной субстанции мышей, получавших rotenon, а также в клетках MN9D дофаминергических нейронов. Авторы также обнаружили, что *circ-Pank1* может адсорбировать микроРНК miR-7a-5p и, таким образом, усиливать экспрессию альфа-синуклеина, молекулярного признака БП. При этом сверхэкспрессия *circ-Pank1* при БП усиливала двигательную дисфункцию через сигнальный путь miR-7a-5p/ α -syn [143] (рис. 6).

Другая кольцРНК, *circZip-2* (названа по транскрипту гена *Zip-2*), как оказалось, тоже может косвенно регулировать уровни альфа-синуклеина. Известно, что Zip-2 является членом семейства транскрипционных факторов bZIP, которые опосредуют иммунные ответы. Первоначально в эксперименте повышенная экспрессия *CircZip-2* была обнаружена у *Caenorhabditis elegans* дикого типа и в клетках трансгенного штамма NL5901,

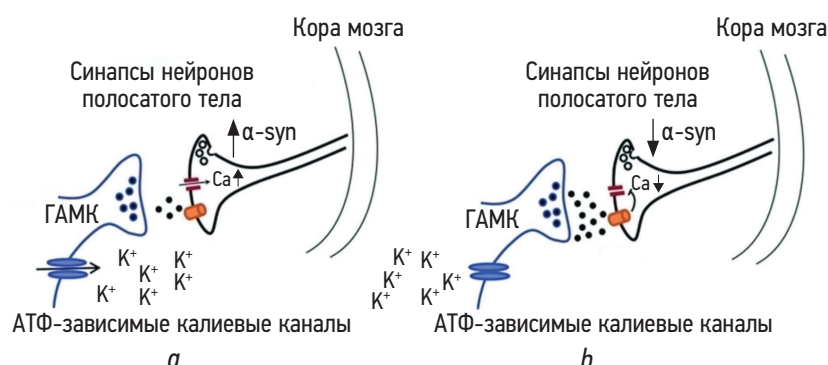


Рис. 5. Уровень ионов Ca^{2+} и K^{+} регулирует секрецию альфа-синуклеина ГАМКергических нейронов в полосатом теле головного мозга (цит. по: [81]); *a* — каналы открыты, *b* — каналы закрыты

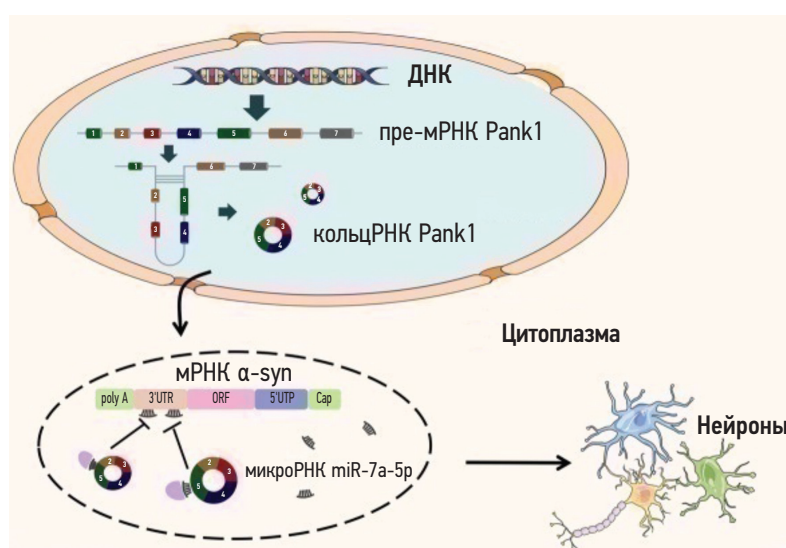


Рис. 6. Схема участия кольцевой РНК *circ-Pank1* в регуляции пути микроРНК-7a-5p/ α -syn (цит. с изменениями по: [143])

экспрессирующего α -синуклеин человека. Исследователи установили, что экспрессия кольцРНК *circZip-2* снижается при БП. Было также показано при моделировании БП на *C. elegans*, что подавление экспрессии кольцРНК *Zip-2* с помощью интерферирующей РНК, вызывало снижение агрегации α -синуклеина и генерацию активных форм кислорода. По мнению авторов этих экспериментов, полученные данные указывают на возможность конкуренции между кольцРНК и ее родительским геном за экспрессию [124].

Будет ли создана в ближайшее время новая терапия БП? Возможно да, если учесть, что в последние годы усилились поиски новых лекарственных средств [169]. Предложены новые пути использования метода репрограммирования астроцитов для лечения БП у реальных пациентов [188]. Оценивая результаты этих поисков, можно понять, как определить новые направления терапии БП [244]. По крайней мере репрограммирование астроцитов как терапевтическая стратегия, по мнению авторов указанных работ, в будущем может быть применима и для лечения других нейродегенеративных заболеваний. Однако необходимо четко установить в дальнейших экспериментах, сохраняют ли перепрограммированные клетки свою функциональную лечебную активность в течение длительных промежутков времени.

Лобно-височная деменция

Лобно-височная деменция (ЛВД, англ. frontotemporal dementia) — одно из основных по распространенности (после БА) нейродегенеративное заболевание, проявляющееся прогрессирующими поведенческими и личностными нарушениями с постепенной утратой эмпатии и способности к продуктивному контакту, в основе которого лежит дегенерация лобных и передних отделов височных долей, характеризующаяся прогрессирующей потерей нейронов [4, 104]. На долю ЛВД приходится 5–10 % случаев слабоумия с ранним началом [212]. Признаки и симптомы обычно проявляются в позднем возрастном периоде, преимущественно от 45 до 65 лет, практически одинаково затрагивая мужчин и женщин. ЛВД является одним из клинических фенотипов лобно-височных дегенераций наряду с основными формами первичной прогрессирующей афазии (аграмматической и семантической). Отсюда часто используемое в последнее время деление лобно-височной дегенерации на поведенческую форму (собственно ЛВД) и речевые формы. Основными проявлениями ЛВД служат расторможенность, компульсивное или стереотипное поведение, апатия, изменения пищевого поведения, дисрегуляторный когнитивный синдром, утрата эмпатии и эмоциональная тупость.

Отправной точкой в истории изучения ЛВД считается 1892 г., когда чешский врач-невролог Арнольд Пик описал пациента с постепенно развивающимися речевыми и поведенческими нарушениями, которые не соответствовали ни одной из ранее описанных нозологических

форм психических заболеваний. А. Пик назвал описанное им состояние «прогрессирующей афазией с постепенным изменением поведения и личности» и связал ее с фокальной атрофией мозга [101, 186]. В 1911 г. немецкий психиатр А. Альцгеймер подвел патоморфологическую основу под аналогичными клиническими случаями, выявив при гистологическом исследовании аргирофильные цитоплазматические интранейрональные включения, позднее названные **тельцами Пика**. Описанный клинический симптомокомплекс с прогрессирующими речевыми и поведенческими нарушениями, вызванный фокальным нейродегенеративным процессом, по предложению ученого А. Ганса называли болезнью Пика. Однако со временем стало ясно, что выявленные ранее А. Альцгеймером гистопатологические изменения лежат в основе лишь ограниченного числа случаев болезни Пика, поэтому в настоящее время этот термин используется лишь для патоморфологически верифицированного диагноза [37, 186, 227].

Лобно-височная деменция включает в себя кластер различных неврологических синдромов и особенностей, но большинство пациентов демонстрируют изменения поведения и личности с когнитивными и исполнительными нарушениями, за исключением языковых подтипов, характеризующихся выраженными языковыми нарушениями. На невропатологическом уровне ЛВД представлена лобно-височной дегенерацией долей и классифицируется по белковым включениям: FTLD-Tau, FTLD-TDP43 и FTLD-FUS [85]. Известно, что ЛВД — высоконаследуемая патология семейной ЛВД, возникающая главным образом из-за мутаций в генах тау-белка, входящего в состав микротрубочек и програнулина, а также образования повтора гексануклеотида GGGGCC на хромосоме 9 в первом интроне открытой рамки считывания *C9ORF72* [191]. Хотя данных по этой теме пока немного, стоит иметь в виду, что локус гена MAPT (англ. microtubule-associated protein tau) генерирует кольцРНК и, как упоминалось выше, существует несколько ретинол-связывающих белков (РСБ), включая белок FUS (англ. fused in sarcoma), который участвует в образовании кольцРНК [83]. Известно, что FUS участвует в регуляции сплайсинга, поэтому мутации этого белка могут быть причинно связаны с патогенезом ЛВД [67, 205]. В частности, исследованиями группы L. Errichelli и соавт. [83] показано, что FUS регулирует и контролирует экспрессию кольцРНК путем активации или подавления сплайсинга. Эта новаторская работа продемонстрировала, что FUS непосредственно участвует в регуляции сплайсинга этого нового класса нкРНК и открывает путь к прояснению роли кольцРНК в патогенезе нейродегенеративных заболеваний ЛВД и бокового амиотрофического склероза (БАС), в которых ведущую роль играют РНК-связывающие белки FUS.

Представление о том, что кольцРНК могут играть весьма существенную роль в патогенезе ЛВД, было впервые показано в исследованиях L. Cervera-Carles и соавт. [53]

на образцах мозга. По результатам исследования выявлено, что количества кольцРНК *circHOMER1* и *circKCNN2* были значительно уменьшены в группах больных ЛВД-Тау и ЛВД-TDP43. Эти данные уже упоминал в своей предыдущей работе L. Cervera-Carles, который обнаружил низкоуровневую регуляцию экспрессии тех же самых кольцРНК у пациентов в группах ЛВД-Тау и ЛВД-TDP43 по сравнению с контрольной группой [53]. Результаты этих работ указывают на тот же специфический вид кольцРНК, которая, впрочем, могла участвовать в развитии и других форм нейродегенеративных заболеваний.

Мы уже отмечали, что увеличение количества нуклеотидных повторов GGGGCC в интроне 1 гена *C9ORF72* является наиболее распространенной генетической причиной ЛВД. Патогенность HRE обусловлена образованием гранул ядерной РНК, генерируемых из содержащих повторы сплайсированных интронов и несплайсированных пре-мРНК, с вероятным нарушением процессинга РНК и нетрадиционной трансляцией повторов GGGGCC в агрегирующие и нерастворимые токсичные белки, имеющих дипептидные повторы [88, 97, 172]. S. Wang и соавт. [223] продемонстрировали, что сплайсированные интроны стабилизируются в кольцевой форме и экспортируются из ядра в цитоплазму, где продуцируют токсичные белки в результате трансляции дипептидных повторов. Эта их ключевая находка, несомненно, открывает новую дорогу для изучения последствий участия кольцРНК в патогенезе ЛВД. По сути, они объяснили, каким образом G-богатые дипептидные повторы ответственны за стабилизацию РНК в кольцевой форме именно благодаря вышеупомянутому феномену процесса лассо, который характерен для биогенеза интронных кольцРНК [246].

Боковой амиотрофический склероз

Боковой амиотрофический склероз (БАС, англ. *amyotrophic lateral sclerosis* — ALS) — это прогрессирующее заболевание, характеризующееся гибелью (дегенерацией) моторных нейронов, что приводит к нарушению функционирования мышц, в том числе дыхательных, вплоть до параличей и атрофии мышц. БАС является представителем группы болезней двигательного нейрона, то есть

болезней мотонейронов. Кроме БАС в эту группу также входят первичный латеральный склероз, прогрессирующая мышечная атрофия и прогрессирующий бульбарный паралич.

Выявлены две причины БАС: спорадическая причина (то есть случайность) — 90–95 %, и генетически наследуемая мутация — 5–10 % [94].

Чтобы понять суть заболевания, необходимо коснуться строения и функций головного и спинного мозга. В структуре спинного мозга на всем его протяжении и частично в стволе головного мозга существуют клетки, посылающие нервный импульс прямо к мышечным волокнам. Они называются нижними мотонейронами, так как своими импульсами приводят мышцы в движение. Группируясь в передней части поперечного среза спинного мозга, нижние мотонейроны образуют так называемый передний рог (рис. 7).

При этом спинной мозг выполняет функцию соединяющего нервного «кабеля» между головным мозгом и частями тела. В норме спинной мозг подчиняется головному мозгу. Это означает, что если импульс от головного мозга укажет мышце поднять руку, а импульс спинного мозга укажет опустить, то рука поднимется.

Обобщая, можно сказать, что БАС развивается в результате комбинированного воздействия генов, факторов окружающей среды и образа жизни. Эта модель (ген — время — среда) предполагает, что развитие БАС — это многоэтапный процесс, в котором генетические дефекты являются лишь одним из нескольких этапов, которые, действуя совместно, приводят к БАС.

БАС был впервые описан французским врачом Жаном-Мартеном Шарко в 1869 г., поэтому получил название болезни Шарко. В литературе также встречаются следующие синонимы БАС: болезнь моторных нейронов, мотонейронная болезнь, болезнь Лу Герига (по имени бейсболиста, умершего от БАС в 1938 г. [цит. по: [196]]). Кроме того, многие врачи называют БАС болезнью Стивена Хокинга, как известно, прожившего с БАС более 50 лет.

В России, по приблизительным оценкам, проживает около 10–12 тыс. больных БАС, который встречается у мужчин чаще, чем у женщин (примерно в 1,5 раза)

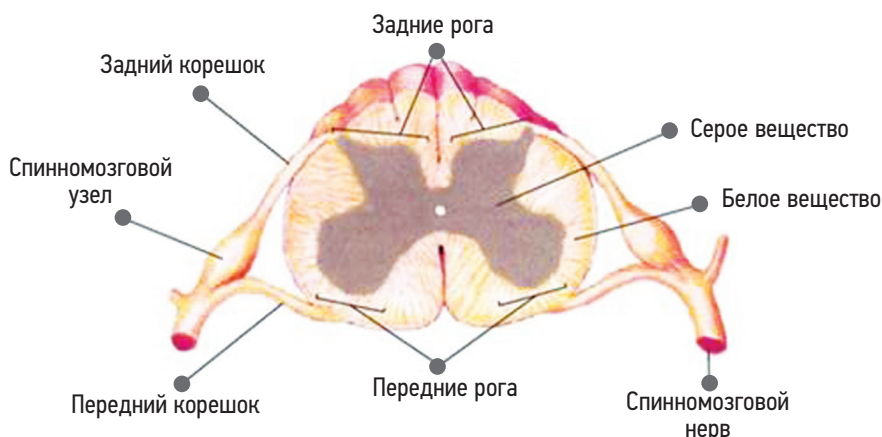


Рис. 7. Схема структурных нарушений в головном мозге, связанных с боковым амиотрофическим склерозом

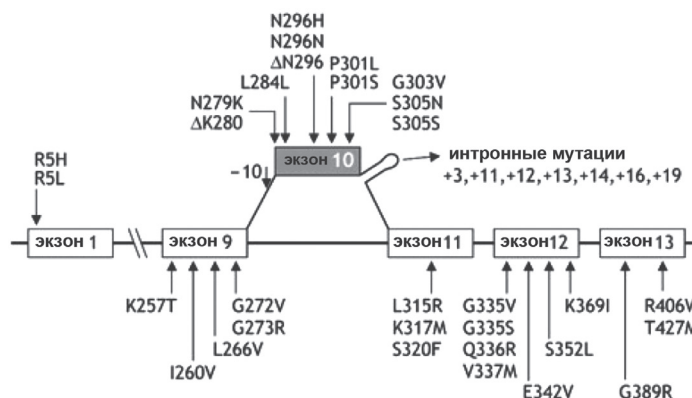


Рис. 8. Структура хромосомных мутаций тау-белка человека при боковом амиотрофическом склерозе

в возрастном диапазоне от 20 до 80 лет [22]. Скорость прогрессирования БАС при этом прямо пропорциональна возрасту. Наличие генетической мутации (5–10 % заболевших) (рис. 8), как установлено, увеличивает скорость развития тяжелых симптомов болезни [29].

К настоящему времени конкретная причина БАС у большинства пациентов неизвестна, тем не менее мутации в генах пептидов FUS опухолей в семейном анамнезе БАС были продемонстрированы в ряде исследований [126, 219]. Нормальные пептиды семейства FUS представляют собой ДНК- и РНК-связывающие белки, локализованные в ядре, где они участвуют в различных процессах, включая репарацию ДНК, транскрипцию, сплайсинг, трансляцию [126]. Кроме того, установлено, что мутантные FUS образуют токсичные рибонуклеопротеиновые тела включения и накапливаются в цитоплазме [207, 236]. Показано также, что отдельные FUS регулируют биогенез кольцРНК в моторных нейронах путем связывания с экзон-интронными участками. В эксперименте показано, что когда уровень FUS истощался с помощью микроРНК в нейробластах, полученных из нервного гребня (N2A), или в моторных нейронах, полученных от мышей с нокаутом FUS, экспрессия многих кольцРНК в мозге снижалась [83, 219].

В других работах было показано, что белок 43, относящийся к семейству ядерных РНК- и ДНК-связывающих

белков (TDP-43), регулирует транскрипцию и РНК-сплайсинг. При этом, если этот белок локализуется в цитоплазме, то он включает в себя токсины, которые, как известно, являются причиной спорадического БАС [127, 149]. Действие токсичных включений TDP-43 может быть заблокировано при помощи ингибитора DBR1, фермента, ответственного за линеализацию интронных колец во время обратного сплайсинга [31]. Поэтому блокирование DBR1 облегчает накопление интронных колецРНК и секвестрацию TDP-43. Хотя точного доказательства нет, играют ли эти кольцРНК какую-либо роль в регулировании развития БАС из-за выщепления/мутации или торможения DBR1, тем не менее эти исследования демонстрируют возможности кольцРНК играть свою специфическую роль в БАС [192].

Кольцевые РНК и болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона (БГ; англ. Huntington disease) — классическое генетическое аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание человека, вызванное доминантно наследуемой мутацией повтора цитозин-аденин-гуанин (ЦАГ, англ. cytosine-adenine-guanine) в гене гентингтина, расположенного на хромосоме 4 [41] (рис. 9).

БГ распространена повсеместно, но неравномерно. В популяциях западных стран численность БГ составляет

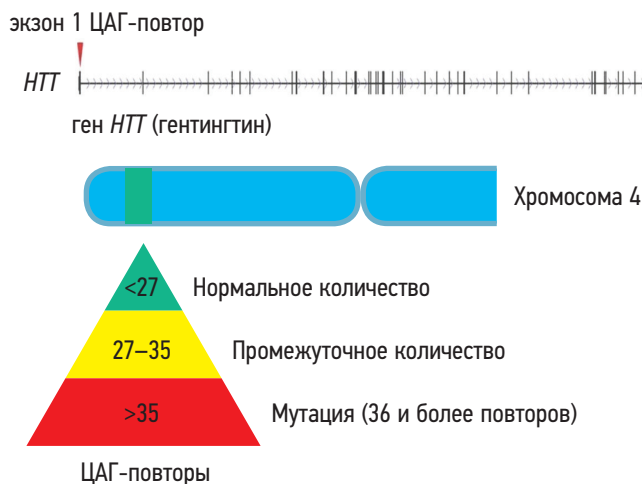


Рис. 9. Схема расположения гена *HTT* на хромосоме 4 человека (цит. по: [40])

10,6–13,7 человек на 100 000, в то время как на Среднем Востоке 3–4 на 100 000, а в некоторых странах Африки и Азии она встречается с частотой 1 на 1 000 000 [45, 103]. Болезнь Гентингтона — это заболевание, передающееся в семьях от поколения к поколению и проявляющееся в среднем возрасте. Оно характеризуется непроизвольными хореическими движениями, поведенческими и психическими нарушениями, включая деменцию [11]. Исторически пациент с признаками БГ впервые был описан американским врачом-исследователем Уотерсом в 1842 г. [226]. Однако только после описания американским врачом Дж. Гентингтоном в 1872 г. серии случаев наследственной передачи заболевания в семьях, живших в Нью-Йорке, это заболевание стали называть «хореей Гентингтона» [11, 189]. Название болезни оставалось неизменным вплоть до 1980 г., когда было изменено на «болезнь Гентингтона». В 1993 г. был обнаружен ген, отвечающий за наличие болезни Гентингтона [147]. Позже описан случай распространения БГ в Венесуэле, после того как среди населения в районе озера Маракайбо была зарегистрирована необычайно высокая частота этого заболевания — до 700 человек на 100 000. Исследователи высказали предположение, что ген был привнесен в изолированную популяцию испанскими торговцами в 1860–1870-х гг., а в результате частых родственных браков число гомозигот среди больных составило 30 % [11].

В 2021 г. появилась первая работа, где исследователи описывают связь развития БГ с функционированием кольцРНК. На клеточном уровне E. Marfil-Marín и соавт. [154] проанализировали мутантный гентингтин, экспрессируемый мутантными клетками и клетками дикого типа, и показали, что мутантный тринуклеотидный повтор ЦАГ гена гентингтина приводит к дисфункции нейронов и их гибели через ряд механизмов, включая нарушение протеостаза, транскрипции и функции митохондрий, а также прямую токсичность мутантного белка. При этом исследователи идентифицировали 23 кольцРНК, дифференциально экспрессируемые, включая 19 с пониженной и 4 с повышенной регуляцией. Исследователи также наблюдали ранние макроскопические изменения в клетках полосатого тела с вовлечением коры головного мозга, усиливающиеся по мере прогрессирования заболевания. Авторы этой работы делают вывод, что понимание сети регуляции кольцРНК/микроРНК/мРНК, вовлеченной в молекулярные механизмы, которые управляют развитием БГ, может привести к выявлению новых биомаркеров и потенциальных терапевтических мишеней [154].

В это же время были достигнуты значительные успехи в понимании как клеточной патологии, так и макроскопических структурных изменений мозга, которые происходят по мере прогрессирования этого психического заболевания [122]. Так, за последнее десятилетие произошел значительный рост обнаруженных потенциальных терапевтических мишеней и клинических испытаний

новейших препаратов для лечения БГ [227]. Возможно, наиболее перспективными из них являются новые методы лечения, направленные на снижение уровня мутантного гентингтина. Разработанная в последнем десятилетии антисмысловая олигонуклеотидная терапия — один из таких методов; в настоящее время проводятся клинические испытания подобных препаратов. Эти новации могут приблизить нас еще на один шаг к эффективности лечебной терапии и потенциальной профилактике этого разрушительного заболевания.

Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС, англ. multiple sclerosis) — хроническое прогрессирующее демиелинизирующее с потерей олигодендроцитов заболевание ЦНС с многоочаговой неврологической симптоматикой, которое впервые описал в 1835 г. французский патологоанатом Ж. Крювелье как «пятнистый» или «островковый» склероз (sclerosis en plaque) [20]. Традиционно РС считается патологией белого вещества, однако очаги демиелинизации встречаются во всех отделах ЦНС, включая серое вещество коры и подкорковых ядер (рис. 10).

В настоящее время это одно из наиболее распространенных хронических аутоиммунных заболеваний ЦНС, поражающее людей практически всех возрастов во многих странах мира, однако отдающее «предпочтение» молодым европеоидным женщинам, проживающим в северных широтах [3, 78].

Из-за гетерогенной природы протекания этого заболевания лечение и прогноз РС довольно сложны. Было высказано предположение, что различные нкРНК, включая микроРНК и lncRNAs, играют свою особую роль в регуляции экспрессии генов и исходов при РС [51, 74]. В исследованиях L. Iparraguirre и соавт. [111] было показано, что более 400 кольцРНК дифференцированно экспрессируются в лейкоцитах пациентов с РС, причем большинство из этих РНК регулируется обратной связью. При этом взаимодействие между различными нкРНК может быть значительным в регуляции событий бэксплайсинга у пациентов с РС. Например, в работе G. Cardamone и соавт. [51] отмечается, что длинные нкРНК, экспрессия которых была повышена у пациентов с РС, могут модулировать экспрессию регуляторных генов сплайсинга, тем самым влияя на процессы сплайсинга и бэксплайсинга. В частности, установлено, что длинная нкРНК, обозначенная исследователями как MALAT1, активно модулирует бэксплайсинг и соответственно экспрессию 49 кольцРНК, тем самым подтверждая гетерогенность и многогранность молекулярных механизмов патогенеза РС [51].

Известные китайские ученые M. Chen и соавт. [57] проанализировали значительное количество работ по механизмам неврологических заболеваний и утверждают, что длинные нкРНК и кольцРНК представляют две группы нкРНК, которые могут функционировать как

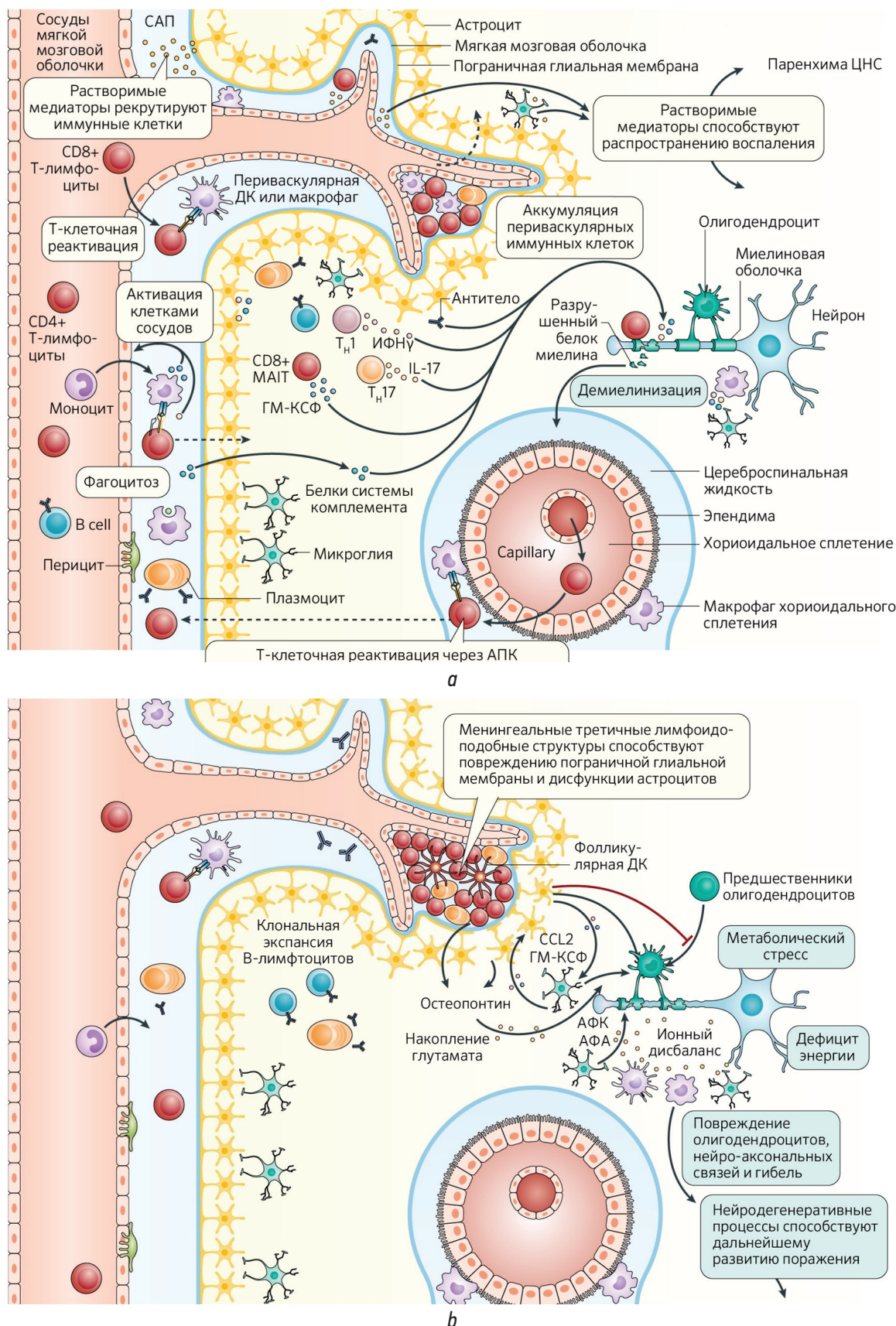


Рис. 10. Нарушение регуляции иммунной системы в патогенезе рассеянного склероза: *а* — на ранней стадии заболевания; *б* — на поздней стадии заболевания. АПК — антигенпрезентирующая клетка; ДК — дендритная клетка; САП — сосудисто-астроцитарный пучок; АФА — активные формы азота; АФК — активные формы кислорода; ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; TH₁ — Т-хелпер 1-го типа; TH₁₇ — Т-хелпер 17-го типа

конкурирующие эндогенные РНК, нарушая ингибирование микроРНК на целевых мессенджерных РНК (мРНК) при неврологических заболеваниях. Резюмируя, авторы отмечают, что длинные нкРНК и кольцоРНК принимают самое активное участие в процессах дисфункции микроглии, дисфункции астроцитов, повреждении нейронов и при воспалении ЦНС. Они также проанализировали данные по регуляторной сети circRNA/miRNA/mRNA при неврологических заболеваниях, опосредованных микроглией и астроцитами [57]. Авторы этой работы, как и другие исследователи [257], делают вывод, что длинные нкРНК и кольцоРНК могут быть не только биомаркерами, но и разнонаправлено регулировать патогенез рассеянного склероза.

Кольцевые РНК и травматические нарушения ЦНС, сопровождаемые деменцией

В настоящее время к индуцированным проявлениям деменции относят острые травматические нарушения ЦНС, включая травму спинного мозга (ТСМ), черепно-мозговую травму (ЧМТ) и инсульт как ведущие причины долгосрочной инвалидности и смерти у людей. Подобные нарушения могут возникать у обоих полов и в разных возрастных группах. Травматические повреждения ЦНС нарушают двигательные, когнитивные и нервно-психические функции у пострадавших лиц. Десятилетия исследований на людях и животных не выявили специфических терапевтических мишеней, которые можно модулировать для предотвращения гибели нейронов и неврологической дисфункции после любого острого повреждения ЦНС. Эти исследования показали, что острые нарушения ЦНС приводят к значительным изменениям профилей и функций нкРНК [112, 160–164, 178, 193, 200, 209].

Недавние экспериментальные исследования продемонстрировали, что ТСМ взрослых крыс значительно изменяет профили экспрессии кольцоРНК в тканях мозга [191, 251]. Анализ спектра интронных кольцоРНК показал, что кольцоРНК разной длины, измененные после ТСМ, могут модулировать пути, связанные с AMP-активированной передачей сигналов протеинкиназы и пероксисомами [214], а также могут участвовать во вторичном повреждении мозга после травмы через ось регуляции кольцоРНК/микроРНК/мРНК [251]. Результаты этих работ показывают, что ЧМТ приводит к изменению профиля кольцоРНК в тканях коры головного мозга и гиппокампе взрослых грызунов, и можно предположить, что уже измененные кольцоРНК могут участвовать в модуляции воспаления, гибели клеток и репарации прямо или косвенно путем взаимодействия кольцоРНК и микроРНК [113, 233].

В экспериментальном исследовании X.D. Zhao и соавт. [248] показано, что в экзосомах, выделенных из мозга мыши после ЧМТ, присутствовал широкий спектр кольцоРНК. Существует вероятность, что измененные кольцоРНК играют свою особую роль в синаптической пластичности [248]. Однако функциональная значимость

отдельных кольцоРНК, измененных после травматических повреждений ЦНС, пока подробно не оценена.

Известно, что неонатальная ишемия-гипоксия (НИГ) — частая проблема, возникающая при прерывании кровоснабжения плода на 36-й неделе беременности или позже. НИГ нередко приводит к ишемической энцефалопатии, состоянию, которое характеризуется длительными моторными, сенсорными и когнитивными нарушениями. В экспериментальном исследовании Y.J. Jiang и соавт. [113] на крысиной модели НИГ было показано, что экспрессия многих кольцоРНК была значительно изменена, а выполненный биоинформационный сетевой анализ взаимодействий кольцоРНК/мРНК позволил предсказать, что такие измененные РНК могут быть вовлечены в повреждение головного мозга, а также в процесс дегенерации нейронов. Индукция перивентрикулярного повреждения белого вещества у крыс, которое является характерной патологией НИГ, также дифференциально индуцировала экспрессию многих кольцоРНК, которые оказывали влияние на такие механизмы, как глутаматергическая синаптическая функция и передача сигналов VEGF [252].

Из баз данных ВОЗ известно, что ишемический инсульт является распространенным неврологическим заболеванием и имеет высокий уровень заболеваемости, смертности и инвалидности, что ложится огромным бременем на семьи пациентов и общество [50]. В настоящее время инсульт — вторая по значимости причина смерти в мире и первая по значимости причина смерти в Китае. Инсульт обычно делят на ишемический и геморрагический, причем ишемический инсульт составляет около 87 % [235]. Многочисленные неврологические повреждения, такие как стресс, гипоксия, воспаление и отек головного мозга, могут быть вызваны ишемией головного мозга и привести к апоптозу нейронов в ишемическом центре головного мозга, синергетически способствуя вторичному повреждению мозга после инсульта [160]. В ряде исследований показано, что инсульт вызывает быстрые изменения профилей экспрессии различных классов некодирующих РНК, включая микроРНК, нкРНК, рРНК и транскрибируемые ультраконсервированные области (Т-UCR) [68–70]. Другие исследования подтверждают, что измененная функция нкРНК приводит к нарушению процесса трансляции и транскрипции и тем самым модулирует постишемический функциональный исход [71, 72, 118, 160, 178]. Недавно исследователи S.L. Mehta и соавт. [163] в эксперименте показали, что транзиторная фокальная ишемия головного мозга у взрослых мышей вызывает значительные изменения в экспрессии многих кольцоРНК в период между 6 и 24 ч после реперфузии. В аналогичном исследовании C. Liu и соавт. [141] продемонстрировано изменение профиля экспрессии многих кольцоРНК в тканях мозга мыши после фокальной ишемии через два дня после реперфузии. В более позднем исследовании также продемонстрировано изменение экспрессии многих кольцоРНК в области ишемического инфаркта крыс через четыре дня после фокальной ишемии головного мозга [76].

Во всех этих исследованиях авторы отмечают, что большинство кольцРНК, измененных после инсульта, кодируются из экзонных областей генов, регулирующих синтез различных белков [76, 141, 163]. Однако пока неясно, связаны ли эти измененные уровни кольцРНК в тканях мозга после инсульта с измененным предпочтением формировать кольцРНК из линейных РНК, и регулирует ли какая-либо из этих кольцРНК трансляцию родительской РНК после инсульта. В настоящее время функциональное значение измененных кольцРНК в постишемической патофизиологии неизвестно. Тем не менее биоинформационный анализ показал, что кольцРНК, измененные после инсульта, могут модулировать передачу сигналов митоген-активированной протеинкиназы, передачу сигналов факторов Rap1 и Hippo, аутофагию и эндоцитоз, которые, как установлено, связаны с выживанием клеток и/или путями их гибели [76, 141, 163]. Действительно, в экспериментальном исследовании F. Wu и соавт. [231] показано, что уровень экспрессии кольцРНК TLK1 (circTLK1) был повышен в тканях мозга и плазме мышей на модели окклюзии средней мозговой артерии (МОСМА), а также в плазме крови пациентов с острым ишемическим инсультом. Показано, что circTLK1 формируется из экзона 2 и 3 гена *TLK1*, а экспрессия линейной мРНК *TLK1* была снижена в тканях ишемизированного мозга. Интересно, что когда circTLK1 была заблокирована, в клетках ишемизированных мышей выявлено снижение апоптоза, облегчение неврологического дефицита, уменьшение объема области инфаркта и продемонстрировано улучшение соматосенсорных функций [231]. Эти эффекты circTLK1 были опосредованы 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*p*-диоксином индуцирующего поли-АДФ-рибозную полимеразу (англ. TIPARP), из семейства поли-АДФ-рибозных полимераз (англ. PARP), которые, как известно, принимают участие в репарации ДНК и гибели клеток. Уровень мРНК TIPARP также был повышен, в то время как количество микроРНК miR-335-3p, которая связывается с 3'-НТО TIPARP, было снижено в тканях мозга при моделировании МОСМА. Нокдаун TIPARP привел к снижению неврологического дефицита, вызвал уменьшение объема области инфаркта, снижение объема области атрофии мозга, привел к сокращению смертности и вызвал улучшение двигательной функции после МОСМА [231]. Кроме того, снижение количества miR-335-3p было результатом действия circTLK1 в качестве губки, что предполагает регуляцию через ось circTLK1/miR-335-3p, вызывающую ухудшение ишемического повреждения при помощи TIPARP [231].

В аналогичном исследовании B. Nan и соавт. [98] также выявлено, что TIPARP может регулироваться кольцРНК circHECTD1, уровень экспрессии которой значительно увеличивался в тканях ишемизированного мозга мышей, а также в плазме пациентов с острым ишемическим инсультом. При этом кольцРНК circHECTD1, действуя в качестве микроРНК-142-«губки», нацелена на TIPARP, что способствует активации астроцитов и аутофагии [98].

В этом исследовании авторы также показали, что нокдаун кольцРНК HECTD1 приводил к потере функции микроРНК-142-«губки» и блокировал TIPARP, в свою очередь это приводило к сокращению аутофагии и сопровождалось улучшением постишемического функционального исхода [98]. Таким образом результаты этих исследований позволяют предположить, что circTLK1 и circHECTD1, по-видимому, регулируют постишемический неврологический исход, нацеливаясь на мишень TIPARP и функционируя в качестве микроРНК-335-3p-«губки» и микроРНК-142-«губки».

Кроме того, в недавнем исследовании H. Wang и соавт. [222] показано, что эктопическая экспрессия микроРНК-29b подавляет апоптоз нейронов при воздействии кондиционированной среды из микроглии, подвергнутой кислородно-глюкозной депривации (КГД) и микроРНК-29b мимической трансфицированной микроглии. Ранее в этой лаборатории было показано, что постинсультная понижающая регуляция микроРНК-29c способствует ишемическому повреждению головного мозга путем дерепрессии его целевой ДНК-метилтрансферазы [180]. Интересно, что микроРНК-29b может ингибировать передачу сигналов по пути JNK2/STAT3 с помощью индукции SOCS-1, очень мощного белкового супрессора семейства цитокиновых сигнальных белков, участвующих в иммунном ответе [222]. При этом передача сигналов по пути JNK2/STAT3 регулирует продукцию IL-1 β в микроглиальных клетках после КГД. При культивировании нейронов гиппокампа в микроглиально-кондиционированной среде, содержащей IL-1 β , наблюдался значительный апоптоз нейронов. Оказалось, что микроРНК-29b является мишенью кольцРНК circPTK2, которая также индуцируется после КГД. Таким образом, сверхэкспрессия circPTK2 подавляла микроРНК-29b и индуцировала апоптоз. И наоборот, молчание circPTK2 сохраняло уровни микроРНК-29b и способствовало экспрессии мРНК и белка SOCS-1. Кроме того, сайленсинг circPTK2 ингибировал активацию JAK2/STAT3 и продукцию IL-1 β и тем самым предотвращал апоптоз нейронов [222].

Было также показано, что понижающая регуляция некоторых кольцРНК после инсульта способствует ишемическому повреждению головного мозга. Например, circDLGAP4 функционирует как эндогенная губка микроРНК-143; в постишемическом мозге мыши уровень circDLGAP4 был понижен, что привело к усилению регуляции микроРНК-143. Аналогичный эффект исследователи наблюдали у пациентов с острым инсультом, в плазме крови которых происходило снижение уровня circDLGAP4 [33]. Повышенные уровни микроРНК-143 способствовали накоплению красителя Evans blue, отрицательно регулируя экспрессию белков плотного соединения, включая клаудин-5, окклюдин и ZO-1 у контрольных мышей, подвергнутых ишемии головного мозга. Напротив, молчание микроРНК-143 или сверхэкспрессия circDlga4 улучшили и это изменение, и целостность цереброваскулярных сосудов

путем сохранения уровней белков плотного соединения у мышей после транзиторной ишемии головного мозга. Кроме того, было показано, что микроРНК-143 нарушает эндотелиально-мезенхимальный переход, ответственный за поддержание целостности ГЭБ [33]. Это исследование показало, что эндотелиальные клетки экспрессируют мезенхимальные клеточные маркеры, такие как Col I, Col III и α -SMA, при понижении регуляции *circDLGAP4* у мышей, подвергнутых транзиторной фокальной ишемии. Сверхэкспрессия *circDLGAP4* или молчание микроРНК-143 сокращали увеличение экспрессии Col I, Col III и α -SMA. Авторы предположили, что сверхэкспрессия *circDLGAP4* защищает ткани мозга после инсульта путем сокращения опосредованного микроРНК-143 эндотелиально-мезенхимального перехода и нарушения проницаемости ГЭБ [33].

КОЛЬЦЕВЫЕ РНК И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦНС БЕЗ ПРИЗНАКОВ ДЕМЕНЦИИ

Множественная системная атрофия

Множественная системная атрофия (МСА) — редкое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся вегетативной дисфункцией, тремором, замедлением движений, ригидностью мышц, нестабильностью осанки (в совокупности известные как паркинсонизм) и атаксией. Это состояние вызвано прогрессирующей дегенерацией нейронов в нескольких частях мозга, включая базальные ганглии, нижнее оливарное ядро и мозжечок. Заболеваемость МСА составляет 1 на 20 000–50 000 случаев, причем МСА паркинсонического типа (англ. MSA-p) преобладает в западном полушарии, а МСА церебеллярного типа (англ. MSA-c) — в восточном полушарии.

Многие люди, страдающие МСА, испытывают дисфункцию вегетативной нервной системы, которая обычно проявляется в виде ортостатической гипотензии, импотенции, потери потоотделения, сухости во рту, задержки и недержания мочи. Паралич голосовых связок является важным, а иногда и начальным клиническим проявлением этого расстройства [7]. Многие симптомы МСА, включая ригидные мышцы, медленное движение и плохой баланс, напоминают симптомы болезни Паркинсона [46, 140, 234]. Отмечают, что биохимическим признаком МСА является патологическое накопление альфа-синуклеина в мозге пациентов с этим заболеванием, которое, как полагают, играет ведущую роль в прогрессировании этого заболевания [187, 234]. В ряде работ отмечается изменение экспрессии микроРНК в мозжечке, сыворотке крови и спинномозговой жидкости, а также генетические изменения в длинных межгенных нкРНК, зарегистрированных в клетках лобной коры пациентов с МСА [125, 155]. В экспериментах на мышинной модели МСА установили, что ранние изменения во взаимодействиях микроРНК/мРНК предшествуют клиническому началу

заболевания [203]. Кроме того, в исследованиях B.J. Chen и соавт. [56] показано, что кольцРНК IQCK, MAP4K3, EFCAB11, DTNA и MCTP1 были сверхэкспрессированы в клетках лобной коры пациентов с МСА, в то время как их линейные транскрипты не были изменены. Эти различия в эффектах предполагают, что при такой специфической патологии экспрессия кольцРНК и их линейных аналогов контролируется независимо друг от друга [197, 198, 215]. По-видимому, существуют горячие точки транскриптов для кольцРНК, из которых продуцируется более одной кольцРНК. В частности было показано, что 21-й ген в транскриптом больных МСА кодирует более 10 кольцРНК [56]. Однако до настоящего времени конкретная роль индивидуальных кольцРНК в патологии МСА еще не определена.

Эпилепсия

В XXI в. эпилепсия (англ. epilepsy) стала довольно распространенным неврологическим заболеванием людей, которое характеризуется как хроническое нервно-психическое заболевание головного мозга с различной этиологией, но единым патогенезом, сопровождающееся повторными эпилептическими пароксизмами, возникающими в результате чрезмерных нейронных разрядов, и характеризуемое разнообразными клиническими и параклиническими проявлениями. Это самостоятельная нозологическая единица, существенно отличающаяся по этиологии и патогенезу от острой церебральной патологии и очаговых (многоочаговых) заболеваний головного мозга, которые протекают с эпилептическими припадками [9]. Установлено, что повторные приступы эпилепсии могут привести к ряду патологических изменений мозга, таких как повреждение нейронов или глиальных клеток. Как известно, астроциты — самый распространенный тип глиальных клеток в головном мозге. Они отвечают за многие ключевые функции в ЦНС, например, могут обеспечивать существенную метаболическую поддержку нейронов и других типов клеток, регулировать синаптическую пластичность, участвовать в составе ГЭБ [27], поддерживать внеклеточный ионный баланс и вносить свой вклад в формирование долговременной памяти [6].

При неврологических расстройствах астроциты терпят значительные морфологические и молекулярно-фенотипические изменения, наиболее характерными из которых являются клеточная гипертрофия и повышенная регуляция промежуточного филаментного белка (англ. glial fibrillary acidic protein — GFAP).

До настоящего времени пока не выяснено, участвуют ли кольцРНК в повреждении нейронов во время эпилепсии. В эксперименте на модели «*status epilepticus*» крыс L. Shao и соавт. [206] скрининговали кольцРНК *circIgf1r* при помощи метода секвенирования *circRNA* Fisher и обнаружили, что экспрессия этой кольцРНК была повышена после моделирования «*status epilepticus*» [206]. При подробном анализе эпилептического статуса

наблюдали поляризацию астроцитов в сторону нейротоксического фенотипа A1, а также потерю нейронов. Путем экспериментального введения кольцРНК *circclgf1r* в боковой желудочек мозга крыс было обнаружено, что ее нокдаун *in vivo* индуцирует поляризацию астроцитов в сторону фенотипа A2, а также уменьшает потерю нейронов (рис. 11).

Результаты экспериментов *in vitro* также подтвердили, что ингибирование экспрессии *circclgf1r* в астроцитах может защитить нейроны путем преобразования реактивных астроцитов из фенотипа A1 в защитный фенотип A2. Кроме того, нокдаун *circclgf1r* в астроцитах может функционально способствовать аутофагии астроцитов и облегчать разрушение 4-AP-индуцированного пути аутофагии. С точки зрения авторов, механизм действия *circclgf1r* основан на том, что *circclgf1r* способствует поляризации астроцитов до фенотипа A1 путем ингибирования аутофагии [206].

Можно отметить исследовательскую работу Z. Zhu и соавт. [254], которые показали, что кольцРНК *circUBQLN1* может блокировать апоптоз и оксидативный стресс в нейронах гиппокампа больных эпилепсией.

В настоящее время значительно увеличилось число исследований, посвященных новым методам диагностики и лечения эпилепсий [36].

Резюмируя результаты исследований кольцРНК *circclgf1r* и *circUBQLN1*, можно предположить, что кольцРНК могут служить потенциальной мишенью как для профилактики, так и для лечения поврежденных нейронов пациентов после эпилепсии.

Кольцевые РНК и расстройства настроения

Депрессивные расстройства (ДР) — это комплекс неврологических заболеваний, характеризующихся угнетенным настроением. Согласно классификации МКБ-10, ДР подразделяют: на основное (ОДР); стойкое; предменструальное дисфорическое расстройство; разрушительное расстройство дисрегуляции настроения; ДР вследствие другого заболевания; ДР, вызванное веществом/лекарством. ОДР — наиболее распространенный тип, характеризующийся плохим настроением, потерей интереса, неспособностью чувствовать удовольствие, плохой концентрацией сознания. Рецидивы угнетенного состояния также распространены, и, что еще хуже, пациент может думать о суициде и пытаться его осуществить. По данным ВОЗ, в мире от ДР страдают около 264 млн человек [54, 89]. По сравнению с мужчинами женщины чаще страдают от тяжелой депрессии. По данным обследования психического здоровья в Китае в период с 2013 по 2015 г. показано, что распространенность этой патологии в течение жизни составляет 3,4 %, в течение 12 мес. — 2,1 %, причем 12-месячная распространенность была выше у женщин, по сравнению с мужчинами (2,5 % против 1,7 %, $p = 0,0061$) [108].

Этиология и патогенез ОДР остаются пока неизвестными. В отдельных работах показано, что черты личности и стресс окружающей среды, а также генетика играют

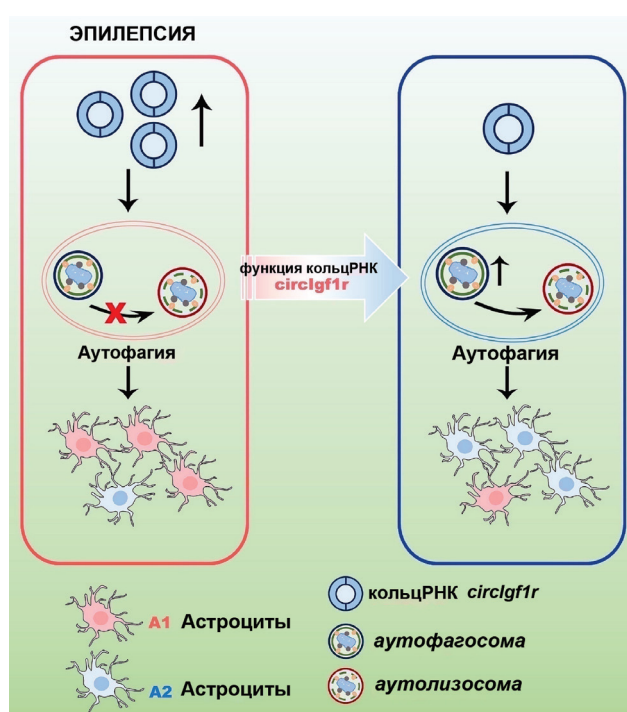


Рис. 11. Схема участия кольцевой РНК *circclgf1r* в трансформации астроцитов из фенотипа A1 в фенотип A2

свою роль в депрессии [93]. Некоторые исследователи считают, что эпигенетическая модификация генов и иммунное воспаление также связаны с развитием ОДР [44, 180]. Последователи нейрогенной теории утверждают, что ОДР связано с дефектами нейрогенеза, а исследования посмертных образцов показали, что размер и плотность нейронов в дорсолатеральной префронтальной коре (англ. dlPFC) и зубчатой извилине пациентов с ОДР были ниже [43, 152, 191]. Однако до настоящего времени не существует объективного метода диагностики ОДР. Диагноз ОДР в основном зависит от субъективного выражения пациента, на которое может влиять способность как пациентов, так и клиницистов интерпретировать конкретные симптомы.

Поскольку кольцРНК стабильны и имеют более длительный период полураспада, чем линейные РНК, а также весьма устойчивы к деградации рибонуклеазой R (RNase R), эти свойства делают их пригодными в качестве биомаркеров различных болезней человека, включая неврологические [230]. Было обнаружено, что кольцРНК оказывают влияние на неврологические системы, врожденный иммунитет, микроРНК и различные сигнальные пути, связанные с целым рядом других заболеваний [165], включая несколько распространенных неврологических заболеваний, таких как БА, БП, РС и шизофрения [92, 160]. Однако отметим, что область исследований функций кольцРНК при депрессии все еще не получила должного внимания, хотя имеется несколько интересных исследований, в которых изучалась связь между симптомами ОДР и уровнем экспрессии кольцРНК [65, 107, 209].

Биполярное расстройство. Биполярное расстройство (БР) как психическая патология представляет собой многофакторное психическое расстройство, характеризующееся возникновением эпизодов серьезного ухудшения настроения, нейропсихических осложнений, нарушений личностных/социальных функций и иммунологических изменений [13]. Средний возраст начала заболевания составляет 30 лет, является одним из основных источников инвалидности в мире, ассоциируется с преждевременной смертью от сопутствующих заболеваний, а также попыток самоубийства [64, 102, 158]. Данные генетических исследований указывают на то, что БР демонстрирует высокую наследуемость, а связанные с этим генетический риск и профили экспрессии генов перекрываются [52]. Показано также, что несколько генетических и экологических параметров модулируют риск развития БР, но большинство генетических признаков связаны и с другими психическими расстройствами (рис. 12).

В настоящее время однозначно показана причинно-следственная связь между некоторыми из этих факторов риска при возникновении БР [146]. Относительно недавно было установлено, что к числу признанных факторов в патофизиологии БР можно отнести и нкРНК. Их транскрипты участвуют в эпигенетической маркировке нескольких генов посредством модуляции конфигурации хроматина и редактирования РНК. При этом связывание с комплементарными последовательностями в геноме может изменять сайты метилирования РНК. Более того, длинные нкРНК (lncRNAs) вовлечены в сложные регуляторные системы, которые контролируют экспрессию генов-мишеней [146]. Так, расшифровка транскриптов в образцах аутопсии медиальной лобной извилины, взятых от пациентов с БР, показала дифференциальную экспрессию 10 транскриптов lncRNA и большое число альтернативных сплайсированных вариантов у таких пациентов [91]. Другие типы нкРНК, включая и кольцРНК, также были изменены в тканях головного мозга или обнаруживались в периферической крови пациентов с БР [87, 132].

Расстройство аутистического спектра (РАС) — это довольно распространенное комплексное психическое расстройство, связанное с нарушением в развитии нервной системы и генетически наследуемое, которое характеризуется выраженным и всесторонним дефицитом социального взаимодействия и общения, а также ограниченными интересами и повторяющимися стереотипными действиями [2, 30]. По данным Всемирной организации по аутизму, в мире насчитывается более 70 млн человек с аутизмом, при этом у мальчиков РАС диагностируется почти в пять раз чаще, чем у девочек [95]. Крупномасштабные геномные исследования последних лет выявили значительное количество геномных вариантов, связанных с этиологией РАС [202], что дает дополнительную ценную биологическую информацию об этом заболевании. Однако вклад генетических факторов в это сложное психическое расстройство весьма неоднороден и изучен еще недостаточно. Тем не менее благодаря высокопроизводительному секвенированию РНК (RNA-seq) образцов посмертного мозга людей с идиопатическим РАС в многочисленных исследованиях выявлены ценные дифференциальные паттерны экспрессии нкРНК, включая мРНК, длинные нкРНК, микроРНК и кольцРНК [60, 92]. Результаты этих исследований существенно расширяют наше понимание основных молекулярных механизмов патофизиологии РАС, однако причинно-следственные связи между генетическими вариантами заболевания и изменениями экспрессии транскрипции кольцРНК при РАС по-прежнему остаются неясными.

Шизофрения

Шизофрения — одно из самых тяжелых хронических рецидивирующих психических заболеваний, при котором развиваются фундаментальные нарушения восприятия, мышления и эмоциональных реакций. Наиболее частыми клиническими признаками шизофрении являются бред, галлюцинации, апатия, нарушение мышления [14, 18, 204]. Описания шизофреноподобных симптомов встречаются в источниках уже в 2000 г. до н. э. Симптомы,

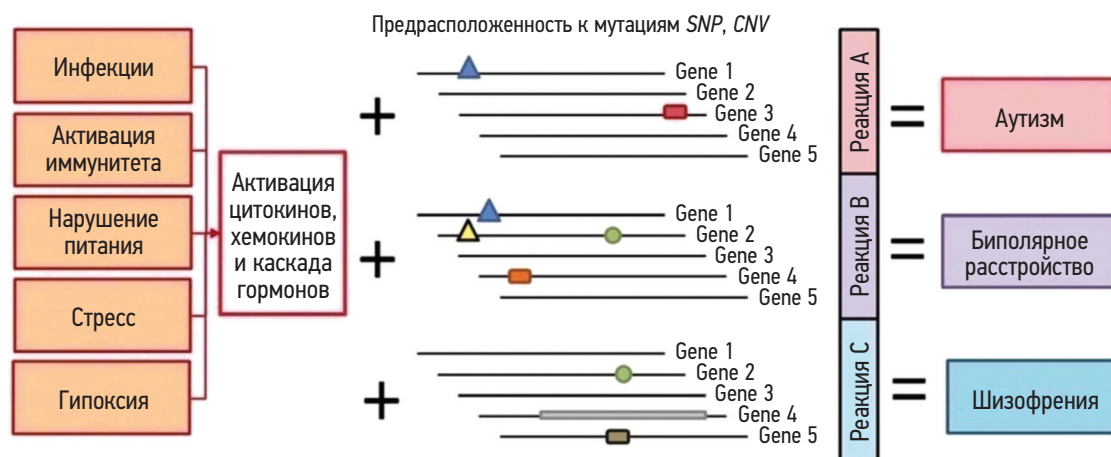


Рис. 12. Схема комплексного действия экологических и генетических факторов на формирование психических расстройств

напоминающие шизофрению, имеются и в арабских медицинских и психологических текстах, датируемых Средними веками [24]. Более подробно симптомы представлены в «Медицинском каноне» Авиценны, который описывает состояние, напоминающее шизофрению, обозначая его термином «джунун муфрит» (тяжелое безумие) и отделяет его от других форм безумия «джунун», таких как мания, бешенство и маниакально-депрессивный психоз (цит. по: [18]). И хотя общая концепция представлений о безумии существовала на протяжении тысячелетий, лишь в 1893 г. шизофрения как заболевание была выделена врачом-психиатром Эмилем Крепелином в качестве самостоятельного душевного расстройства. Впоследствии, в 1908 г., швейцарский психиатр Эуген Блейлер описал шизофрению как самостоятельное заболевание, отличающееся от деменции, и ввел в психиатрию термин «шизофрения». Ученый доказал, что болезнь не обязательно возникает в молодые годы, а может развиться и в зрелом возрасте. Главная особенность шизофрении не слабоумие, а «нарушение единства» психики, в том числе ассоциативного мышления. При этом в качестве диагностических критериев заболевания Блейлер выделял четыре «А»: снижение Аффекта, Аутизм, нарушение Ассоциаций и Амбивалентность, причем последний критерий считал основным признаком болезни. Отметим, что к шизофрении Э. Блейлер относил не только раннее слабоумие, невротические синдромы и старческий маразм, но и белую горячку у людей с алкогольной зависимостью. Впоследствии концепция шизофрении Блейлера была официально признана всеми психиатрами [18].

В настоящее время шизофрения — одно из наиболее частых психических расстройств с распространенностью в мире 1 %, что несет тяжелое бремя для пострадавших семей и общества. По данным ВОЗ, от шизофрении страдают более 21 млн человек, среди которых 12 млн приходится на мужчин и 9 млн — на женщин. Болезнь входит в двадцатку основных причин инвалидности населения во многих странах мира. Так, по данным ВОЗ, в США на 1000 населения приходится 5,3 больных; в Великобритании — 7,2; в Новой Зеландии — 3,2; в Израиле — 4,2. Эксперты ВОЗ пришли к выводу, что на каждую тысячу населения планеты приходится 7,0 больных шизофренией. Согласно последним исследованиям Y. Huang и соавт. [108], выполненным среди населения Китая, распространенность шизофрении составляет 0,559 %. В России, по данным МЗ РФ, относительное число зарегистрированных больных шизофренией в 1,5–2 раза ниже, чем в развитых странах [12, 16].

Клинический диагноз шизофрении в основном основывается на симптоматических изменениях и клиническом опыте психиатров. Учитывая субъективность таких диагнозов, они могут привести к ошибочным и пропущенным диагнозам. К числу объективных показателей в настоящее время для улучшения ранней диагностики и прогноза появления шизофрении причисляют кольцо РНК,

которые легко обнаруживаются в периферической крови и обладают высокой степенью пространственно-временной тканевой специфичности и стабильности [228]. Эти свойства кольцо РНК предоставляют новый подход к изучению молекулярных механизмов, лежащих в основе возникновения и развития шизофрении.

В исследовании [75] продемонстрировано, что, являясь антисмысловыми последовательностями нуклеиновых кислот, кольцо РНК могут конкурентно связываться с микроРНК, что отрицательно влияет на регуляторные эффекты этих микроРНК на посттранскрипционном уровне. Недавно было подтверждено, что микроРНК miRNA-320a-3p, miRNA-320b, miRNA-181b-5p, miRNA-21-5p, miRNA-195-5p, miRNA-137, miRNA-346, miRNA-34a-5p, hsa-miRNA-206 при взаимодействии с кольцо РНК играют важную роль в возникновении и развитии шизофрении. Кроме того, H. Wei и соавт. [228] обнаружили, что восемь видов других микроРНК были повышены у пациентов с шизофренией по сравнению с соответствующими их уровнями у здоровых людей. При помощи количественной полимеразной цепной реакции в реакции обратной транскрипции (qRT-PCR) авторы провели исследования на 400 пациентах с шизофренией, которые получали регулярное антипсихотропное лечение в течение 12 мес. Анализ результатов исследования показал, что экспрессия только miR-130b и miR-193a-3p была повышена у пациентов с шизофренией. Следовательно, по мнению исследователей, микроРНК miR-130b и miR-193a-3p могут быть использованы в качестве биомаркеров шизофрении независимо от состояния заболевания [228]. В клинических исследованиях S. Liu и соавт. было подтверждено [145], что экспрессия элементов оси регуляции, состоящей из miR-30a-5p, его транскрипционного фактора EGR1 и гена-мишени *NEUROD1*, изменялась в зависимости от состояния заболевания у пациентов с шизофренией до и после лечения. Дальнейший анализ результатов исследований показал, что по сравнению с отдельной микроРНК miR-30a-5p регуляторная ось EGR1/miR-30a-5p/*NEUROD1* имела более высокую диагностическую ценность для прогнозирования шизофрении [144]. Таким образом, эти данные подтверждают возможность использования данных регуляторной оси miRNA/EGR1/*NEUROD1* в качестве нового диагностического маркера шизофрении.

В настоящее время по данным многих исследований подтверждено, что кольцо РНК высоко экспрессированы в головном мозге и, кроме того, дифференцированно экспрессируются в различных тканях и при разных болезненных состояниях [79, 155]. Установлено также, что динамика экспрессии кольцо РНК существенно меняется во время развития нейронов, включая дифференцировку нейронов и их созревание. Установлено, что экспрессия кольцо РНК во время дифференцировки нейронов повышается по сравнению с их гомологичными мРНК [99, 198]. Кроме того, в предыдущих исследованиях экспрессии кольцо РНК при нейродегенеративных заболеваниях было

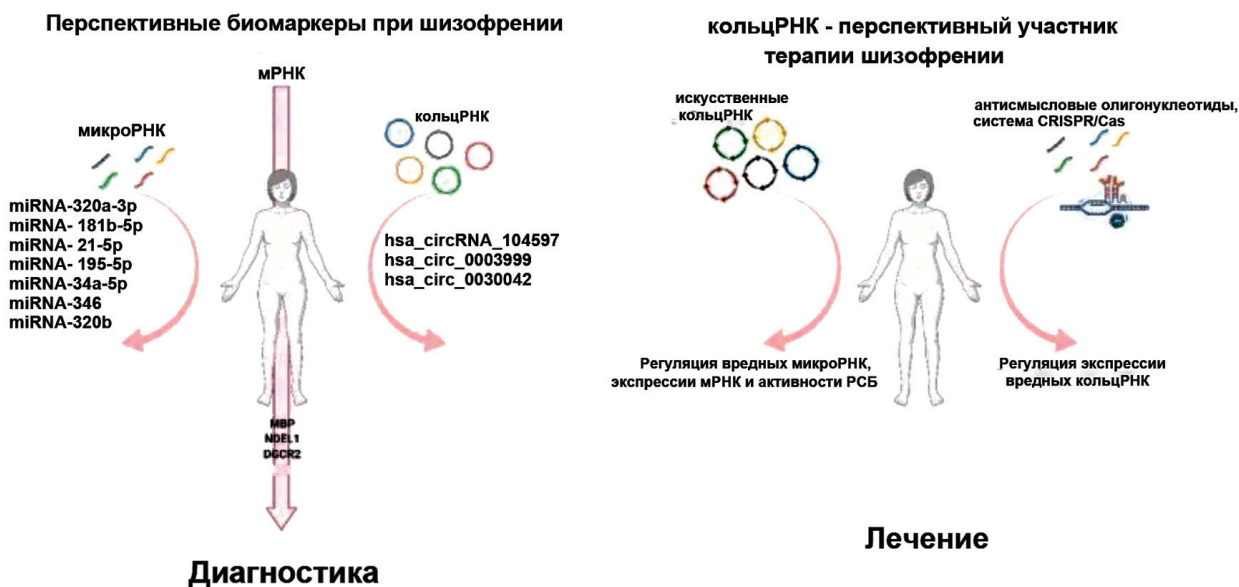


Рис. 13. Схема диагностических и терапевтических перспектив использования кольцевых РНК при шизофрении

показано, что чрезмерная обрезка синапсов в мозге во время роста и развития может трансформировать патогенез шизофрении [211].

Результаты работ, представленные в отдельных исследованиях, предполагают наличие синаптической локализации кольцевых РНК [137, 173]. Кроме того, в работах А. Rybak-Wolf и соавт. [197, 198] было показано, что концентрация кольцевых РНК в клетках нервной системы, как правило, повышена по сравнению с таковой в щитовидной железе, печени и мышцах, а их количество и экспрессия варьировала в клетках тканей разных областей мозга. Исследователи отмечают, что количество и экспрессия кольцевых РНК были особенно повышены в тканях мозжечка, причем отношение экспрессии кольцевой к линейной РНК было существенно увеличено, что коррелировало с большим количеством нейронов в мозжечке по сравнению с другими областями мозга. Кроме того, при измерении количества высокоочищенных компонентов из синапсом было показано, что экспрессируемые мозгом кольцевые РНК оказывают сильное стимулирующее действие на умножение синапсов. В другом исследовании этих авторов показано, что кольцевые РНК circStau2a в основном локализована в синапсах, в то время как ее линейный транскрипт mRNASTau2 почти полностью локализован в цитоплазме нейронов [197]. Аналогично повышенная экспрессия кольцевых РНК, полученной из гена RMST, известного регулятора дифференцировки нейронов, коррелировала с высокой скоростью умножения синапсов [173]. Было также обнаружено, что во время развития гиппокампа повышенные количества кольцевых РНК продуцируются локусом гена, который одновременно кодирует белки, которые вызывают обогащение нейронов синапсами. И наоборот, никакого обогащения при трансляции какого-либо другого функционального класса белков не было обнаружено в локусе гена, который

продуцировал нисходящий паттерн экспрессии кольцевых РНК [28, 239]. Таким образом анализ этих данных показывает, что степень экспрессии кольцевых РНК регулирует развитие нейронов. Установлено также, что ряд кольцевых РНК изменяют структуры нейронов, причем эти изменения преимущественно не зависят от функций их линейных транскриптов [173].

Позже были опубликованы результаты патологоанатомических исследований Е. Mahmoudi и соавт. [150], из которых следует, что уровень экспрессии кольцевых РНК существенно меняется при психических и поведенческих синдромах, включая шизофрению. В работе представлен комплексный анализ методом секвенирования deep-RNA-seq экспрессии кольцевых РНК в мононуклеарных клетках из образцов периферической крови от 39 пациентов с шизофренией и от 20 здоровых людей. Авторы наблюдали систематический альтернативный бэксплайсинг, приводящий к сложному и разнообразному профилю транскриптов РНК, которые включали последовательности 8762 кольцевых РНК с высокой степенью разрешения. При более специфическом изучении транскриптома кольцевых РНК при шизофрении и сравнении его с контрольной группой удалось выявить значительную дисрегуляцию 55 кольцевых РНК с уклоном в сторону пониженной регуляции. Е. Mahmoudi и соавт. [151] сделали вывод, что эти кольцевые РНК будут взаимодействовать с большим количеством микроРНК, которые нацелены на гены, сопряженные с психическими расстройствами (рис. 13).

Основываясь на этих данных, некоторые исследователи предположили, что дальнейшая перекрестная валидация по определению специфичности этих 55 кольцевых РНК в более широких диагностических группах и подгруппах больных шизофренией позволят установить их конкретную полезность в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней [137, 211, 216].

КОЛЬЦЕВЫЕ РНК И ЛЕКАРСТВЕННОЗАВИСИМЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

В отдельных исследованиях было показано, что кольцРНК играют особую роль в метамфитаминовой зависимости пациентов при неврологических нарушениях [134]. В посмертных исследованиях образцов тканей мозга человека с диагнозом шизофрении выявлено, что уровни экспрессии многих кольцРНК были ниже, чем в тканях здоровых людей, хотя значимость динамики этих изменений пока неизвестна [150]. В экспериментальных исследованиях на модели мышей с диабетом G. Yoop и соавт. [240] было показано, что диабет у мышей с высоким содержанием жира, вызванный диетой, значительно изменяет профили экспрессии кольцРНК в тканях коры головного мозга у взрослых мышей. Кроме того, авторы этих экспериментов обнаружили корреляцию между уровнем экспрессии кольцРНК и их линейных аналогов мРНК, что, по их мнению, указывает на транскрипционный контроль динамики экспрессии кольцРНК. В исследованиях других авторов показано, что уровни экспрессии кольцРНК изменяются в мозге пациентов, имеющих и другие психические расстройства, например при ОДР. Так, в клинических исследованиях X. Cui и соавт. [65] установлено, что уровень экспрессии кольцРНК *hsa_circRNA_103636* был существенно изменен у пациентов с ОДР после 8 нед. лечения антидепрессантами. В аналогичных исследованиях Y. Zhang и соавт. [245] было установлено, что экспрессия кольцРНК *circDYM* (образуется из экзонов 4, 5 и 6 гена *DYM*) была значительно снижена в крови пациентов с ОДР, проявлявших хронический непредсказуемый стресс. В своих экспериментальных исследованиях депрессии на мышинной модели, индуцированной липополисахаридами, этой группой ученых было установлено, что уровень экспрессии кольцРНК *circDYM* был снижен в образцах из крови животных. Исследователи показали, что разнонаправленность эффектов кольцРНК частично опосредована фактором *NESTD1*, который при этом блокировался микроРНК *miR-9* и активировался сверхэкспрессией кольцРНК *circDYM* [245]. При комплексном анализе данных было выявлено, что уровень сверхэкспрессии кольцРНК *circDYM* коррелировал с характером депрессивного поведения и с ингибированием активации микроглии [245].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КОЛЬЦЕВЫХ РНК ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

По данным молекулярных биологов, ковалентно-замкнутые в кольцо концы линейной цепи обеспечивают

кольцРНК высокую стабильность в крови и в других жидкостях организма [34]. Это обстоятельство делает их весьма привлекательными биомаркерами различных заболеваний человека [139, 196, 230]. В 2015 г. С. Mieczak и соавт. [166] впервые указали, что специфичная и целенаправленная экспрессия кольцРНК делает их потенциальными биомаркерами и для неврологических заболеваний. Эти исследователи были среди первых, кто обнаружил кольцРНК в крови, а затем последовали работы других исследовательских групп, обнаруживших их и в других жидкостях организма, а также в экзосомах и других внеклеточных везикулах [130, 133, 134, 136, 139]. В частности, E. Lasda и R. Parker показали, что *circHIPK3*, *circZKSCAN1*, *circASXL1* и *circKIAA0182* секретировались во внеклеточных везикулах, включая экзосомы и микро-везикулы, полученные из различных линий клеток человека, и их количество было существенно выше по сравнению с их линейными аналогами. Поэтому исследователи предположили, что такое накопление кольцРНК во внеклеточных везикулах может быть особым механизмом клиренса, чтобы управлять клеточным уровнем таких весьма устойчивых молекул РНК. Кроме того, подобная упаковка клетками кольцРНК во внеклеточные везикулы способствует межклеточной коммуникации [129]. Следовательно, внеклеточные везикулы являются потенциальными биомаркерами неврологических заболеваний, включая БА [131], БП [121], шизофрению [216]; кроме того, существующая корреляция между экспрессией экзосомальных белков, микроРНК и кольцРНК может повысить чувствительность и специфичность диагностирования многих неврологических болезней, так же как и оценку реакций на медикаментозное лечение. Ранее кольцРНК уже были предложены в качестве биомаркеров для различных видов рака [5, 135], а также ряда других болезней, включая системную красную волчанку [133], туберкулез [109, 255], ревматоидный артрит [177], диабет [84, 251].

Отметим, что уже есть пример использования кольцРНК в клинических исследованиях в качестве биомаркера неврологических болезней. Например, это кольцРНК *has_circRNA_103636*, экспрессия которой дифференцированно регулируется у пациентов с депрессивными нарушениями после применения антидепрессантов в течение 8 нед. [65]. Эти факты позволяют утверждать, что показатели экспрессии кольцРНК могут использоваться, во-первых, чтобы оценить реакции больного на медикаментозное лечение и, во-вторых, в качестве диагностических молекул. Следует также отметить, что из-за недоступности тканей головного и спинного мозга для нетравматической биопсии, для неврологических больных действительно важно, что кольцРНК можно идентифицировать в качестве биомаркера в тканях, полученных нетравматичными методами.

Многообещающей и необходимой будущей стратегией лекарственной терапии на основе кольцРНК является разработка методов предотвращения образования

специфической патологической кольцРНК в дополнение к нокдауну уже сформированной зрелой кольцРНК [105, 253]. Ранее проведено исследование, в котором проведено редактирование генома CRISPR/Cas9 для удаления локуса кольцРНК CDR1as, чтобы лучше уяснить функциональную и биологическую значимость повышения количества и экспрессии CDR1as в мозге млекопитающих [183]. Используя аналогичный подход Y. Zhang и соавт. блокировали экспрессию *circGCN1L1* без влияния на транскрипцию ее линейной РНК при помощи выщепления интронной последовательности фланкирующих интронов *circGCN1L1* [246]. Кроме того, сверхэкспрессия специфической кольцРНК может быть достигнута за счет аденовирусного или лентивирусного вектора, несущего последовательность определенной кольцРНК [33, 100]. Отметим также, что FDA США недавно одобрило технологию Zolgensma, которая по сути является генной терапией на основе аденовируса для коррекции двойных аллельных мутаций в гене моторного нейрона SMN1 и LUXTRNA (*voretigene neparvovect-rzyl*) для доставки нормальной копии гена *RPE65* для коррекции двойной аллельной генной мутации *RPE65* у пациентов с дистрофией сетчатки [117]. Можно предположить, что методы, основанные на генной технологии Zolgensma, для осуществления модуляции кольцРНК в терапии пациентов вполне возможны в будущем. Кроме того, доставка синтетической функциональной кольцРНК в клетку с целью повышения специфических уровней собственных кольцРНК также является приемлемым подходом. Отметим, что естественные линейные РНК могут быть получены при помощи транскрипции *in vitro*, а затем преобразованы в кольцРНК либо химическим, либо ферментативным способом. С помощью этой стратегии линейные предшественники могут быть энтропийно дезавуированы, если размер будущего кольца велик [183]. Однако существует еще несколько проблем, которые предварительно необходимо решить, прежде чем кольцРНК будут практически подготовлены к терапии, включая их производство в нужном количестве, стабильность, доставку и прогнозируемые побочные эффекты.

Важным из клинически значимых аспектов целевой генной терапии является специфическая для конкретного типа клеток экспрессия и биологическая активность некодируемых РНК. Ранее установлено, что кольцРНК более предпочтительны, чем их линейные РНК, для транскрипции многих геномных локусов млекопитающих, которые продуцируют оба вида РНК [198, 201].

Интересно отметить, что гематоэнцефалический барьер мог бы стать препятствием для эффективной лекарственной терапии при неврологических болезнях, таких как БА, БП и БАС, однако функция устойчивости кольцРНК позволяет им свободно, в виде микровезикул с инкапсулированными кольцРНК, циркулировать в периферической крови [209]. Поэтому возможно коррелировать уровни кольцРНК в крови больных неврологическими

расстройствами применительно к типу конкретного заболевания с их прогрессией и, в конечном счете, с реакцией на применение лекарственных средств [105]. Кроме того, M. Armakola и соавт. [31] изолировали ДНК- и РНК-связывающий белок TDP-43 в клеточных микровезикулах и подавили его токсичность быстрым действием расщепляющего фермента Dbr1 в нейронной клеточной линии человека и основных нейронах мозга крыс. Ранее было показано эндоплазматическое накопление TDP-43 при некоторых формах спорадического БАС [148], при этом модуляция биогенеза кольцРНК через торможение функции Dbr1 была предложена в качестве потенциальной терапевтической стратегии для БАС [31]. Помимо модуляции врожденных кольцРНК, сами транскрипты кольцРНК могли бы использоваться в качестве терапевтических средств. Например, кольцРНК может быть спроектирована, чтобы произвести искусственные высокоустойчивые транскрипты с настроенными молекулярными эффектами: «губки» для определенных микроРНК или РСБ, матрицы для трансляции определенных пептидов, модуляторы регуляторов иммунного ответа или транскрипции. Независимо от использования кольцРНК как целевых терапевтических средств единственное ограничение могло бы быть методом для того, чтобы снабдить нервную систему терапевтическими нуклеиновыми кислотами. В настоящее время появляющиеся стратегии дизайна молекул кольцРНК и их модификаций, типов назначения и доставки к тканям центральной нервной системы уже описаны и активно используются *in vivo*. В частности, антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) служат основой для создания нового поколения терапевтических препаратов [1, 26]. На моделях нейродегенеративных нарушений грызунов и человекообразных обезьян также продемонстрированы способы доставки АСО к тканям ЦНС путем инфузии экзосом, загруженных препаратом сквозь интрацеребровентрикулярные оболочки, которые можно применить для лечения БГ, БАС [106, 120] и уже применяются для лечения спинальной мышечной атрофии [62]. Что еще более важно, клинические исследования у пациентов с БАС или спинальной мышечной атрофии, которым включали внутриоболочечную доставку АСО против кодирующих белок транскриптов продемонстрировали полезность доставки таким образом не только лекарств, но и терапевтических РНК [86, 169, 253].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая растущий интерес к биомаркерам нкРНК применительно для конкретных нейродегенеративных заболеваний, кольцРНК как представители нкРНК являются наиболее доступными и надежными кандидатами на эту роль. Доказательства в поддержку этой перспективы перечислим еще раз.

Во-первых, в отличие от линейных РНК, кольцевая структура кольцРНК наделяет их высокой устойчивостью

к РНКазам и своеобразными структурными конформациями, отличающими их от линейных РНК.

Во-вторых, весьма существенно то, что они присутствуют в крови, а это повышает их возможность быть полезными не только в качестве биомаркеров заболеваний, но и в качестве мишеней для молекулярной терапии.

В-третьих, они накапливаются в большом количестве в тканях мозга в зависимости от возраста, и этот аспект делает их еще более привлекательными для исследований в качестве биомаркеров нейродегенеративных заболеваний.

Несмотря на то что проблема поиска специфических биомаркеров при нейродегенеративных заболеваниях все еще находится в зачаточном состоянии, факты отдельных совпадений экспрессируемых кольцРНК с соответствующим спектром РНК в плазме пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, создает предпосылки для их потенциального использования в качестве периферических биомаркеров.

Отметим также, что кольцРНК как объект исследования по-прежнему привлекают неослабевающее внимание своей наследуемой стабильностью, избытком в тканях мозга, способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер, высокоспецифичной и тканеспецифичной экспрессией, которая не связана с их линейными аналогами мРНК. Их дифференциальная экспрессия в генах, ассоциированных с заболеваниями, предполагает, что гены кольцРНК представляют собой решающие детерминанты патофизиологических процессов, связанных с неврологическими расстройствами. Не последнюю роль играет тот факт, что отдельные кольцРНК могут быть транслированы в пептиды, а это открывает путь для новых перспектив изучения геномной «темной материи», которую не следует строго классифицировать

как кодирующую или не кодирующую. С другой стороны, пока окончательно не закрыт вопрос о том, что кольцРНК могут быть результатом технических артефактов, и поэтому требуются более точные методы проверки кольцообразности РНК. Резюмируя, отметим, что существует все больше и больше доказательств повышенного потенциала применения кольцРНК в диагностике, а также более глубокого понимания молекулярных механизмов функционирования кольцРНК как при физиологических, так и при патологических неврологических состояниях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Анти-смысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела — как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 8. С. 99–109. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-99-109
2. Божкова Е.Д., Баландина О.В., Коновалов А.А. Расстройства аутистического спектра: современное состояние проблемы (Обзор) // Современные технологии в медицине. 2020. Т. 12, № 2. С. 111–120. DOI: 10.17691/stm2020.12.2.14
3. Бойко А.Н., Гусев Е.И. Достижения в изучении проблем рассеянного склероза (Обзор) // Доктор. 2012. № 5. С. 9–15.
4. Васенина Е.Е., Верюгина Н.И., Левин О.С. Современные представления о диагностике и лечении лобно-височной деменции // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015. № 3. С. 26–34.
5. Ващенко В.И., Чухловин А.Б., Шабанов П.Д. Кольцевые РНК эукариот: происхождение, характеристика, молекулярные меха-

- низмы функционирования при раковых заболеваниях человека // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20, № 4. С. 335–384. DOI: 10.17816/RCF204335-384
6. Гуляев С.А. Особенности биохимических механизмов формирования возбуждения при симптоматической эпилепсии (обзор литературы) // Русский журнал детской неврологии. 2011. Т. 6, № 1. С. 31–38.
7. Ершова М.В., Ахмадуллина Д.Р., Федорова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Современные представления о мультисистемной атрофии // Актуальные вопросы неврологии. 2018. № 4. С. 3–12. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12051
8. Зуев В.А. Иммунологическая теория патогенеза болезни Альцгеймера: факты и гипотезы // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 4. ID28961. DOI: 10.17513/spno.28961
9. Карлов В.А., Эволюция Л.Р., Зенкова Л.Р. Зенков и эпилепсия как модель для изучения функциональной организации ЦНС // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018. Т. 10, № 3. С. 79–85.

10. Клименко Л.Л., Скальный А.В., Турна А.А., и др. Металло-лигандный гомеостаз в этиопатогенезе болезни Альцгеймера (Обзор) // Микроэлементы в медицине. 2016. Т. 17, № 4. С. 3–10. DOI: 10.19112/2413-6174-2016-17-4-3-10
11. Ключников С.А. Болезнь Гентингтона // Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2020. Т. 1, № 3. С. 139–158. DOI: 10.17816/2686-8997-2020-1-3-139-158
12. Крот К.В. Оптимизация лекарственного обеспечения больных шизофренией: региональные фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические аспекты: дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2016. 186 с.
13. Михель Д.В. Биполярное расстройство: эпидемия или следствие медиализации общества? // Вестник СПбГУ. Социология. 2018. Т. 11, № 1. С. 51–65. DOI: 10.21638/spbu12.201.105
14. Морозова А.Ю., Зубков Е.А., Зоркина Я.А., и др. Генетические аспекты шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. № 6. С. 126–132. DOI: 10.17116/jnevro201711761126-132
15. Пальцев М.А., Полякова В.О., Линькова Н.С., и др. Молекулярно-клеточные механизмы болезни Альцгеймера // Молекулярная медицина. 2016. Т. 14, № 6. С. 3–10.
16. Панюкова А.С. Статистика заболеваемости психическими расстройствами в Российской Федерации // СКИФ. Вопросы студенческой науки. 2019. № 11. С. 589–595.
17. Переверзев А.Р., Романовский Р.Р., Шаталова Н.А., Остроумова О.Д. Инфламэйджинг: воспаление и оксидативный стресс как причина старения и развития когнитивных нарушений // Медицинский совет. 2021. № 4. С. 448–458. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-48-58
18. Прожерина Ю. Современный взгляд на проблему шизофрении // Ремедиум. 2018. № 1–2. С. 49–54. DOI: 10.21518/1561-5936-2018-1-2-49-54
19. Раздорская В.В., Воскресенская О.Н., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т. 12, № 3. С. 379–384.
20. Рассеянный склероз. Моноклональная терапия / под ред. И.Д. Столярова. Москва: Медицина-Информ, 2019. 240 с.
21. Симонова В.В. Современные возможности исследования клеточных и молекулярных механизмов болезни Паркинсона // Новые технологии. 2018. № 1. С. 9–13. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12014
22. Скворцова В.И., Левицкий Г.Н., Захарова М.Н. Неврология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. Москва: ГЭОТАР-Медицина, 2018. 688 с.
23. Стефанова Н.А., Колосова Н.Г. Эволюция представлений о патогенезе болезни Альцгеймера // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2016. № 1. С. 6–13.
24. Стойчев К.Р., Иванов К., Кожухаров Х.В., и др. Нейролептики в лечении шизофрении (обзор литературы) // Человек. Спорт. Медицина. 2016. Т. 16, № 3. С. 25–36. DOI: 10.14529/hsm160304
25. Таппахов А.А., Попова Т.Е., Николаева Т.Я., и др. Эпидемиология болезни Паркинсона в мире и в России // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2016. № 4. С. 151–159.
26. Шабанов П.Д., Орлов Ф.А., Тутаева В.В., и др. Лекарственные средства, применяемые в гематологии: классификация и описание препаратов // Рациональная фармакотерапия в гематологии / под ред. О.А. Рукавицына. Москва: Литтерра, 2021. С. 549–782.
27. Abbott N.J., Rönnebeck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier // Nat Rev Neurosci. 2006. Vol. 7, No. 1. P. 41–53. DOI: 10.1038/nrn1824
28. Ahmad R., Sportelli V., Ziller M., et al. Tracing early neurodevelopment in schizophrenia with induced pluripotent stem cells // Cells. 2018. Vol. 7, No. 9. ID140. DOI: 10.3390/cells7090140
29. Al-Chalabi A., Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time // Nat Rev Neurol. 2013. Vol. 9. P. 617–628. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.203
30. Ansel A., Rosenzweig J.P., Zisman P.D., et al. Variation in gene expression in autism spectrum disorders: an extensive review of transcriptomic studies // Front Neurosci. 2016. Vol. 10. ID 601. DOI: 10.3389/fnins.2016.00601
31. Armakola M., Higgins M.J., Figley M.D., et al. Inhibition of RNA lariat debranching enzyme suppresses TDP-43 toxicity in ALS disease models // Nat Genet. 2012. Vol. 44, No. 12. P. 1302–1309. DOI: 10.1038/ng.2434
32. Ashwal-Fluss R., Meyer M., Pamudurti N.R., et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing // Mol Cell. 2014. Vol. 56, No. 1. P. 55–66. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.08.019
33. Bai Y., Zhang Y., Han B., et al. Circular RNA DLGAP4 Ameliorates ischemic stroke outcomes by targeting miR-143 to regulate endothelial-mesenchymal transition associated with blood-brain barrier integrity // J Neurosci. 2018. Vol. 38, No. 1. P. 32–50. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1348-17.2017
34. Bahn J.H., Zhang Q., Li F., et al. The landscape of microRNA, Piwi-interacting RNA, and circular RNA in human saliva // Clin Chem. 2015. Vol. 61, No. 1. P. 221–230. DOI: 10.1373/clinchem.2014.230433
35. Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease // Eur J Neurology. 2019. Vol. 27, No. 1. P. 27–42. DOI: 10.1111/ene.14108
36. Banote R.K., Akel S., Zelano J. Blood biomarkers in epilepsy // Acta Neurologica Scandinavica. 2022. Vol. 146, No. 4. P. 362–368. DOI: 10.1111/ane.13616
37. Bang J., Spina S., Miller B.L. Frontotemporal dementia // Lancet. 2015. Vol. 386, No. 10004. P. 1672–1682. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4
38. Bartels T., Choi J.G., Selkoe J.S. α -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation // Nature. 2011. Vol. 477, No. 7362. P. 107–110. DOI: 10.1038/nature10324
39. Bassett A.S., Collins E.J., Nuttall S.E., Honer W.G. Positive and negative symptoms in families with schizophrenia // Schizophr Res. 1993. Vol. 11, No. 1. P. 9–19. DOI: 10.1016/0920-9964(93)90033-F
40. Bateman R.J., Aisen P.S., De Strooper, et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's // Alzheimers Res Ther. 2011. Vol. 3, No. 1. ID 1. DOI: 10.1186/alzrt59
41. Bates G.P., Dorsey R., Gusella J.F., et al. Huntington disease // Nat Rev Dis Primers. 2015. Vol. 1. ID 15005. DOI: 10.1038/nrdp.2015.5
42. Berge-Seidl V., Pihlström L., Maple-Grødem J., et al. The GBA variant E326K is associated with Parkinson's disease and explains a genome-wide association signal // Neurosci Lett. 2017. Vol. 658. P. 48–52. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.08.040
43. Beurel E., Toups M., Nemeroff C.B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble // Neuron. 2020. Vol. 107, No. 2. P. 234–256. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002
44. Boldrini M., Santiago A.N., Hen R., et al. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression // Neuropsychopharmacol. 2013. Vol. 38, No. 6. P. 1068–1077. DOI: 10.1038/npp.2013.5

45. Bonelli R.M., et al. Gentington // *Circ Res.* 2001. Vol. 117, No. 10. P. 884–890. DOI: 10.1002/mpr.106
46. Brisinda D., Sorbo A.R., Di Giacomo R., et al. Cardiovascular autonomic nervous system evaluation in Parkinson disease and multiple system atrophy // *J Neurol Sci.* 2014. Vol. 336, No. 1–2. P. 197–202. DOI: 10.1016/j.jns.2013.10.039
47. Burré J., Sharma M., Tsetsenis T., et al. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly *in vivo* and *in vitro* // *Science.* 2010. Vol. 329, No. 5999. P. 1663–1667. DOI: 10.1126/science.1195227
48. Burré J., Sharma M., Südhof T.C. Alpha-synuclein assembles into higher-order multimers upon membrane binding to promote SNARE complex formation // *PNAS USA.* 2014. Vol. 111, No. 40. P. E4274–E4283. DOI: 10.1073/pnas.1416598111
49. Cacquevel M., Aeschbach L., Houacine J., Fraering P.C. Alzheimer's disease-linked mutations in presenilin-1 result in a drastic loss of activity in purified γ -secretase complexes // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, No. 4. ID e35133. DOI: 10.1371/journal.pone.0035133
50. Caprio F.Z., Sorond F.A. Cerebrovascular disease: Primary and secondary stroke prevention // *Med Clin North Am.* 2019. Vol. 103, No. 2. P. 295–308. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.001
51. Cardamone G., Paraboschi E.M., Solda G., et al. Not only cancer: the long non-coding RNA MALAT1 affects the repertoire of alternatively spliced transcripts and circular RNAs in multiple sclerosis // *Hum Mol Genet.* 2018. Vol. 28, No. 9. P. 1414–1428. DOI: 10.1093/hmg/ddy438
52. Cardno A.G., Owen M.J. Genetic relationships between schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder // *Schizophr Bull.* 2014. Vol. 40, No. 3. P. 504–515. DOI: 10.1093/schbul/sbu016
53. Cervera-Carles L., Dols-Icardo O., Molina-Porcel L., et al. Assessing circular RNAs in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration // *Neurobiol Aging.* 2020. Vol. 92. P. 7–11. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.03.017
54. Charlson F., Van Ommeren M., Flaxman A., et al. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* 2019. Vol. 394, No. 10194. P. 240–248. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30934-1
55. Chen B.J., Huang S., Janitz M. Changes in circular RNA expression patterns during human foetal brain development // *Genomics.* 2019. Vol. 111, No. 4. P. 753–758. DOI: 10.1016/j.ygeno.2018.04.015
56. Chen B.J., Mills J.D., Takenaka K., et al. Characterization of circular RNAs landscape in multiple system atrophy brain // *J Neurochem.* 2016. Vol. 139, No. 3. P. 485–496. DOI: 10.1111/jnc.13752
57. Chen M., Lai X., Wang X., et al. Long non-coding RNAs and circular RNAs: Insights into microglia and astrocyte mediated neurological diseases // *Front Mol Neurosci.* 2021. Vol. 14. ID 745066. DOI: 10.3389/fnmol.2021.745066
58. Chen R.H.C., Wislet-Gendebien S., Samuel F., et al. α -synuclein membrane association is regulated by the Rab3a recycling machinery and presynaptic activity // *J Biol Chem.* 2013. Vol. 288, No. 11. P. 7438–7449. DOI: 10.1074/jbc.M112.439497
59. Chen W., Schuman E. Circular RNAs in brain and other tissues: a functional enigma // *Trends Neurosci.* 2016. Vol. 39, No. 9. P. 597–604. DOI: 10.1016/j.tins.2016.06.006
60. Chen Y.-J., Chen C.-Y., Mai T.-L., et al. Genome-wide, integrative analysis of circular RNA dysregulation and the corresponding circular RNA-microRNA-mRNA regulatory axes in autism // *Genome Res.* 2020. Vol. 30, No. 3. P. 375–391. DOI: 10.1101/gr.255463.119
61. Choi B.-K., Choi M.-G., Kim J.-Y., et al. Large α -synuclein oligomers inhibit neuronal SNARE-mediated vesicle docking // *PNAS USA.* 2013. Vol. 110, No. 10. P. 4087–4092. DOI: 10.1073/pnas.1218424110
62. Corey D.R. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy // *Nat Neurosci.* 2017. Vol. 20, No. 4. P. 497–499. DOI: 10.1038/nn.4508
63. Cortés-López M., Miura P. Emerging functions of circular RNAs // *Yale J Biol Med.* 2016. Vol. 89, No. 4. P. 527–537.
64. Crump C., Sundquist K., Winkleby M.A., et al. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study // *JAMA Psychiatry.* 2013. Vol. 70, No. 9. P. 931–939. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1394
65. Cui X., Niu W., Kong L., et al. hsa_circRNA_103636: potential novel diagnostic and therapeutic biomarker in Major depressive disorder // *Biomark Med.* 2016. Vol. 10, No. 9. P. 943–952. DOI: 10.2217/bmm-2016-0130
66. D'Anca M., Buccellato F.R., Fenoglio C., Galimberti D. Circular RNAs: emblematic players of neurogenesis and neurodegeneration // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, No. 8. ID 4134. DOI: 10.3390/ijms23084134
67. Deng H., Gao K., Jankovic J. The role of FUS gene variants in neurodegenerative diseases // *Nat Rev Neurol.* 2014. Vol. 10, No. 6. P. 337–348. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.78
68. Dharap A., Bowen K., Place R., et al. Transient focal ischemia induces extensive temporal changes in rat cerebral microRNAome // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009. Vol. 29, No. 4. P. 675–687. DOI: 10.1038/jcbfm.2008.157
69. Dharap A., Nakka V.P., Vemuganti R. Altered expression of PIWI RNA in the rat brain after transient focal ischemia // *Stroke.* 2011. Vol. 42, No. 4. P. 1105–1109. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.598391
70. Dharap A., Nakka V.P., Vemuganti R. Effect of focal ischemia on long noncoding RNAs // *Stroke.* 2012. Vol. 43, No. 10. P. 2800–2802. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.669465
71. Dharap A., Pokrzywa C., Murali S., et al. MicroRNA miR-324-3p induces promoter-mediated expression of RelA gene // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No. 11. ID e79467. DOI: 10.1371/journal.pone.0079467
72. Dharap A., Pokrzywa C., Vemuganti R. Increased binding of stroke-induced long non-coding RNAs to the transcriptional co-expressors Sin3A and coREST // *ASN Neuro.* 2013. Vol. 5, No. 4. P. 283–289. DOI: 10.1042/AN20130029
73. Dorostgou Z., Yadegar N., Dorostgou Z., et al. Novel insights into the role of circular RNAs in Parkinson disease: An emerging renaissance in the management of neurodegenerative diseases // *J Neurosci Res.* 2022. Vol. 100, No. 9. P. 1775–1790. DOI: 10.1002/jnr.25094
74. Du C., Liu C., Kang J., et al. MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis // *Nat Immunol.* 2009. Vol. 10, No. 12. P. 1252–1259. DOI: 10.1038/ni.1798
75. Du Y., Yu Y., Hu Y., et al. Genome-wide, integrative analysis implicates exosome-derived microRNA dysregulation in schizophrenia // *Schizophr Bull.* 2019. Vol. 45, No. 6. P. 1257–1266. DOI: 10.1093/schbul/sby191
76. Duan X., Li L., Gan J., et al. Identification and functional analysis of circular RNAs induced in rats by middle cerebral artery occlusion // *Gen.* 2019. Vol. 701. P. 139–145. DOI: 10.1016/j.gene.2019.03.053
77. Dube U., Del-Aguila J.L., Li Z., et al. An atlas of cortical circular RNA expression in Alzheimer disease brains demonstrates clinical and pathological associations // *Nat Neurosci.* 2019. Vol. 22, No. 11. P. 1903–1912. DOI: 10.1038/s41593-019-0501-5
78. Dutta R., Trapp B.D. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: insights from pathology // *Curr Opin Neurol.* 2014. Vol. 27, No. 3. P. 271–278. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000094

79. Ebbesen K.K., Kjems J., Hansen T.B. Circular RNAs: Identification, biogenesis and function // *Biochim Biophys Acta*. 2016. Vol. 1859, No. 1. P. 163–168. DOI: 10.1016/j.bbarm.2015.07.007
80. Emamzadeh F.N. Alpha-synuclein structure, functions, and interactions // *J Res Med Sci*. 2016. Vol. 21. ID 29. DOI: 10.4103/1735-1995.181989
81. Emmanouilidou E., Minakaki G., Keramioti M.V., et al. GABA transmission via ATP-dependent K⁺ channels regulates α -synuclein secretion in mouse striatum // *Brain*. 2016. Vol. 139, No. 3. P. 871–890. DOI: 10.1093/brain/awv403
82. Enuka Y., Lauriola M., Feldman M.E., et al. Circular RNAs are long-lived and display only minimal early alterations in response to a growth factor // *Nucleic Acids Res*. 2016. Vol. 44, No. 3. P. 1370–1383. DOI: 10.1093/nar/gkv1367
83. Errichelli L., Dini Modigliani S., Laneve P., et al. FUS affects circular RNA expression in murine embryonic stem cell-derived motor neurons // *Nat Commun*. 2017. Vol. 8. ID 14741. DOI: 10.1038/ncomms14741
84. Fang Y., Wang X., Li W., et al. Screening of circular RNAs and validation of circANKRD36 associated with inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus // *Int J Mol Med*. 2018. Vol. 42, No. 4. P. 1865–1874. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3783
85. Fenoglio C., Scarpini E., Galimberti D. Epigenetic regulatory modifications in genetic and sporadic frontotemporal dementia // *Expert Rev Neuroth*. 2018. Vol. 18, No. 6. P. 469–475. DOI: 10.1080/14737175.2018.1481389
86. Finkel R.S., Chiriboga C.A., Vajsaar J., et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: A phase 2, open-label, dose-escalation study // *Lancet*. 2016. Vol. 388, No. 10063. P. 3017–3026. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31408-8
87. Fu Y., He W., Zhou C., et al. Bioinformatics analysis of circRNA expression and construction of “circRNA-miRNA-mRNA” competing endogenous RNAs networks in bipolar disorder patients // *Front Genet*. 2021. Vol. 12. ID 718976. DOI: 10.3389/fgene.2021.718976
88. Gao F.B., Richter J.D., Cleveland D.W. Rethinking unconventional translation in neurodegeneration // *Cell*. 2017. Vol. 171, No. 5. P. 994–1000. DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.042
89. GBD2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet*. 2018. Vol. 392, No. 10159. P. 1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
90. Geng X., Lou H., Wang J., et al. α -synuclein binds the K (ATP) channel at insulin-secretory granules and inhibits insulin secretion // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 300, No. 2. P. E276–E286. DOI: 10.1152/ajpendo.00262.2010
91. Ghafouri-Fard S., Badrlou E., Tahori M., et al. A Comprehensive review on the role of non-coding rnas in the pathophysiology of bipolar disorder // *Mol Sci*. 2022. Vol. 22, No. 10. ID 5156. DOI: 10.3390/ijms22105156
92. Gokool A., Anwar F., Voineagu I. The landscape of circular RNA expression in the human brain // *Biol Psychiatry*. 2020. Vol. 87, No. 3. P. 294–304. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.07.029
93. Gonda X., Petschner P., Eslzari N., et al. Genetic variants in major depressive disorder: from pathophysiology to therapy // *Pharmacol Therapeut*. 2019. Vol. 194. P. 22–43. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.002
94. Greenway M.J., Andersen P.M., Russ C., et al. ANG mutations segregate with familial and “sporadic” amyotrophic lateral sclerosis // *Nat Genet*. 2006. Vol. 38, No. 4. P. 411–413. DOI: 10.1038/ng1742
95. Grove J., Ripke S., Als T.D., et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder // *Nat Genet*. 2019. Vol. 51, No. 3. P. 431–444. DOI: 10.1038/s41588-019-0344-8
96. Gruner H., Cortes-Lopez M., Cooper D.A., et al. CircRNA accumulation in the aging mouse brain // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. ID 38907. DOI: 10.1038/srep38907
97. Haeusler A.R., Donnelly C.J., Rothstein J.D. The expanding biology of the C9orf72 nucleotide repeat expansion in neurodegenerative disease // *Nat Rev Neurosci*. 2016. Vol. 17, No. 6. P. 383–395. DOI: 10.1038/nrn.2016.38
98. Han B., Zhang Y., Zhang Y., et al. Novel insight into circular RNA HECTD1 in astrocyte activation via autophagy by targeting MIR142-TIPARP: implications for cerebral ischemic stroke // *Autophagy*. 2018. Vol. 14, No. 7. P. 1164–1184. DOI: 10.1080/15548627.2018.1458173
99. Hanan M., Soreq H., Kadener S. CircRNAs in the brain // *RNA Biol*. 2017. Vol. 14, No. 8. P. 1028–1034. DOI: 10.1080/15476286.2016.1255398
100. Hansen T.B., Jensen T.I., Clausen B.H., et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges // *Nature*. 2013. Vol. 495, No. 7441. P. 384–388. DOI: 10.1038/nature11993
101. Harciarek M., Cosentino S. Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes // *Int Rev Psychiatry*. 2013. Vol. 25, No. 2. P. 178–196. DOI: 10.3109/09540261.2013.763340
102. Hayes J.F., Miles J., Walters K., et al. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder // *Acta Psychiatr Scand*. 2015. Vol. 131, No. 6. P. 417–425. DOI: 10.1111/acps.12408
103. Henley S.M.D., Wild E.J., Hobbs N.Z., et al. Whole-brain atrophy as a measure of progression in premanifest and early Huntington’s disease // *Mov Disord*. 2009. Vol. 24, No. 6. P. 932–936. DOI: 10.1002/mds.22485
104. Hofmann J.W., Seeley W.W., Huang E.J. RNA binding proteins and the pathogenesis of frontotemporal lobar degeneration // *Ann Rev Pathol*. 2019. Vol. 14. P. 469–495. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012955
105. Holdt L.M., Kohlmaier A., Teupser D. Circular RNAs as therapeutic agents and targets // *Front Physiol*. 2018. Vol. 9. ID 1262. DOI: 10.3389/fphys.2018.01262
106. Huang J.-L., Xu Z.-H., Yang S.-M., et al. Identification of differentially expressed profiles of Alzheimer’s disease Associated Circular RNAs in a Panax notoginseng saponins-treated Alzheimer’s disease mouse model // *Comput Struct Biotechnol J*. 2018. Vol. 16. P. 523–531. DOI: 10.1016/j.csbj.2018.10.010
107. Huang R., Zhang Y., Bai Y., et al. N⁶-methyladenosine modification of fatty acid amide hydrolase messenger RNA in circular RNA STAG1-regulated astrocyte dysfunction and depressive-like behaviors // *Biol Psych*. 2020. Vol. 88, No. 5. P. 392–404. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.02.018
108. Huang Y., Wang Y., Wang H., et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study // *Lancet Psych*. 2019. Vol. 6, No. 3. P. 211–224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X
109. Huang Z.-K., Yao F.-Y., Xu J.-Q., et al. Microarray expression profile of circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells from active tuberculosis patients // *Cell Physiol Biochem*. 2018. Vol. 45, No. 3. P. 1230–1240. DOI: 10.1159/000487454
110. Idda M.L., Munk R., Abdelmohsen K., Gorospe M. Noncoding RNAs in Alzheimer’s disease // *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2018. Vol. 9, No. 2. ID e1463. DOI: 10.1002/wrna.1463
111. Iparraguirre L., Alberro A., Hansen T.B., et al. Profiling of plasma extracellular vesicle transcriptome reveals that circRNAs

are prevalent and differ between multiple sclerosis patients and healthy controls // *Biomedicines*. 2021. Vol. 9, No. 12. ID 1850. DOI: 10.3390/biomedicines9121850

112. Jiang L., Li H., Fan Z., et al. Circular RNA expression profiles in neonatal rats following hypoxic-ischemic brain damage // *Int J Mol Med*. 2019. Vol. 43, No. 4. P. 1699–1708. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4111

113. Jiang Y.-J., Cao S.-Q., Gao L.-B., et al. Circular ribonucleic acid expression profile in mouse cortex after traumatic brain injury // *J Neurotrauma*. 2019. Vol. 36, No. 7. P. 1018–1028. DOI: 10.1089/neu.2018.5647

114. Jin H., Kanthasamy A., Ghosh A., et al. α -Synuclein negatively regulates protein kinase Cd expression to suppress apoptosis in dopaminergic neurons by reducing p300 histone acetyltransferase activity // *J Neurosci*. 2011. Vol. 31, No. 6. P. 2035–2051. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5634-10.2011

115. Junn E., Lee K.-W., Jeong B.S., et al. Repression of alpha-synuclein expression and toxicity by microRNA-7 // *PNAS USA*. 2009. Vol. 106, No. 31. P. 13052–13057. DOI: 10.1073/pnas.0906277106

116. Karch C.M., Jeng A.T., Nowotny P., et al. Expression of novel Alzheimer's disease risk genes in control and Alzheimer's disease // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 11. ID e50976. DOI: 10.1371/journal.pone.0050976

117. Keeler A.M., Flotte T.R. Recombinant adeno-associated virus gene therapy in light of luxturna (and Zolgensma and Glybera): Where are we, and how did we get here? // *Ann Rev Virol*. 2019. Vol. 6, No. 1. P. 601–621. DOI: 10.1146/annurev-virology-092818-015530

118. Kim T., Mehta S.L., Morris-Blanco K.C., et al. The microRNA miR-7a-5p ameliorates ischemic brain damage by repressing alpha-synuclein // *Sci Signal*. 2018. Vol. 11, No. 560. ID eaat4285. DOI: 10.1126/scisignal.aat4285

119. Kim T.D., Paik S.R., Yang C.H., Kim J. Structural changes in alpha-synuclein affect its chaperone-like activity *in vitro* // *Protein Sci*. 2000. Vol. 9, No. 12. P. 2489–2496. DOI: 10.1110/ps.9.12.2489

120. Knupp D., Miura P. CircRNA accumulation: A new hallmark of aging? // *Mech Ageing Dev*. 2018. Vol. 173. P. 71–79. DOI: 10.1016/j.mad.2018.05.001

121. Koničková D., Menšíková K., Tučková L., et al. Biomarkers of neurodegenerative diseases: biology, taxonomy, clinical relevance, and current research status // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, No. 7. ID1760. DOI: 10.3390/biomedicines10071760

122. Kordasiewicz H.B., Stanek L.M., Wanciewicz E.V., et al. Sustained therapeutic reversal of huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis // *Neuron*. 2012. Vol. 74, No. 6. P. 1031–1044. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.05.009

123. Kraus T.F.J., Haider M., Spanner J., et al. Altered long non-coding RNA expression precedes the course of Parkinson's disease — a preliminary report // *Mol Neurobiol*. 2017. Vol. 54, No. 4. P. 2869–2877. DOI: 10.1007/s12035-016-9854-x

124. Kumar L., Shamsuzzama, Jadya P., et al. Functional characterization of novel circular RNA molecule, circzip-2 and its synthesizing gene zip-2 in *C. elegans* model of Parkinson's disease // *Mol Neurobiol*. 2018. Vol. 55, No. 8. P. 6914–6926. DOI: 10.1007/s12035-018-0903-5

125. Kume K., Iwama H., Deguchi K., et al. Serum microRNA expression profiling in patients with multiple system atrophy // *Mol Med Rep*. 2018. Vol. 17, No. 1. P. 852–860. DOI: 10.3892/mmr.2017.7995

126. Kwiatkowski T.J. Jr., Bosco D.A., Leclerc A.L., et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis // *Science*. 2009. Vol. 323, No. 5918. P. 1205–1208. DOI: 10.1126/science.1166066

127. Lagier-Tourenne C., Polymenidou M., Hutt K.R., et al. Divergent roles of ALS-linked proteins FUS/TLS and TDP-43 intersect in processing long pre-mRNAs // *Nat Neurosci*. 2012. Vol. 15, No. 11. P. 1488–1497. DOI: 10.1038/nn.3230

128. Lambert J.-C., Grenier-Boley B., Harold D., et al. Genome-wide haplotype association study identifies the FRMD4A gene as a risk locus for Alzheimer's disease // *Mol Psychiatry*. 2013. Vol. 18, No. 4. P. 461–470. DOI: 10.1038/mp.2012.14

129. Lasda E., Parker R. Circular RNAs Co-Precipitate with extracellular vesicles: A possible mechanism for circRNA clearance // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11, No. 2. ID e0148407. DOI: 10.1371/journal.pone.0148407

130. Latchoumycandane C., Anantharam V., Kitazawa M., et al. Protein kinase Cdelta is a key downstream mediator of manganese-induced apoptosis in dopaminergic neuronal cells // *J Pharmacol Exp Ther*. 2005. Vol. 313, No. 1. P. 46–55. DOI: 10.1124/jpet.104.078469

131. Lee S., Mankhong S., Kang J.-H. Extracellular vesicle as a source of Alzheimer's biomarkers: Opportunities and challenges // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, No. 7. ID1728. DOI: 10.3390/ijms20071728

132. Lee S.-Y., Lu R.-B., Wang L.-J., et al. Serum miRNA as a possible biomarker in the diagnosis of bipolar II disorder // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, No. 1. ID1131. DOI: 10.1038/s41598-020-58195-0

133. Li H., Li K., Lai W., et al. Comprehensive circular RNA profiles in plasma reveals that circular RNAs can be used as novel biomarkers for systemic lupus erythematosus // *Clin Chim Acta*. 2018. Vol. 480. P. 17–25. DOI: 10.1016/j.cca.2018.01.026

134. Li J., Shi Q., Wang Q., et al. Profiling circular RNA in methamphetamine-treated primary cortical neurons identified novel circRNAs related to methamphetamine addiction // *Neurosci Lett*. 2019. Vol. 701. P. 146–153. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.02.032

135. Li P., Chen S., Chen H., et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer // *Clin Chim Acta*. 2015. Vol. 444. P. 132–136. DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.018

136. Li Y., Zheng Q., Bao C., et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: A promising biomarker for cancer diagnosis // *Cell Res*. 2015. Vol. 25, No. 8. P. 981–984. DOI: 10.1038/cr.2015.82

137. Li Z., Liu S., Li X., et al. Circular RNA in schizophrenia and depression // *Front Psychiatry*. 2020. Vol. 11. ID 392. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00392

138. Liao F., Zhu L., Yang J., et al. Whole transcriptome sequencing identified CircRNA profiles and the related networks in schizophrenia // *J Mol Neurosci*. 2022. Vol. 72. P. 1622–1635. DOI: 10.1007/s12031-022-02013-x

139. Li J., Sun D., Pu W., et al. Circular RNAs in cancer: Biogenesis, function, and clinical significance // *Trends Cancer*. 2020. Vol. 6, No. 4. P. 319–336. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.01.012

140. Lipp A., Sandroni P., Ahlskog J.E., et al. Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease with and without autonomic failure // *Arch Neurol*. 2009. Vol. 66, No. 6. P. 742–750. DOI: 10.1001/archneurol.2009.71

141. Liu C., Zhang C., Yang J., et al. Screening circular RNA expression patterns following focal cerebral ischemia in mice // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, No. 49. P. 86535–86547. DOI: 10.18632/oncotarget.21238

142. Liu J., Yue Y., Han D., et al. A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N⁶-adenosine methylation // *Nat Chem Biol*. 2014. Vol. 10, No. 2. P. 93–95. DOI: 10.1038/nchembio.1432

143. Liu Q., Li Q., Zhang R., et al. circ-Pank1 promotes dopaminergic neuron neurodegeneration through modulating miR-7a-5p/ α -syn

pathway in Parkinson's disease // *Cell Death Disease*. 2022. Vol. 13, No. 5. ID477. DOI: 10.1038/s41419-022-04934-2

144. Liu S., Zhang F., Shugart Y.Y., et al. The early growth response protein 1-miR-30a-5p-neurogenic differentiation factor 1 axis as a novel biomarker for schizophrenia diagnosis and treatment monitoring // *Transl Psychiatry*. 2017. Vol. 7, No. 1. ID e998. DOI: 10.1038/tp.2016.268

145. Lukiw W.J. Circular RNA (circRNA) in Alzheimer's disease (AD) // *Front Gen*. 2013. Vol. 4. ID307. DOI: 10.3389/fgene.2013.00307

146. Maass P.G., Glažar P., Memczak S., et al. A map of human circular RNAs in clinically relevant tissues // *J Mol Med (Berl)*. 2017. Vol. 95, No. 11. P. 1179–1189. DOI:10.1007/s00109-017-1582-9

147. MacDonald M.E., Ambrose C.M., Duyao M.P., et al. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes // *Cell*. 1993. Vol. 72, No. 6. P. 971–983. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90585-E

148. Mackenzie I.R.A., Bigio E.H., Ince P.G., et al. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations // *Ann Neurol*. 2007. Vol. 61, No. 5. P. 427–434. DOI: 10.1002/ana.21147

149. Mackenzie I.R., Rademakers R., Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia // *Lancet Neurol*. 2010. Vol. 9, No. 10. P. 995–1007. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70195-2

150. Mahmoudi E., Fitzsimmons C., Geaghan M.P., et al. Circular RNA biogenesis is decreased in postmortem cortical gray matter in schizophrenia and may alter the bioavailability of associated miRNA // *Neuropsychopharmacology*. 2019. Vol. 44, No. 6. P. 1043–1054. DOI: 10.1038/s41386-019-0348-1

151. Mahmoudi E., Green M.J., Cairns M.J. Dysregulation of circRNA expression in the peripheral blood of individuals with schizophrenia and bipolar disorder // *J Mol Med (Berl)*. 2021. Vol. 99, No. 7. P. 981–991. DOI: 10.1007/s00109-021-02070-6

152. Malhi G.S., Mann J.J. Depression // *Lancet*. 2018. Vol. 392, No. 10161. P. 2299–2312. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2

153. Majidinia M., Mihanfar A., Rahbarghazi R., et al. The roles of non-coding RNAs in Parkinson's disease // *Mol Biol Rep*. 2016. Vol. 43, No. 11. P. 1193–1204. DOI: 10.1007/s11033-016-4054-3

154. Marfil-Marín E., Santamaría-Olmedo M., PerezGrovas-Saltijeral A., et al. circRNA regulates dopaminergic synapse, MAPK, and long-term depression pathways in Huntington disease // *Mol Neurobiol*. 2021. Vol. 58, No. 12. P. 6222–6231. DOI: 10.1007/s12035-021-02536-1

155. Marques T.M., Kuiperij H.B., Bruinsma I.B., et al. MicroRNAs in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for Parkinson's disease and multiple system atrophy // *Mol Neurobiol*. 2017. Vol. 54, No. 19. P. 7736–7745. DOI: 10.1007/s12035-016-0253-0

156. Martinez J., Moeller I., Erdjument-Bromage H., et al. Parkinson's disease-associated alpha-synuclein is a calmodulin substrate // *J Biol Chem*. 2003. Vol. 278, No. 19. P. 17379–17387. DOI: 10.1074/jbc.M209020200

157. Mathis S., Le Masson G. RNA-targeted therapies and amyotrophic lateral sclerosis // *Biomedicines*. 2018. Vol. 6, No. 1. ID 9. DOI: 10.3390/biomedicines6010009

158. McIntyre R.S., Berk M., Brieze E., et al. Bipolar disorders // *Lancet*. 2020. Vol. 396, No. 10265. P. 1841–1856. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31544-0

159. Meade R.M., Fairlie D.P., Mason J.M. Alpha-synuclein structure and Parkinson's disease — lessons and emerging prin-

ciples // *Mol Neurodegeneration*. 2019. Vol. 14, No. 1. ID 29. DOI: 10.1186/s13024-019-0329-1

160. Mehta S.L., Dempsey R.J., Vemuganti R. Role of circular RNAs in brain development and CNS diseases // *Prog Neurobiol*. 2020. Vol. 186. ID 101746. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101746

161. Mehta S.L., Kim T., Vemuganti R. Long noncoding RNA FosDT promotes ischemic brain injury by interacting with REST-associated chromatin-modifying proteins // *J Neurosci*. 2015. Vol. 35, No. 50. P. 16443–16449. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2943-15.2015

162. Mehta S.L., Manhas N., Raghubir R. Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics // *Brain Res Rev*. 2007. Vol. 54, No. 1. P. 34–66. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2006.11.003

163. Mehta S.L., Pandi G., Vemuganti R. Circular RNA expression profiles alter significantly in mouse brain after transient focal ischemia // *Stroke*. 2017. Vol. 48, No. 9. P. 2541–2548. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017469

164. Meissner L., Gallozzi M., Balbi M., et al. Temporal profile of MicroRNA expression in contused cortex after traumatic brain injury in mice // *J Neurotrauma*. 2016. Vol. 33, No. 8. P. 713–720. DOI: 10.1089/neu.2015.4077

165. Xiao M.-S., Ai Y., Wilusz J.E. Biogenesis and functions of circular RNAs come into focus // *Trends Cell Biol*. 2019. Vol. 30, No. 3. P. 226–240. DOI: 10.1016/j.tcb.2019.12.004

166. Memczak S., Papavasileiou P., Peters O., Rajewsky N. Identification and characterization of circular RNAs as a new class of putative biomarkers in human blood // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, No. 10. ID e0141214. DOI: 10.1371/journal.pone.0141214

167. Mi Z., Zhongqiang C., Caiyun J., et al. Circular RNA detection methods: A minireview // *Talanta*. 2022. Vol. 238, No. Pt 2. ID 123066. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.123066

168. Miller T.M., Pestronk A., David W., et al. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: A phase 1, randomised, first-in-man study // *Lancet Neurol*. 2013. Vol. 12, No. 5. P. 435–442. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70061-9

169. Miller S.J., Campbell C.E., Jimenez-Corea H.A., et al. Neuroglial senescence, α -synucleinopathy, and the therapeutic potential of senolytics in Parkinson's disease // *Front Neurosci*. 2022. Vol. 16. ID824191. DOI: 10.3389/fnins.2022.824191

170. Misir S., Wu N., Yang B.B. Specific expression and functions of circular RNAs // *Cell Death Differ*. 2022. Vol. 29, No. 3. P. 481–491. DOI: 10.1038/s41418-022-00948-7

171. Mo D., Li X., Raabe C.A. The role of A β circRNA in Alzheimer's disease: alternative mechanism of A β biogenesis from A β circRNA translation // *bioRxiv*. 2020. ID 260968. DOI: 10.1101/260968

172. Mori K., Weng S.-M., Arzberger T., et al. The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTL/ALS // *Science*. 2013. Vol. 339, No. 6125. P. 1335–1338. DOI: 10.1126/science.1232927

173. Nedoluzhko A., Gruzdeva N., Sharko F., et al. The biomarker and therapeutic potential of circular RNAs in schizophrenia // *Cells*. 2020. Vol. 9, No. 10. ID2238. DOI: 10.3390/cells9102238

174. Neil E.E., Bisaccia E.K., Nusinersen: A novel antisense oligonucleotide for the treatment of spinal muscular atrophy // *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019. Vol. 24, No. 3. P. 194–203. DOI: 10.5863/1551-6776-24.3.194

175. Nguyen L.D., Chau R.K., Krichevsky A.M. Small molecule drugs targeting non-coding RNAs as treatments for Alzheimers dis-

- ease and related dementias // *Genes*. 2021. Vol. 12, No. 12. ID 2005. DOI: 10.3390/genes12122005
- 176.** Ostrerova N., Petrucelli L., Farrer M., et al. Alpha-synuclein shares physical and functional homology with 14-3-3 proteins // *J Neurosci*. 1999. Vol. 19, No. 14. P. 5782–5791. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-14-05782.1999
- 177.** Ouyang Q., Wu J., Jiang Z., et al. Microarray expression profile of circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients // *Cell Physiol Biochem*. 2017. Vol. 42, No. 2. P. 651–659. DOI: 10.1159/000477883
- 178.** Paim L.R., Schreiber R., de Rossi G., et al. Circulating microRNAs, vascular risk, and physical activity in spinal cord-injured subjects // *J Neurotrauma*. 2019. Vol. 36, No. 6. P. 845–852. DOI: 10.1089/neu.2018.5880
- 179.** Pandi G., Nakka V.P., Dharap A., et al. MicroRNA miR-29c down-regulation leading to de-repression of its target DNA methyltransferase 3a promotes ischemic brain damage // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, No. 3. ID e58039. DOI: 10.1371/journal.pone.0058039
- 180.** Park C., Rosenblat J.D., Brietzke E., et al. Stress, epigenetics and depression: a systematic review // *Neurosci Biobehav Rev*. 2019. Vol. 102. P. 139–152. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.010
- 181.** Park S.M., Jung H.Y., Kim T.D., et al. Distinct roles of the N-terminal-binding domain and the C-terminal-solubilizing domain of alpha-Synuclein, a molecular chaperone // *Biol Chem*. 2002. Vol. 277, No. 32. P. 28512–28520. DOI: 10.1074/jbc.M111971200
- 182.** Peng X.M., Tehranian R., Dietrich P., et al. Alpha-synuclein activation of protein phosphatase 2A reduces tyrosine hydroxylase phosphorylation in dopaminergic cells // *J Cell Sci*. 2005. Vol. 118, No. 15. P. 3523–3530. DOI: 10.1242/jcs.02481
- 183.** Petkovic S., Muller S. Synthesis and engineering of circular RNAs. Circular RNAs. Methods in Molecular Biology. Vol. 1724. Ed. by C. Dieterich, A. Papantonis. New York: Humana Press, 2018. P. 167–180. DOI: 10.1007/978-1-4939-7562-4_14
- 184.** Parkinson J. An essay on the shaking palsy // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002. Vol. 14, No. 2. P. 223–236. DOI: 10.1176/jnp.14.2.223
- 185.** Piwecka M., Glazar P., Hernandez-Miranda L.R., et al. Loss of a mammalian circular RNA locus causes miRNA deregulation and affects brain function // *Science*. 2017. Vol. 357, No. 6357. ID eaam8526. DOI: 10.1126/science.aam8526
- 186.** Pressman P.S., Miller B.L. Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia // *Biol Psychiatry*. 2014. Vol. 75, No. 7. P. 574–581. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.11.006
- 187.** Prusiner S.B., Woerman A.L., Mordes D.A., et al. Evidence for α -synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism // *PNAS USA*. 2015. Vol. 112, No. 38. P. E5308–E5317. DOI: 10.1073/pnas.1514475112
- 188.** Qian H., Kang X., Hu J., et al. Reversing a model of Parkinson's disease with in situ converted nigral neurons // *Nature*. 2020. Vol. 582, No. 7813. P. 550–556. DOI: 10.1038/s41586-020-2388-4
- 189.** Quarrell O.W., Nance M.A., Nopoulos P., et al. Managing juvenile Huntington's disease // *Neurodegener Dis Manag*. 2013. Vol. 3, No. 3. ID nmt.13.18. DOI: 10.2217/nmt.13.18
- 190.** Qin C., Liu C.B., Yang D.G., et al. Circular RNA expression alteration and bioinformatics analysis in rats after traumatic spinal cord injury // *Front Mol Neuroscience*. 2018. Vol. 11. ID 497. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00497
- 191.** Rademakers R., Hutton M. The genetics of frontotemporal lobar degeneration // *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007. Vol. 7, No. 5. P. 434–442. DOI: 10.1007/s11910-007-0067-6
- 192.** Ravník-Glavač M., Glavač D. Circulating RNAs as potential biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, No. 5. ID 1714. DOI: 10.3390/ijms21051714
- 193.** Redell J.B., Moore A.N., Ward N.H., et al. Human traumatic brain injury alters plasma microRNA levels // *J Neurotrauma*. 2010. Vol. 27, No. 12. P. 2147–2156. DOI: 10.1089/neu.2010.1481
- 194.** Rodriguez-Araujo G., Nakagami H., Hayashi H., et al. Alpha-synuclein elicits glucose uptake and utilization in adipocytes through the Gab1/PI3K/Akt transduction pathway // *Cell Mol Life Sci*. 2013. Vol. 70, No. 6. P. 1123–1133. DOI: 10.1007/s00018-012-1198-8
- 195.** Rodriguez-Araujo G., Nakagami H., Takami Y., et al. Low alpha-synuclein levels in the blood are associated with insulin resistance // *Sci Rep*. 2015. Vol. 5, No. 1. ID 12081. DOI: 10.1038/srep12081
- 196.** Roy S., Kanda M., Nomura S., et al. Diagnostic efficacy of circular RNAs as noninvasive, liquid biopsy biomarkers for early detection of gastric cancer // *Mol Cancer*. 2022. Vol. 21, No. 1. ID 42. DOI: 10.1186/s12943-022-01527-7
- 197.** Rybak-Wolf A., Plass M. RNA dynamics in Alzheimer's disease // *Molecules*. 2021. Vol. 26, No. 17. ID 5113. DOI: 10.3390/molecules26175113
- 198.** Rybak-Wolf A., Stottmeister C., Glazar P., et al. Circular RNAs in the mammalian brain are highly abundant, conserved, and dynamically expressed // *Mol Cell*. 2015. Vol. 58, No. 5. P. 870–885. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.03.027
- 199.** Ruipérez V., Darios F., Davletov B. Alpha-synuclein, lipids and Parkinson's disease // *Prog Lipid Res*. 2010. Vol. 49, No. 4. P. 420–428. DOI: 10.1016/j.plipres.2010.05.004
- 200.** Sabirzhanov B., Stoica B.A., Zhao Z., et al. miR-711 upregulation induces neuronal cell death after traumatic brain injury // *Cell Death Differ*. 2016. Vol. 23, No. 4. P. 654–668. DOI: 10.1038/cdd.2015.132
- 201.** Salzman J., Chen R.E., Olsen M.N., et al. Cell-type specific features of circular RNA expression // *PLoS Genet*. 2013. Vol. 9. ID e1003777. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003777
- 202.** Satterstrom F.K., Kosmicki J.A., Wang J., et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism // *Cell*. 2020. Vol. 180, No. 3. P. 568–584. e523. DOI: 10.1016/j.cell.2019.12.036
- 203.** Schafferer S., Khurana R., Refolo V., et al. Regulatory network precede motor symptoms in a mouse model of multiple system atrophy: Clinical implications // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 3. ID e0150705. DOI: 10.1371/journal.pone.0150705
- 204.** Schultz S.K., Andreasen N.C. Schizophrenia // *Lancet*. 1999. Vol. 353, No. 9162. P. 1425–1430. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07549-7
- 205.** Shang Y., Huang E.J. Mechanisms of FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis // *Brain Res*. 2016. Vol. 1647. P. 65–78. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.03.036
- 206.** Shao L., Jiang G.-T., Yang X.-L., et al. Silencing of circIgf1r plays a protective role in neuronal injury via regulating astrocyte polarization during epilepsy // *FASEB J*. 2021. Vol. 35, No. 2. ID e21330. DOI: 10.1096/fj.202001737RR
- 207.** Sharma A., Lyashchenko A.K., Lu L., et al. ALS-associated mutant FUS induces selective motor neuron degeneration through toxic gain of function // *Nat Commun*. 2016. Vol. 7. ID 10465. DOI: 10.1038/ncomms10465
- 208.** Sharma S.K., Chorell E., Steneberg P., et al. Insulin-degrading enzyme prevents α -synuclein fibril formation in a non-proteolytic manner // *Sci Rep*. 2015. Vol. 5, No. 1. ID 12531. DOI: 10.1038/srep12531

- 209.** Shi Y., Song R., Wang Z., et al. Potential clinical value of circular RNAs as peripheral biomarkers for the diagnosis and treatment of major depressive disorder // *EBioMedicine*. 2021. Vol. 66. ID 103337. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.66:103337
- 210.** Shi Z., Chen T., Yao Q., et al. The circular RNA ciRS-7 promotes APP and BACE1 degradation in an NF-kappaB-dependent manner // *Febs J*. 2017. Vol. 284, No. 7. P. 1096–1109. DOI: 10.1111/febs.14045
- 211.** Singh M., Dwibedy S.L.L., Biswal S.R., et al. Circular RNA: A novel and potential regulator in pathophysiology of schizophrenia // *Metab Brain Dis*. 2022. Vol. 37, No. 5. P. 1309–1316. DOI: 10.1007/s11011-022-00978-7
- 212.** Snowden J.S., Harris J.M., Thompson J.C., et al. Semantic dementia and the left and right temporal lobes // *Cortex*. 2018. Vol. 107. P. 188–203. DOI: 10.1016/j.cortex.2017.08.024
- 213.** Sierksma A., Escott-Price V., De Strooper B. Translating genetic risk of Alzheimer's disease into mechanistic insight and drug targets // *Science*. 2020. Vol. 370, No. 6512. P. 61–66. DOI: 10.1126/science.abb8575
- 214.** Sweeney M.D., Sagare A.P., Zlokovic B.V. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders // *Nat Rev Neurol*. 2018. Vol. 14, No. 3. P. 133–150. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.188
- 215.** Szabo L., Morey R., Palpant N.J., et al. Statistically based splicing detection reveals neural enrichment and tissue-specific induction of circular RNA during human fetal development // *Genome Biol*. 2015. Vol. 16. ID126. DOI: 10.1186/s13059-015-0690-5
- 216.** Tan G., Wang L., Liu Y., et al. The alterations of circular RNA expression in plasma exosomes from patients with schizophrenia // *J Cell Physiol*. 2021. Vol. 236, No. 1. P. 458–467. DOI: 10.1002/jcp.29873
- 217.** Tang M., Lv Y. The role of N⁶-methyladenosine modified circular RNA in pathophysiological processes // *Int J Biol Sci*. 2021. Vol. 17, No. 9. P. 2262–2277. DOI: 10.7150/ijbs.60131
- 218.** Venø M.T., Hansen T.B., Venø S.T., et al. Spatio-temporal regulation of circular RNA expression during porcine embryonic brain development // *Genome Biol*. 2015. Vol. 16. ID245. DOI: 10.1186/s13059-015-0801-3
- 219.** Verheijen B.M., Pasterkamp R.J. Commentary: FUS affects circular RNA expression in murine embryonic stem cell-derived motor neurons // *Front Mol Neurosci*. 2017. Vol. 10. ID 412. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00412
- 220.** Vijjaratnam N., Simuni T., Bandmann O., et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease // *Lancet Neurol*. 2021. Vol. 20, No. 7. P. 559–572. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00061-2
- 221.** Visanji N.P., Brooks P.L., Hazrati L.N., Lang A.E. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future // *Acta Neuropathol Commun*. 2013. Vol. 1. ID2. DOI: 10.1186/2051-5960-1-2
- 222.** Wang H., Li Z., Gao J., Liao Q. Circular RNA circPTK2 regulates oxygen-glucose deprivation-activated microglia-induced hippocampal neuronal apoptosis via miR-29b-SOCS-1-JAK2/STAT3-IL-1 β signaling // *Int J Biol Macromol*. 2019. Vol. 129. P. 488–496. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.02.041
- 223.** Wang S., Latallo M.J., Zhang Z., et al. Nuclear export and translation of circular repeat-containing intronic RNA in C9ORF72-ALS/FTD // *Nat Commun*. 2021. Vol. 12, No. 1. ID 4908. DOI: 10.1038/s41467-021-25082-9
- 224.** Wang W., Lv R., Zhang J., Liu Y. circSAMD4A participates in the apoptosis and autophagy of dopaminergic neurons via the miR29c-3p-mediated AMPK/mTOR pathway in Parkinson's disease // *Mol Med Rep*. 2021. Vol. 24, No. 1. ID 540. DOI: 10.3892/mmr.2021.12179
- 225.** Wang Z., Xu P., Chen B., et al. Identifying circRNA-associated-ceRNA networks in the hippocampus of Abeta1-42-induced Alzheimer's disease-like rats using microarray analysis // *Aging (Albany NY)*. 2018. Vol. 10, No. 4. P. 775–788. DOI: 10.18632/aging.101427
- 226.** Waters S., Tedroff J., Ponten H., et al. Pridopidine: Overview of pharmacology and rationale for its use in Huntington's disease // *J Huntingtons Dis*. 2018. Vol. 7, No. 1. P. 1–16. DOI: 10.3233/JHD-170267
- 227.** Whitwell J.L., Przybelski S.A., Weigang S.D., et al. Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study // *Brain*. 2009. Vol. 132, No. 11. P. 2932–2946. DOI: 10.1093/brain/awp232
- 228.** Wei H., Yuan Y., Liu S., et al. Detection of circulating miRNA levels in schizophrenia // *Am J Psychiatry*. 2015. Vol. 172, No. 11. P. 1141–1147. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14030273
- 229.** Witt S.N. Molecular chaperones, α -synuclein, and neurodegeneration // *Mol Neurobiol*. 2013. Vol. 47, No. 2. P. 552–560. DOI: 10.1007/s12035-012-8325-2
- 230.** Wen G., Zhou T., Gu W. The potential of using blood circular RNA as liquid biopsy biomarker for human diseases // *Protein Cell*. 2020. Vol. 12, No. 12. P. 911–946. DOI: 10.1007/s13238-020-00799-3
- 231.** Wu F., Han B., Wu S., et al. Circular RNA TLK1 aggravates neuronal injury and neurological deficits after ischemic stroke via miR-335-3p/TIPARP // *J Neurosci*. 2019. Vol. 39, No. 37. P. 7369–7393. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0299-19.2019
- 232.** Xiao W., Li J., Hu J., et al. Circular RNAs in cell cycle regulation: Mechanisms to clinical significance // *Cell Prolif*. 2021. Vol. 54, No. 12. ID e13143. DOI: 10.1111/cpr.13143
- 233.** Xie B.-S., Wang Y.-Q., Lin Y., et al. Circular RNA expression profiles alter significantly after traumatic brain injury in rats // *J Neurotrauma*. 2018. Vol. 35, No. 14. P. 1659–1666. DOI: 10.1089/neu.2017.5468
- 234.** Yamasaki T.R., Holmes B.B., Furman J.L., et al. Parkinson's disease and multiple system atrophy have distinct alpha-synuclein seed characteristics // *J Biol Chem*. 2019. Vol. 294, No. 3. P. 1045–1058. DOI: 10.1074/jbc.RA118.004471
- 235.** Yang K., Zeng L., Ge A., et al. A systematic review of the research progress of non-coding RNA in neuroinflammation and immune regulation in cerebral infarction/ischemia-reperfusion injury // *Front Immunol*. 2022. Vol. 13. ID 930171. DOI: 10.3389/fimmu.2022.930171
- 236.** Yang L., Zhang J., Kamelgarn M., et al. Subcellular localization and RNAs determine FUS architecture in different cellular compartments // *Hum Mol Genet*. 2015. Vol. 24, No. 18. P. 5174–5183. DOI: 10.1093/hmg/ddv239
- 237.** Yang R., Xu B., Yang B., et al. Non-coding RNAs: The extensive and interactive regulators of the blood-brain barrier permeability // *RNA Biol*. 2021. Vol. 18, No. S1. P. 108–116. DOI: 10.1080/15476286.2021.1950465
- 238.** Yang W., Wang X., Duan C., et al. Alpha-synuclein overexpression increases phospho-protein phosphatase 2A levels via formation of calmodulin/Src complex // *Neurochem Int*. 2013. Vol. 63, No. 3. P. 180–194. DOI: 10.1016/j.neuint.2013.06.010
- 239.** Yao G., Niu W., Zhu X., et al. hsa_circRNA_104597: a novel potential diagnostic and therapeutic biomarker for schizophrenia // *Biomark Med*. 2019. Vol. 13, No. 5. P. 331–340. DOI: 10.2217/bmm-2018-0447

240. Yoon G., Cho K.A., Song J., Kim Y.-K. Transcriptomic analysis of high fat diet fed mouse brain cortex // *Front Gen.* 2019. Vol. 10. ID 83. DOI: 10.3389/fgene.2019.00083
241. You X., Vlatkovic I., Babic A., et al. Neural circular RNAs are derived from synaptic genes and regulated by development and plasticity // *Nat Neurosci.* 2015. Vol. 18, No. 4. P. 603–610. DOI: 10.1038/nn.3975
242. Zamanpoor M. Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights // *Psychiatr Genet.* 2020. Vol. 30, No. 1. P. 1–9. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000245
243. Zhang M., Deng Y., Luo Y., et al. Control of BACE1 degradation and APP processing by ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 // *J Neurochem.* 2012. Vol. 120, No. 6. P. 1129–1138. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07644.x
244. Zhang P., Rasheed M., Liang J., et al. Emerging potential of exosomal non-coding RNA in Parkinson's disease: A Review // *Front Aging Neurosci.* 2022. Vol. 14. ID819836. DOI: 10.3389/fnagi.2022.819836
245. Zhang Y., Du L., Bai Y., et al. CircDYM ameliorates depressive-like behavior by targeting miR-9 to regulate microglial activation via HSP90 ubiquitination // *Mol Psychiatry.* 2018. Vol. 25, No. 6. P. 1175–1190. DOI: 10.1038/s41380-018-0285-0
246. Zhang Y., Xue W., Li X., et al. The biogenesis of nascent circular RNAs // *Cell Rep.* 2016. Vol. 15, No. 3. P. 611–624. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.058
247. Zhao X.D., Lu Y.Y., Guo H., et al. MicroRNA-7/NF- κ B signaling regulatory feedback circuit regulates gastric carcinogenesis // *J Cell Biol.* 2015. Vol. 210, No. 4. P. 613–627. DOI: 10.1083/jcb.201501073
248. Zhao Y., Alexandrov P.N., Jaber V., Lukiw W.J. Deficiency in the ubiquitin conjugating enzyme UBE2A in Alzheimer's disease (AD) is linked to deficits in a natural circular miRNA-7 sponge (circRNA; ciRS-7) // *Gene.* 2016. Vol. 7, No. 12. ID 116. DOI: 10.3390/genes7120116
249. Zhao Z., Li X., Jian D., et al. Hsa_circ_0054633 in peripheral blood can be used as a diagnostic biomarker of pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus // *Acta Diabetol.* 2017. Vol. 54, No. 3. P. 237–245. DOI: 10.1007/s00592-016-0943-0
250. Zhou Y., Gu C., Li J., et al. Aberrantly expressed long noncoding RNAs and genes in Parkinson's disease // *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018. Vol. 14. P. 3219–3229. DOI: 10.2147/NDT.S178435
251. Zhou Z.-B., Du D., Chen K.-Z., et al. Differential expression profiles and functional predication of circular ribonucleic acid in traumatic spinal cord injury of rats // *J Neurotrauma.* 2019. Vol. 36, No. 15. P. 2287–2297. DOI: 10.1089/neu.2018.6366
252. Zhu L., Zhao R., Huang L., et al. Circular RNA expression in the brain of a neonatal rat model of periventricular white matter damage // *Cell Physiol Biochem.* 2018. Vol. 49, No. 6. P. 2264–2276. DOI: 10.1159/000493829
253. Zhu Y., Zhu L., Wang X., Jin H. RNA-based therapeutics: an overview and prospectus // *Cell Death Dis.* 2022. Vol. 13, No. 7. ID644. DOI: 10.1038/s41419-022-05075-2
254. Zhu Z., Wang S., Cao Q., Li G. CircUBQLN1 promotes proliferation but inhibits apoptosis and oxidative stress of hippocampal neurons in epilepsy via the miR-155-mediated SOX7 up-regulation // *J Mol Neurosci.* 2021. Vol. 71, No. 9. P. 1933–1943. DOI: 10.1007/s12031-021-01838-2
255. Zhuang Z.-G., Zhang J.-A., Luo H.-L., et al. The circular RNA of peripheral blood mononuclear cells: Hsa_circ_0005836 as a new diagnostic biomarker and therapeutic target of active pulmonary tuberculosis // *Mol Immunol.* 2017. Vol. 90. P. 264–272. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.08.008
256. Zhuo C.-J., Hou W.-H., Jiang D.-G., et al. Circular RNAs in early brain development and their influence and clinical significance in neuropsychiatric disorders // *Neural Regen Res.* 2020. Vol. 15, No. 5. P. 817–823. DOI: 10.4103/1673-5374.268969
257. Zurawska A., Mycko M.P., Selmaj K.W. Circular RNAs as a novel regulatory mechanism in multiple sclerosis // *J Neuroimmunology.* 2019. Vol. 334. ID576971. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.576971

REFERENCES

1. Afanasieva OI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Antisense oligonucleotides and therapeutical monoclonal antibodies as a basement for novel biological lipidlowering drugs. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(8): 99–109. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-99-109
2. Bozhkova ED, Balandina OV, Konovalov AA. Autism spectrum disorders: state-of-the-art (Review). *Modern Technologies in Medicine.* 2020;12(2):111–120. (In Russ.) DOI: 10.17691/stm2020.12.2.14
3. Boyko AN, Gusev EI. Advances in multiple sclerosis research (Review). *The Doctor.* 2012;(5):9–15. (In Russ.)
4. Vassenina EE, Veryugina NI, Levin OS. Modern concepts of diagnosis and treatment frontotemporal dementia. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii.* 2015;(3):26–34. (In Russ.)
5. Vashchenko VI, Chuklovin AB, Shabanov PD. Circular RNAs in eukaryotic cells: origin, characteristics, mechanisms of molecular functioning in human malignant diseases. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2022;20(4):335–384. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF204335-384
6. Gulyaev SA. Specificity of biochemical mechanisms of excitation formation in symptomatic epilepsy (A review). *Russian Journal of Child Neurology.* 2011;6(1):31–38. (In Russ.)
7. Ershova MV, Akhmadullina DR, Fedotova EYu, Illarionovskiy SN. Current concept of multiple system atrophy. *Aktual'nye voprosy neurologii.* 2018;(4):3–12. (In Russ.) DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12051
8. Zuev VA. Immunology theory of Alzheimer disease pathogenesis: facts and hypothesis. *Modern Problems of Science and Education.* 2019;(4):28961. (In Russ.) DOI: 10.17513/spno.28961
9. Karlov VA. Evolution of LR. Zenkov. Epilepsy as a model for studying the CNS function. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2018;10(3):79–86. (In Russ.)
10. Klimenko LL, Skalny AV, Turna AA, et al. Metal-ligand homeostasis in etiopathogenesis of Alzheimer's disease (Review). *Microelements in Medicine.* 2016;17(4):3–10. (In Russ.) DOI: 10.19112/2413-6174-2016-17-4-3-10
11. Klyushnikov SA. Huntington's disease. *L.O. Badalyan Neurological Journal.* 2020;1(3):139–158. (In Russ.) DOI: 10.17816/2686-8997-2020-1-3-139-158
12. Krot KV. *Optimizatsiya lekarstvennogo obespecheniya bol'nykh shizofreniei: regional'nye farmakoepidemiologicheskie i farmakoeconomicheskie aspekty* [dissertation]. Khabarovsk, 2016. 186 p. (In Russ.)

13. Mikhel DV. Bipolar disorder: An epidemic or a consequence of the medicalization of society? *Vestnik of Saint Petersburg University. Sociology*. 2018;11(1):51–65. (In Russ.) DOI: 10.21638/spbu12.201.105
14. Morozova AYu, Zubkov EA, Zorkina YaA, et al. Genetic aspects of schizophrenia. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;(6):126–132. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201711761126-132
15. Pal'tsev MA, Polyakova VO, Lin'kova NS, et al. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy bolezni Al'tsgeimera. *Molecular medicine*. 2016;14(6):3–10. (In Russ.)
16. Panyukova AS. Statistics of mental disorders in the Russian Federation. *SKIF. Voprosy studencheskoi nauki*. 2019;(11):589–595. (In Russ.)
17. Pereverzev AP, Romanovskii RR, Shatalova NA, Ostroumova OD. Inflammaging: inflammation and oxidative stress as a cause of aging and cognitive decline. *Medical Council*. 2021;(4):48–58. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-48-58
18. Prozherina J. Modern insight into the problem of schizophrenia. *REMEDIUM*. 2018;(1–2):49–54. (In Russ.) DOI: 10.21518/1561-5936-2018-1-2-49-54
19. Razdorskaya VV, Voskresenskaya ON, Yudina GK. Parkinson's disease in Russia: prevalence and incidence. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016;12(3):379–384. (In Russ.)
20. Stolyarov ID, editor. *Rasseyannyi skleroz. Monoklonal'naya terapiya*. Moscow: Meditsina-Inform, 2019. 240 p. (In Russ.)
21. Simonova VV. Sovremennye vozmozhnosti issledovaniya kletochnykh i molekulyarnykh mekhanizmov bolezni Parkinsona. *New technologies*. 2018;(1):9–13. (In Russ.) DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12014
22. Skvortsova VI, Levitskii GN, Zakharova MN. *Nevrologiya: natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie*. Ed. by E.I. Guseva, A.N. Konovalova, A.B. Gekht. Moscow: GEOTAR-Meditsina, 2018. 688 p. (In Russ.)
23. Stefanova NA, Kolosova NG. Evolution of understanding of Alzheimer's disease pathogenesis. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2016;(1):6–13. (In Russ.)
24. Stoychev KR, Ivanov K, Kojuharov ChV, et al. Antipsychotics in schizophrenia treatment — Literature review. *Human. Sport. Medicine*. 2016;16(3):25–36. (In Russ.) DOI: 10.14529/hsm160304
25. Tappakhov AA, Popova TE, Nikolaeva TYa, et al. Epidemiology of Parkinson's disease in the world and Russia. *The Transbaikalian Bulletin*. 2016;(4):151–159. (In Russ.)
26. Shabanov PD, Orlov FA, Tutaeva VV, et al. Lekarstvennye sredstva, primenyaemye v gematologii: klassifikatsiya i opisaniye preparatov. In: Rukavitsyn OA, editor. *Ratsional'naya farmakoterapiya v gematologii*. Moscow: Litterra, 2021. P. 549–782. (In Russ.)
27. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(1):41–53. DOI: 10.1038/nrn1824
28. Ahmad R, Sportelli V, Ziller M, et al. Tracing early neurodevelopment in schizophrenia with induced pluripotent stem cells. *Cells*. 2018;7(9):140. DOI: 10.3390/cells7090140
29. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:617–628. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.203
30. Ansel A, Rosenzweig JP, Zisman PD, et al. Variation in gene expression in autism spectrum disorders: an extensive review of transcriptomic studies. *Front Neurosci*. 2016;10:601. DOI: 10.3389/fnins.2016.00601
31. Armakola M, Higgins MJ, Figley MD, et al. Inhibition of RNA lariat debranching enzyme suppresses TDP-43 toxicity in ALS disease models. *Nat Genet*. 2012;44(12):1302–1309. DOI: 10.1038/ng.2434
32. Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell*. 2014;56(1):55–66. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.08.019
33. Bai Y, Zhang Y, Han B, et al. Circular RNA DLGAP4 Ameliorates ischemic stroke outcomes by targeting miR-143 to regulate endothelial-mesenchymal transition associated with blood-brain barrier integrity. *J Neurosci*. 2018;38(1):32–50. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1348-17.2017
34. Bahn JH, Zhang Q, Li F, et al. The landscape of microRNA, Piwi-interacting RNA, and circular RNA in human saliva. *Clin Chem*. 2015;61(1):221–230. DOI: 10.1373/clinchem.2014.230433
35. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurology*. 2019;27(1):27–42. DOI: 10.1111/ene.14108
36. Banote RK, Akel S, Zelano J. Blood biomarkers in epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2022;146(4):362–368. DOI: 10.1111/ane.13616
37. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet*. 2015;386(10004):1672–1682. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4
38. Bartels T, Choi JG, Selkoe JS. α -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature*. 2011;477(7362):107–110. DOI: 10.1038/nature10324
39. Bassett AS, Collins EJ, Nuttall SE, Honer WG. Positive and negative symptoms in families with schizophrenia. *Schizophr Res*. 1993;11(1):9–19. DOI: 10.1016/0920-9964(93)90033-F
40. Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper, et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's. *Alzheimers Res Ther*. 2011;3(1):1. DOI: 10.1186/alzrt59
41. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, et al. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15005. DOI: 10.1038/nrdp.2015.5
42. Berge-Seidl V, Pihlström L, Maple-Grødem J, et al. The GBA variant E326K is associated with Parkinson's disease and explains a genome-wide association signal. *Neurosci Lett*. 2017;658:48–52. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.08.040
43. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234–256. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002
44. Boldrini M, Santiago AN, Hen R, et al. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacol*. 2013;38(6):1068–1077. DOI: 10.1038/npp.2013.5
45. Bonelli RM, et al. Gentington. *Circ Res*. 2001;117(10):884–890. DOI: 10.1002/mp.106
46. Brisinda D, Sorbo AR, Di Giacompo R, et al. Cardiovascular autonomic nervous system evaluation in Parkinson disease and multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 2014;336(1–2):197–202. DOI: 10.1016/j.jns.2013.10.039
47. Burré J, Sharma M, Tsetsenis T, et al. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly *in vivo* and *in vitro*. *Science*. 2010;329(5999):1663–1667. DOI: 10.1126/science.1195227
48. Burré J, Sharma M, Südhof TC. Alpha-synuclein assembles into higher-order multimers upon membrane binding to promote SNARE complex formation. *PNAS USA*. 2014;111(40):E4274–E4283. DOI: 10.1073/pnas.1416598111
49. Cacquevel M, Aeschbach L, Houacine J, Fraering PC. Alzheimer's disease-linked mutations in presenilin-1 result in a drastic loss of

- activity in purified γ -secretase complexes. *PLoS One*. 2012;7(4):e35133. DOI: 10.1371/journal.pone.0035133
50. Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular disease: Primary and secondary stroke prevention. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):295–308. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.001
51. Cardamone G, Paraboschi EM, Solda G, et al. Not only cancer: the long non-coding RNA MALAT1 affects the repertoire of alternatively spliced transcripts and circular RNAs in multiple sclerosis. *Hum Mol Genet*. 2018;28(9):1414–1428. DOI: 10.1093/hmg/ddy438
52. Cardno AG, Owen MJ. Genetic relationships between schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Schizophr Bull*. 2014;40(3):504–515. DOI: 10.1093/schbul/sbu016
53. Cervera-Carles L, Dols-Icardo O, Molina-Porcel L, et al. Assessing circular RNAs in Alzheimer's disease and fronto-temporal lobar degeneration. *Neurobiol Aging*. 2020;92:7–11. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.03.017
54. Charlson F, Van Ommeren M, Flaxman A, et al. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10194):240–248. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30934-1
55. Chen BJ, Huang S, Janitz M. Changes in circular RNA expression patterns during human foetal brain development. *Genomics*. 2019;111(4):753–758. DOI: 10.1016/j.ygeno.2018.04.015
56. Chen BJ, Mills JD, Takenaka K, et al. Characterization of circular RNAs landscape in multiple system atrophy brain. *J Neurochem*. 2016;139(3):485–496. DOI: 10.1111/jnc.13752
57. Chen M, Lai X, Wang X, et al. Long non-coding RNAs and circular RNAs: Insights into microglia and astrocyte mediated neurological diseases. *Front Mol Neurosci*. 2021;14:745066. DOI: 10.3389/fnmol.2021.745066
58. Chen RHC, Wislet-Gendebien S, Samuel F, et al. α -synuclein membrane association is regulated by the Rab3a recycling machinery and presynaptic activity. *J Biol Chem*. 2013;288(11):7438–7449. DOI: 10.1074/jbc.M112.439497
59. Chen W, Schuman E. Circular RNAs in brain and other tissues: a functional enigma. *Trends Neurosci*. 2016;39(9):597–604. DOI: 10.1016/j.tins.2016.06.006
60. Chen Y-J, Chen C-Y, Mai T-L, et al. Genome-wide, integrative analysis of circular RNA dysregulation and the corresponding circular RNA-microRNA-mRNA regulatory axes in autism. *Genome Res*. 2020;30(3):375–391. DOI: 10.1101/gr.255463.119
61. Choi B-K, Choi M-G, Kim J-Y, et al. Large α -synuclein oligomers inhibit neuronal SNARE-mediated vesicle docking. *PNAS USA*. 2013;110(10):4087–4092. DOI: 10.1073/pnas.1218424110
62. Corey DR. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nat Neurosci*. 2017;20(4):497–499. DOI: 10.1038/nn.4508
63. Cortés-López M, Miura P. Emerging functions of circular RNAs. *Yale J Biol Med*. 2016;89(4):527–537.
64. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, et al. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(9):931–939. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1394
65. Cui X, Niu W, Kong L, et al. hsa_circRNA_103636: potential novel diagnostic and therapeutic biomarker in Major depressive disorder. *Biomark Med*. 2016;10(9):943–952. DOI: 10.2217/bmm-2016-0130
66. D'Anca M, Buccellato FR, Fenoglio C, Galimberti D. Circular RNAs: emblematic players of neurogenesis and neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4134. DOI: 10.3390/ijms23084134
67. Deng H, Gao K, Jankovic J. The role of FUS gene variants in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(6):337–348. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.78
68. Dharap A, Bowen K, Place R, et al. Transient focal ischemia induces extensive temporal changes in rat cerebral microRNAome. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(4):675–687. DOI: 10.1038/jcbfm.2008.157
69. Dharap A, Nakka VP, Vemuganti R. Altered expression of PIWI RNA in the rat brain after transient focal ischemia. *Stroke*. 2011;42(4):1105–1109. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.598391
70. Dharap A, Nakka VP, Vemuganti R. Effect of focal ischemia on long noncoding RNAs. *Stroke*. 2012;43(10):2800–2802. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.669465
71. Dharap A, Pokrzywa C, Murali S, et al. MicroRNA miR-324-3p induces promoter-mediated expression of RelA gene. *PLoS One*. 2013;8(11):e79467. DOI: 10.1371/journal.pone.0079467
72. Dharap A, Pokrzywa C, Vemuganti R. Increased binding of stroke-induced long non-coding RNAs to the transcriptional co-expressors Sin3A and coREST. *ASN Neuro*. 2013;5(4):283–289. DOI: 10.1042/AN20130029
73. Dorostgou Z, Yadegar N, Dorostgou Z, et al. Novel insights into the role of circular RNAs in Parkinson disease: An emerging renaissance in the management of neurodegenerative diseases. *J Neurosci Res*. 2022;100(9):1775–1790. DOI: 10.1002/jnr.25094
74. Du C, Liu C, Kang J, et al. MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Immunol*. 2009;10(12):1252–1259. DOI: 10.1038/ni.1798
75. Du Y, Yu Y, Hu Y, et al. Genome-wide, integrative analysis implicates exosome-derived microRNA dysregulation in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2019;45(6):1257–1266. DOI: 10.1093/schbul/sby191
76. Duan X, Li L, Gan J, et al. Identification and functional analysis of circular RNAs induced in rats by middle cerebral artery occlusion. *Gen*. 2019;701:139–145. DOI: 10.1016/j.gene.2019.03.053
77. Dube U, Del-Aguila JL, Li Z, et al. An atlas of cortical circular RNA expression in Alzheimer disease brains demonstrates clinical and pathological associations. *Nat Neurosci*. 2019;22(11):1903–1912. DOI: 10.1038/s41593-019-0501-5
78. Dutta R, Trapp BD. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: insights from pathology. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):271–278. DOI: 10.1097/WCO.000000000000094
79. Ebbesen KK, Kjems J, Hansen TB. Circular RNAs: Identification, biogenesis and function. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1859(1):163–168. DOI: 10.1016/j.bbtagrm.2015.07.007
80. Emamzadeh FN. Alpha-synuclein structure, functions, and interactions. *J Res Med Sci*. 2016;21:29. DOI: 10.4103/1735-1995.181989
81. Emmanouilidou E, Minakaki G, Keramioti MV, et al. GABA transmission via ATP-dependent K⁺ channels regulates α -synuclein secretion in mouse striatum. *Brain*. 2016;139(3):871–890. DOI: 10.1093/brain/aww403
82. Enuke Y, Lauriola M, Feldman ME, et al. Circular RNAs are long-lived and display only minimal early alterations in response to a growth factor. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(3):1370–1383. DOI: 10.1093/nar/gkv1367
83. Errichelli L, Dini Modigliani S, Laneve P, et al. FUS affects circular RNA expression in murine embryonic stem cell-derived motor neurons. *Nat Commun*. 2017;8:14741. DOI: 10.1038/ncomms14741
84. Fang Y, Wang X, Li W, et al. Screening of circular RNAs and validation of circANKRD36 associated with inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Med*. 2018;42(4):1865–1874. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3783

85. Fenoglio C, Scarpini E, Galimberti D. Epigenetic regulatory modifications in genetic and sporadic frontotemporal dementia. *Expert Rev Neuroth.* 2018;18(6):469–475. DOI: 10.1080/14737175.2018.1481389
86. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: A phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet.* 2016;388(10063):3017–3026. DOI: 10.1016 / S0140-6736(16)31408-8
87. Fu Y, He W, Zhou C, et al. Bioinformatics analysis of circRNA expression and construction of “circRNA-miRNA-mRNA” competing endogenous RNAs networks in bipolar disorder patients. *Front Genet.* 2021;12:718976. DOI: 10.3389/fgene.2021.718976
88. Gao FB, Richter JD, Cleveland DW. Rethinking unconventional translation in neurodegeneration. *Cell.* 2017;171(5):994–1000. DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.042
89. GBD2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2018;392(10159):1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
90. Geng X, Lou H, Wang J, et al. α -synuclein binds the K (ATP) channel at insulin-secretory granules and inhibits insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;300(2):E276–E286. DOI: 10.1152/ajpendo.00262.2010
91. Ghafouri-Fard S, Badrlou E, Tahori M, et al. A Comprehensive review on the role of non-coding rnas in the pathophysiology of bipolar disorder. *Mol Sci.* 2022;22(10):5156. DOI: 10.3390/ijms22105156
92. Gokool A, Anwar F, Voineagu I. The landscape of circular RNA expression in the human brain. *Biol Psychiatry.* 2020;87(3):294–304. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.07.029
93. Gonda X, Petschner P, Eslari N, et al. Genetic variants in major depressive disorder: from pathophysiology to therapy. *Pharmacol Therapeut.* 2019;194:22–43. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.002
94. Greenway MJ, Andersen PM, Russ C, et al. ANG mutations segregate with familial and “sporadic” amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet.* 2006;38(4):411–413. DOI: 10.1038/ng1742
95. Grove J, Ripke S, Als TD, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet.* 2019;51(3):431–444. DOI: 10.1038/s41588-019-0344-8
96. Gruner H, Cortes-Lopez M, Cooper DA, et al. CircRNA accumulation in the aging mouse brain. *Sci Rep.* 2016;6:38907. DOI: 10.1038/srep38907
97. Haeusler AR, Donnelly CJ, Rothstein JD. The expanding biology of the C9orf72 nucleotide repeat expansion in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(6):383–395. DOI: 10.1038/nrn.2016.38
98. Han B, Zhang Y, Zhang Y, et al. Novel insight into circular RNA HECTD1 in astrocyte activation via autophagy by targeting MIR142-TIPARP: implications for cerebral ischemic stroke. *Autophagy.* 2018;14(7):1164–1184. DOI: 10.1080/15548627.2018.1458173
99. Hanan M, Soreq H, Kadener S. CircRNAs in the brain. *RNA Biol.* 2017;14(8):1028–1034. DOI: 10.1080/15476286.2016.1255398
100. Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature.* 2013;495(7441):384–388. DOI: 10.1038/nature11993
101. Harciarek M, Cosentino S. Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes. *Int Rev Psychiatry.* 2013;25(2):178–196. DOI: 10.3109/09540261.2013.763340
102. Hayes JF, Miles J, Walters K, et al. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;131(6):417–425. DOI: 10.1111/acps.12408
103. Henley SMD, Wild EJ, Hobbs NZ, et al. Whole-brain atrophy as a measure of progression in premanifest and early Huntington’s disease. *Mov Disord.* 2009;24(6):932–936. DOI: 10.1002/mds.22485
104. Hofmann JW, Seeley WW, Huang EJ. RNA binding proteins and the pathogenesis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Rev Pathol.* 2019;14:469–495. DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012955
105. Holdt LM, Kohlmaier A, Teupser D. Circular RNAs as therapeutic agents and targets. *Front Physiol.* 2018;9:1262. DOI: 10.3389/fphys.2018.01262
106. Huang J-L, Xu Z-H, Yang S-M, et al. Identification of differentially expressed profiles of Alzheimer’s disease Associated Circular RNAs in a Panax notoginseng saponins-treated Alzheimer’s disease mouse model. *Comput Struct Biotechnol J.* 2018;16:523–531. DOI: 10.1016/j.csbj.2018.10.010
107. Huang R, Zhang Y, Bai Y, et al. N⁶-methyladenosine modification of fatty acid amide hydrolase messenger RNA in circular RNA STAG1-regulated astrocyte dysfunction and depressive-like behaviors. *Biol Psych.* 2020;88(5):392–404. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.02.018
108. Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psych.* 2019;6(3):211–224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X
109. Huang Z-K, Yao F-Y, Xu J-Q, et al. Microarray expression profile of circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells from active tuberculosis patients. *Cell Physiol Biochem.* 2018;45(3):1230–1240. DOI: 10.1159/000487454
110. Idda ML, Munk R, Abdelmohsen K, Gorospe M. Noncoding RNAs in Alzheimer’s disease. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2018;9(2):e1463. DOI: 10.1002/wrna.1463
111. Iparraguirre L, Alberro A, Hansen TB, et al. Profiling of plasma extracellular vesicle transcriptome reveals that circRNAs are prevalent and differ between multiple sclerosis patients and healthy controls. *Biomedicines.* 2021;9(12):1850. DOI: 10.3390/biomedicines9121850
112. Jiang L, Li H, Fan Z, et al. Circular RNA expression profiles in neonatal rats following hypoxic-ischemic brain damage. *Int J Mol Med.* 2019;43(4):1699–1708. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4111
113. Jiang Y-J, Cao S-Q, Gao L-B, et al. Circular ribonucleic acid expression profile in mouse cortex after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2019;36(7):1018–1028. DOI: 10.1089/neu.2018.5647
114. Jin H, Kanthasamy A, Ghosh A, et al. α -synuclein negatively regulates protein kinase Cd expression to suppress apoptosis in dopaminergic neurons by reducing p300 histone acetyltransferase activity. *J Neurosci.* 2011;31(6):2035–2051. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5634-10.2011
115. Junn E, Lee K-W, Jeong BS, et al. Repression of alpha-synuclein expression and toxicity by microRNA-7. *PNAS USA.* 2009;106(31):13052–13057. DOI: 10.1073/pnas.0906277106
116. Karch CM, Jeng AT, Nowotny P, et al. Expression of novel Alzheimer’s disease risk genes in control and Alzheimer’s disease. *PLoS One.* 2012;7(11):e50976. DOI: 10.1371/journal.pone.0050976
117. Keeler AM, Flotte TR. Recombinant adeno-associated virus gene therapy in light of luxturna (and Zolgensma and Glybera): Where are we, and how did we get here? *Ann Rev Virol.* 2019;6(1):601–621. DOI: 10.1146/annurev-virology-092818-015530
118. Kim T, Mehta SL, Morris-Blanco KC, et al. The microRNA miR-7a-5p ameliorates ischemic brain damage by repressing alpha-synuclein. *Sci Signal.* 2018;11(560):eaat4285. DOI: 10.1126/scisignal.aat4285.

119. Kim TD, Paik SR, Yang CH, Kim J. Structural changes in alpha-synuclein affect its chaperone-like activity *in vitro*. *Protein Sci*. 2000;9(12):2489–2496. DOI: 10.1110/ps.9.12.2489
120. Knupp D, Miura P. CircRNA accumulation: A new hallmark of aging? *Mech Ageing Dev*. 2018;173:71–79. DOI: 10.1016/j.mad.2018.05.001
121. Koničková D, Menšíková K, Tučková L, et al. Biomarkers of neurodegenerative diseases: biology, taxonomy, clinical relevance, and current research status. *Biomedicines*. 2022;10(7):1760. DOI: 10.3390/biomedicines10071760
122. Kordasiewicz HB, Stanek LM, Wancewicz EV, et al. Sustained therapeutic reversal of huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis. *Neuron*. 2012;74(6):1031–1044. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.05.009
123. Kraus TFJ, Haider M, Spanner J, et al. Altered long non-coding RNA expression precedes the course of Parkinson's disease — a preliminary report. *Mol Neurobiol*. 2017;54(4):2869–2877. DOI: 10.1007/s12035-016-9854-x
124. Kumar L, Shamsuzzama, Jadiya P, et al. Functional characterization of novel circular RNA molecule, circzip-2 and its synthesizing gene zip-2 in *C. elegans* model of Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 2018;55(8):6914–6926. DOI: 10.1007/s12035-018-0903-5
125. Kume K, Iwama H, Deguchi K, et al. Serum microRNA expression profiling in patients with multiple system atrophy. *Mol Med Rep*. 2018;17(1):852–860. DOI: 10.3892/mmr.2017.7995
126. Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2009;323(5918):1205–1208. DOI: 10.1126/science.1166066
127. Lagier-Tourenne C, Polymenidou M, Hutt KR, et al. Divergent roles of ALS-linked proteins FUS/TLS and TDP-43 intersect in processing long pre-mRNAs. *Nat Neurosci*. 2012;15(11):1488–1497. DOI: 10.1038/nn.3230
128. Lambert J-C, Grenier-Boley B, Harold D, et al. Genome-wide haplotype association study identifies the FRMD4A gene as a risk locus for Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2013;18(4):461–470. DOI: 10.1038/mp.2012.14
129. Lasda E, Parker R. Circular RNAs Co-Precipitate with extracellular vesicles: A possible mechanism for circRNA clearance. *PLoS ONE*. 2016;11(2): e0148407. DOI: 10.1371/journal.pone.0148407
130. Latchoumycandane C, Anantharam V, Kitazawa M, et al. Protein kinase Cdelta is a key downstream mediator of manganese-induced apoptosis in dopaminergic neuronal cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313(1):46–55. DOI: 10.1124/jpet.104.078469
131. Lee S, Mankhong S, Kang J-H. Extracellular vesicle as a source of Alzheimer's biomarkers: Opportunities and challenges. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1728. DOI: 10.3390/ijms20071728
132. Lee S-Y, Lu R-B, Wang L-J, et al. Serum miRNA as a possible biomarker in the diagnosis of bipolar II disorder. *Sci Rep*. 2020;10(1):1131. DOI: 10.1038/s41598-020-58195-0
133. Li H, Li K, Lai W, et al. Comprehensive circular RNA profiles in plasma reveals that circular RNAs can be used as novel biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Clin Chim Acta*. 2018;480:17–25. DOI: 10.1016/j.cca.2018.01.026
134. Li J, Shi Q, Wang Q, et al. Profiling circular RNA in methamphetamine-treated primary cortical neurons identified novel circRNAs related to methamphetamine addiction. *Neurosci Lett*. 2019;701:146–153. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.02.032
135. Li P, Chen S, Chen H, et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer. *Clin Chim Acta*. 2015;444:132–136. DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.018
136. Li Y, Zheng Q, Bao C, et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: A promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res*. 2015;25(8):981–984. DOI: 10.1038/cr.2015.82
137. Li Z, Liu S, Li X, et al. Circular RNA in schizophrenia and depression. *Front Psychiatry*. 2020;11:392. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00392
138. Liao F, Zhu L, Yang J, et al. Whole transcriptome sequencing identified CircRNA Profiles and the related networks in schizophrenia. *J Mol Neurosci*. 2022;72:1622–1635. DOI: 10.1007/s12031-022-02013-x
139. Li J, Sun D, Pu W, et al. Circular RNAs in cancer: Biogenesis, function, and clinical significance. *Trends Cancer*. 2020;6(4):319–336. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.01.012
140. Lipp A, Sandroni P, Ahlskog JE, et al. Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease with and without autonomic failure. *Arch Neurol*. 2009;66(6):742–750. DOI: 10.1001/archneurol.2009.71
141. Liu C, Zhang C, Yang J, et al. Screening circular RNA expression patterns following focal cerebral ischemia in mice. *Oncotarget*. 2017;8(49):86535–86547. DOI: 10.18632/oncotarget.21238
142. Liu J, Yue Y, Han D, et al. A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N⁶-adenosine methylation. *Nat Chem Biol*. 2014;10(2):93–95. DOI: 10.1038/nchembio.1432
143. Liu Q, Li Q, Zhang R, et al. circ-Pank1 promotes dopaminergic neuron neurodegeneration through modulating miR-7a-5p/α-syn pathway in Parkinson's disease. *Cell Death Disease*. 2022;13(5):477. DOI: 10.1038/s41419-022-04934-2
144. Liu S, Zhang F, Shugart YY, et al. The early growth response protein 1-miR-30a-5p-neurogenic differentiation factor 1 axis as a novel biomarker for schizophrenia diagnosis and treatment monitoring. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1): e998. DOI: 10.1038/tp.2016.268
145. Lukiw WJ. Circular RNA (circRNA) in Alzheimer's disease (AD). *Front Gen*. 2013;4:307. DOI: 10.3389/fgene.2013.00307
146. Maass PG, Glažar P, Memczak S, et al. A map of human circular RNAs in clinically relevant tissues. *J Mol Med (Berl)*. 2017;95(11):1179–1189. DOI:10.1007/s00109-017-1582-9
147. MacDonald ME, Ambrose CM, Duyao MP, et al. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993;72(6):971–983. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90585-E
148. Mackenzie IRA, Bigio EH, Ince PG, et al. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Ann Neurol*. 2007;61(5):427–434. DOI: 10.1002/ana.21147
149. Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*. 2010;9(10):995–1007. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70195-2
150. Mahmoudi E, Fitzsimmons C, Geaghan MP, et al. Circular RNA biogenesis is decreased in postmortem cortical gray matter in schizophrenia and may alter the bioavailability of associated miRNA. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(6):1043–1054. DOI: 10.1038/s41386-019-0348-1
151. Mahmoudi E, Green MJ, Cairns MJ. Dysregulation of circRNA expression in the peripheral blood of individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *J Mol Med (Berl)*. 2021;99(7):981–991. DOI: 10.1007/s00109-021-02070-6
152. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299–2312. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2

153. Majidinia M, Mihanfar A, Rahbarghazi R, et al. The roles of non-coding RNAs in Parkinson's disease. *Mol Biol Rep.* 2016;43(11):1193–1204. DOI: 10.1007/s11033-016-4054-3
154. Marfil-Marin E, Santamaria-Olmedo M, PerezGrovas-Saltijeral A, et al. circRNA regulates dopaminergic synapse, MAPK, and long-term depression pathways in Huntington disease. *Mol Neurobiol.* 2021;58(12):6222–6231. DOI: 10.1007/s12035-021-02536-1
155. Marques TM, Kuiperij HB, Bruinsma IB, et al. MicroRNAs in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mol Neurobiol.* 2017;54(19):7736–7745. DOI: 10.1007/s12035-016-0253-0
156. Martinez J, Moeller I, Erdjument-Bromage H, et al. Parkinson's disease-associated alpha-synuclein is a calmodulin substrate. *J Biol Chem.* 2003;278(19):17379–17387. DOI: 10.1074/jbc.M209020200
157. Mathis S, Le Masson G. RNA-targeted therapies and amyotrophic lateral sclerosis. *Biomedicines.* 2018;6(1):9. DOI: 10.3390/biomedicines6010009
158. McIntyre RS, Berk M, Brieze E, et al. Bipolar disorders. *Lancet.* 2020;396(10265):1841–1856. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31544-0
159. Meade RM, Fairlie DP, Mason JM. Alpha-synuclein structure and Parkinson's disease — lessons and emerging principles. *Mol Neurodegeneration.* 2019;14(1):29. DOI: 10.1186/s13024-019-0329-1
160. Mehta SL, Dempsey RJ, Vemuganti R. Role of circular RNAs in brain development and CNS diseases. *Prog Neurobiol.* 2020;186:101746. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101746
161. Mehta SL, Kim T, Vemuganti R. Long noncoding RNA FosDT promotes ischemic brain injury by interacting with REST-associated chromatin-modifying proteins. *J Neurosci.* 2015;35(50):16443–16449. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2943-15.2015
162. Mehta SL, Manhas N, Raghubir R. Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics. *Brain Res Rev.* 2007;54(1):34–66. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2006.11.003
163. Mehta SL, Pandi G, Vemuganti R. Circular RNA expression profiles alter significantly in mouse brain after transient focal ischemia. *Stroke.* 2017;48(9):2541–2548. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017469
164. Meissner L, Gallozzi M, Balbi M, et al. Temporal profile of MicroRNA expression in contused cortex after traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma.* 2016;33(8):713–720. DOI: 10.1089/neu.2015.4077
165. Xiao M-S, Ai Y, Wilusz JE. Biogenesis and functions of circular RNAs come into focus. *Trends Cell Biol.* 2019;30(3):226–240. DOI: 10.1016/j.tcb.2019.12.004
166. Memczak S, Papavasileiou P, Peters O, Rajewsky N. Identification and characterization of circular RNAs as a new class of putative biomarkers in human blood. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0141214. DOI: 10.1371/journal.pone.0141214
167. Mi Z, Zhongqiang C, Caiyun J, et al. Circular RNA detection methods: A minireview. *Talanta.* 2022;238(Pt 2):123066. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.123066
168. Miller TM, Pestronk A, David W, et al. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: A phase 1, randomised, first-in-man study. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):435–442. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70061-9
169. Miller SJ, Campbell CE, Jimenez-Corea HA, et al. Neuroglial senescence, α -synucleinopathy, and the therapeutic potential of senolytics in Parkinson's disease. *Front Neurosci.* 2022;16:824191. DOI: 10.3389/fnins.2022.824191
170. Misir S, Wu N, Yang BB. Specific expression and functions of circular RNAs. *Cell Death Differ.* 2022;29(3):481–491. DOI: 10.1038/s41418-022-00948-7
171. Mo D, Li X, Raabe CA. The role of A β circRNA in Alzheimer's disease: alternative mechanism of A β biogenesis from A β circRNA translation. *bioRxiv.* 2020;260968. DOI: 10.1101/260968
172. Mori K, Weng S-M, Arzberger T, et al. The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTL/ALS. *Science.* 2013;339(6125):1335–1338. DOI: 10.1126/science.1232927
173. Nedoluzhko A, Gruzdeva N, Sharko F, et al. The biomarker and therapeutic potential of circular RNAs in schizophrenia. *Cells.* 2020;9(10):2238. DOI: 10.3390/cells9102238
174. Neil EE, Bisaccia EK, Nusinersen: A novel antisense oligonucleotide for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019;24(3):194–203. DOI: 10.5863/1551-6776-24.3.194
175. Nguyen LD, Chau RK, Krichevsky AM. Small molecule drugs targeting non-coding RNAs as treatments for Alzheimer's disease and related dementias. *Genes.* 2021;12(12):2005. DOI: 10.3390/genes12122005
176. Ostrerova N, Petrucci L, Farrer M, et al. Alpha-synuclein shares physical and functional homology with 14-3-3 proteins. *J Neurosci.* 1999;19(14):5782–5791. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-14-05782.1999
177. Ouyang Q, Wu J, Jiang Z, et al. Microarray expression profile of circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Cell Physiol Biochem.* 2017;42(2):651–659. DOI: 10.1159/000477883
178. Paim LR, Schreiber R, de Rossi G, et al. Circulating microRNAs, vascular risk, and physical activity in spinal cord-injured subjects. *J Neurotrauma.* 2019;36(6):845–852. DOI: 10.1089/neu.2018.5880
179. Pandi G, Nakka VP, Dharap A, et al. MicroRNA miR-29c down-regulation leading to de-repression of its target DNA methyltransferase 3a promotes ischemic brain damage. *PLoS One.* 2013;8(3):e58039. DOI: 10.1371/journal.pone.0058039
180. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, et al. Stress, epigenetics and depression: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102:139–152. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.010
181. Park SM, Jung HY, Kim TD, et al. Distinct roles of the N-terminal-binding domain and the C-terminal-solubilizing domain of alpha-Synuclein, a molecular chaperone. *Biol Chem.* 2002;277(32):28512–28520. DOI: 10.1074/jbc.M111971200
182. Peng XM, Tehranian R, Dietrich P, et al. Alpha-synuclein activation of protein phosphatase 2A reduces tyrosine hydroxylase phosphorylation in dopaminergic cells. *J Cell Sci.* 2005;118(15):3523–3530. DOI: 10.1242/jcs.02481
183. Petkovic S, Muller S. Synthesis and engineering of circular RNAs. In: C. Dieterich, A. Papantonis editors. *Circular RNAs. Methods in Molecular Biology.* Vol. 1724. New York: Humana Press, 2018. P. 167–180. DOI: 10.1007/978-1-4939-7562-4_14
184. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(2):223–236. DOI: 10.1176/jnp.14.2.223
185. Piwecka M, Glazar P, Hernandez-Miranda LR, et al. Loss of a mammalian circular RNA locus causes miRNA deregulation and affects brain function. *Science.* 2017;357(6357):eaam8526. DOI: 10.1126/science.aam8526
186. Pressman PS, Miller BL. Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry.* 2014;75(7):574–581. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.11.006
187. Prusiner SB, Woerman AL, Mordes DA, et al. Evidence for α -synuclein prions causing multiple system atrophy in hu-

- mans with parkinsonism. *PNAS USA*. 2015;112(38):E5308–E5317. DOI: 10.1073/pnas.1514475112
188. Qian H, Kang X, Hu J, et al. Reversing a model of Parkinson's disease with in situ converted nigral neurons. *Nature*. 2020;582(7813):550–556. DOI: 10.1038/s41586-020-2388-4
189. Quarrell OW, Nance MA, Nopoulos P, et al. Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2013;3(3):nmt.13.18. DOI: 10.2217/nmt.13.18
190. Qin C, Liu CB, Yang DG, et al. Circular rna expression alteration and bioinformatics analysis in rats after traumatic spinal cord injury. *Front Mol Neuroscience*. 2018;11:497. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00497
191. Rademakers R, Hutton M. The genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7(5):434–442. DOI: 10.1007/s11910-007-0067-6
192. Ravník-Glavač M, Glavač D. Circulating RNAs as potential biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1714. DOI: 10.3390/ijms21051714
193. Redell JB, Moore AN, Ward NH, et al. Human traumatic brain injury alters plasma microRNA levels. *J Neurotrauma*. 2010;27(12):2147–2156. DOI: 10.1089/neu.2010.1481
194. Rodriguez-Araujo G, Nakagami H, Hayashi H, et al. Alpha-synuclein elicits glucose uptake and utilization in adipocytes through the Gab1/PI3K/Akt transduction pathway. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(6):1123–1133. DOI: 10.1007/s00018-012-1198-8
195. Rodriguez-Araujo G, Nakagami H, Takami Y, et al. Low alpha-synuclein levels in the blood are associated with insulin resistance. *Sci Rep*. 2015;5(1):12081. DOI: 10.1038/srep12081
196. Roy S, Kanda M, Nomura S, et al. Diagnostic efficacy of circular RNAs as noninvasive, liquid biopsy biomarkers for early detection of gastric cancer. *Mol Cancer*. 2022;21(1):42. DOI: 10.1186/s12943-022-01527-7
197. Rybak-Wolf A, Plass M. RNA dynamics in Alzheimer's disease. *Molecules*. 2021;26(17):5113. DOI: 10.3390/molecules26175113
198. Rybak-Wolf A, Stottmeister C, Glažar P, et al. Circular RNAs in the mammalian brain are highly abundant, conserved, and dynamically expressed. *Mol Cell*. 2015;58(5):870–885. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.03.027
199. Ruipérez V, Darios F, Davletov B. Alpha-synuclein, lipids and Parkinson's disease. *Prog Lipid Res*. 2010;49(4):420–428. DOI: 10.1016/j.plipres.2010.05.004
200. Sabirzhanov B, Stoica BA, Zhao Z, et al. miR-711 upregulation induces neuronal cell death after traumatic brain injury. *Cell Death Differ*. 2016;23(4):654–668. DOI: 10.1038/cdd.2015.132
201. Salzman J, Chen RE, Olsen MN, et al. Cell-type specific features of circular RNA expression. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003777. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003777
202. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell*. 2020;180(3):568–584. e523. DOI: 10.1016/j.cell.2019.12.036
203. Schaffner S, Khurana R, Refolo V, et al. Regulatory network precede motor symptoms in a mouse model of multiple system atrophy: Clinical implications. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150705. DOI: 10.1371/journal.pone.0150705
204. Schultz SK, Andreasen NC. Schizophrenia. *Lancet*. 1999;353(9162):1425–1430. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07549-7
205. Shang Y, Huang EJ. Mechanisms of FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res*. 2016;1647:65–78. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.03.036
206. Shao L, Jiang G-T, Yang X-L, et al. Silencing of circIgf1r plays a protective role in neuronal injury via regulating astrocyte polarization during epilepsy. *FASEB J*. 2021;35(2): e21330. DOI: 10.1096/fj.202001737RR
207. Sharma A, Lyashchenko AK, Lu L, et al. ALS-associated mutant FUS induces selective motor neuron degeneration through toxic gain of function. *Nat Commun*. 2016;7:10465. DOI: 10.1038/ncomms10465
208. Sharma SK, Chorell E, Steneberg P, et al. Insulin-degrading enzyme prevents α -synuclein fibril formation in a nonproteolytic manner. *Sci Rep*. 2015;5(1):12531. DOI: 10.1038/srep12531
209. Shi Y, Song R, Wang Z, et al. Potential clinical value of circular RNAs as peripheral biomarkers for the diagnosis and treatment of major depressive disorder. *EBioMedicine*. 2021;66:103337. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.66:103337
210. Shi Z, Chen T, Yao Q, et al. The circular RNA ciRS-7 promotes APP and BACE1 degradation in an NF-kappaB-dependent manner. *Febs J*. 2017;284(7):1096–1109. DOI: 10.1111/febs.14045
211. Singh M, Dwibedy SLL, Biswal SR, et al. Circular RNA: A novel and potential regulator in pathophysiology of schizophrenia. *Metab Brain Dis*. 2022;37(5):1309–1316. DOI: 10.1007/s11011-022-00978-7
212. Snowden JS, Harris JM, Thompson JC, et al. Semantic dementia and the left and right temporal lobes. *Cortex*. 2018;107:188–203. DOI: 10.1016/j.cortex.2017.08.024
213. Sierksma A, Escott-Price V, De Strooper B. Translating genetic risk of Alzheimer's disease into mechanistic insight and drug targets. *Science*. 2020;370(6512):61–66. DOI: 10.1126/science.abb8575
214. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(3):133–150. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.188
215. Szabo L, Morey R, Palant NJ, et al. Statistically based splicing detection reveals neural enrichment and tissue-specific induction of circular RNA during human fetal development. *Genome Biol*. 2015;16:126. DOI: 10.1186/s13059-015-0690-5
216. Tan G, Wang L, Liu Y, et al. The alterations of circular RNA expression in plasma exosomes from patients with schizophrenia. *J Cell Physiol*. 2021;236(1):458–467. DOI: 10.1002/jcp.29873
217. Tang M, Lv Y. The role of N⁶-methyladenosine modified circular RNA in pathophysiological processes. *Int J Biol Sci*. 2021;17(9): 2262–2277. DOI: 10.7150/ijbs.60131
218. Venø MT, Hansen TB, Venø ST, et al. Spatio-temporal regulation of circular RNA expression during porcine embryonic brain development. *Genome Biol*. 2015;16:245. DOI: 10.1186/s13059-015-0801-3
219. Verheijen BM, Pasterkamp RJ. Commentary: FUS affects circular RNA expression in murine embryonic stem cell-derived motor neurons. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:412. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00412
220. Vijjaratnam 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
221. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati LN, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun*. 2013;1:2. DOI: 10.1186/2051-5960-1-2
222. Wang H, Li Z, Gao J, Liao Q. Circular RNA circPTK2 regulates oxygen-glucose deprivation-activated microglia-induced hippocampal neuronal apoptosis via miR-29b-SOCS-1-JAK2/STAT3-IL-1 β signaling. *Int J Biol Macromol*. 2019;129:488–496. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.02.041

223. Wang S, Latallo MJ, Zhang Z, et al. Nuclear export and translation of circular repeat-containing intronic RNA in C9ORF72-ALS/FTD. *Nat Commun.* 2021;12(1):4908. DOI: 10.1038/s41467-021-25082-9
224. Wang W, Lv R, Zhang J, Liu Y. circSAMD4A participates in the apoptosis and autophagy of dopaminergic neurons via the miR-29c-3p-mediated AMPK/mTOR pathway in Parkinson's disease. *Mol Med Rep.* 2021;24(1):540. DOI: 10.3892/mmr.2021.12179
225. Wang Z, Xu P, Chen B, et al. Identifying circRNA-associated-ceRNA networks in the hippocampus of Abeta1-42-induced Alzheimer's disease-like rats using microarray analysis. *Aging (Albany NY).* 2018;10(4):775–788. DOI: 10.18632/aging.101427
226. Waters S, Tedroff J, Ponten H, et al. Pridopidine: Overview of pharmacology and rationale for its use in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis.* 2018;7(1):1–16. DOI: 10.3233/JHD-170267
227. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigang SD, et al. Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study. *Brain.* 2009;132(11):2932–2946. DOI: 10.1093/brain/awp232
228. Wei H, Yuan Y, Liu S, et al. Detection of circulating miRNA levels in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2015;172(11):1141–1147. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14030273
229. Witt SN. Molecular chaperones, α -synuclein, and neurodegeneration. *Mol Neurobiol.* 2013;47(2):552–560. DOI: 10.1007/s12035-012-8325-2
230. Wen G, Zhou T, Gu W. The potential of using blood circular RNA as liquid biopsy biomarker for human diseases. *Protein Cell.* 2020;12(12):911–946. DOI: 10.1007/s13238-020-00799-3
231. Wu F, Han B, Wu S, et al. Circular RNA TLK1 aggravates neuronal injury and neurological deficits after ischemic stroke via miR-335-3p/TIPARP. *J Neurosci.* 2019;39(37):7369–7393. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0299-19.2019
232. Xiao W, Li J, Hu J, et al. Circular RNAs in cell cycle regulation: Mechanisms to clinical significance. *Cell Prolif.* 2021;54(12):e13143. DOI: 10.1111/cpr.13143
233. Xie B-S, Wang Y-q, Lin Y, et al. Circular RNA expression profiles alter significantly after traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma.* 2018;35(14):1659–1666. DOI: 10.1089/neu.2017.5468
234. Yamasaki TR, Holmes BB, Furman JL, et al. Parkinson's disease and multiple system atrophy have distinct alpha-synuclein seed characteristics. *J Biol Chem.* 2019;294(3):1045–1058. DOI: 10.1074/jbc.RA118.004471
235. Yang K, Zeng L, Ge A, et al. A systematic review of the research progress of non-coding RNA in neuroinflammation and immune regulation in cerebral infarction/ischemia-reperfusion injury. *Front Immunol.* 2022;13:930171. DOI: 10.3389/fimmu.2022.930171
236. Yang L, Zhang J, Kamelgarn M, et al. Subcellular localization and RNAs determine FUS architecture in different cellular compartments. *Hum Mol Genet.* 2015;24(18):5174–5183. DOI: 10.1093/hmg/ddv239
237. Yang R, Xu B, Yang B, et al. Non-coding RNAs: The extensive and interactive regulators of the blood-brain barrier permeability. *RNA Biol.* 2021;18(S1):108–116. DOI: 10.1080/15476286.2021.1950465
238. Yang W, Wang X, Duan C, et al. Alpha-synuclein overexpression increases phospho-protein phosphatase 2A levels via formation of calmodulin/Src complex. *Neurochem Int.* 2013;63(3):180–194. DOI: 10.1016/j.neuint.2013.06.010
239. Yao G, Niu W, Zhu X, et al. hsa_circRNA_104597: a novel potential diagnostic and therapeutic biomarker for schizophrenia. *Bio-mark Med.* 2019;13(5):331–340. DOI: 10.2217/bmm-2018-0447
240. Yoon G, Cho KA, Song J, Kim Y-K. Transcriptomic analysis of high fat diet fed mouse brain cortex. *Front Gen.* 2019;10:83. DOI: 10.3389/fgene.2019.00083
241. You X, Vlatkovic I, Babic A, et al. Neural circular RNAs are derived from synaptic genes and regulated by development and plasticity. *Nat Neurosci.* 2015;18(4):603–610. DOI: 10.1038/nn.3975
242. Zamanpoor M. Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatr Genet.* 2020;30(1):1–9. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000245
243. Zhang M, Deng Y, Luo Y, et al. Control of BACE1 degradation and APP processing by ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1. *J Neurochem.* 2012;120(6):1129–1138. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07644.x
244. Zhang P, Rasheed M, Liang J, et al. Emerging potential of exosomal non-coding RNA in Parkinson's disease: A Review. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:819836. DOI: 10.3389/fnagi.2022.819836
245. Zhang Y, Du L, Bai Y, et al. CircDYM ameliorates depressive-like behavior by targeting miR-9 to regulate microglial activation via HSP90 ubiquitination. *Mol Psychiatry.* 2018;25(6):1175–1190. DOI: 10.1038/s41380-018-0285-0
246. Zhang Y, Xue W, Li X, et al. The biogenesis of nascent circular RNAs. *Cell Rep.* 2016;15(3):611–624. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.058
247. Zhao XD, Lu YY, Guo H, et al. MicroRNA-7/NF- κ B signaling regulatory feedback circuit regulates gastric carcinogenesis. *J Cell Biol.* 2015;210(4):613–627. DOI: 10.1083/jcb.201501073
248. Zhao Y, Alexandrov PN, Jaber V, Lukiw WJ. Deficiency in the ubiquitin conjugating enzyme UBE2A in Alzheimer's disease (AD) is linked to deficits in a natural circular miRNA-7 sponge (circRNA; ciRS-7). *Gene.* 2016;7(12):116. DOI: 10.3390/genes7120116
249. Zhao Z, Li X, Jian D, et al. Hsa_circ_0054633 in peripheral blood can be used as a diagnostic biomarker of pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2017;54(3):237–245. DOI: 10.1007/s00592-016-0943-0
250. Zhou Y, Gu C, Li J, et al. Aberrantly expressed long noncoding RNAs and genes in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:3219–3229. DOI: 10.2147/NDT.S178435
251. Zhou Z-B, Du D, Chen K-Z, et al. Differential expression profiles and functional predication of circular ribonucleic acid in traumatic spinal cord injury of rats. *J Neurotrauma.* 2019;36(15):2287–2297. DOI: 10.1089/neu.2018.6366
252. Zhu L, Zhao R, Huang L, et al. Circular RNA expression in the brain of a neonatal rat model of periventricular white matter damage. *Cell Physiol Biochem.* 2018;49(6):2264–2276. DOI: 10.1159/000493829
253. Zhu Y, Zhu L, Wang X, Jin H. RNA-based therapeutics: an overview and prospectus. *Cell Death Dis.* 2022;13(7):644. DOI: 10.1038/s41419-022-05075-2
254. Zhu Z, Wang S, Cao Q, Li G. CircUBQLN1 promotes proliferation but inhibits apoptosis and oxidative stress of hippocampal neurons in epilepsy via the miR-155-mediated SOX7 upregulation. *J Mol Neurosci.* 2021;71(9):1933–1943. DOI: 10.1007/s12031-021-01838-2
255. Zhuang Z-G, Zhang J-A, Luo H-L, et al. The circular RNA of peripheral blood mononuclear cells: Hsa_circ_0005836 as a new diagnostic biomarker and therapeutic target of active pulmonary tuberculosis. *Mol Immunol.* 2017;90:264–272. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.08.008
256. Zhuo C-J, Hou W-H, Jiang D-G, et al. Circular RNAs in early brain development and their influence and clinical significance in neuropsychiatric disorders. *Neural Regen Res.* 2020;15(5):817–823. DOI: 10.4103/1673-5374.268969
257. Zurawska A, Mycko MP, Selmaj KW. Circular RNAs as a novel regulatory mechanism in multiple sclerosis. *J Neuroimmunology.* 2019;334:576971. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.576971

ОБ АВТОРАХ

***Петр Дмитриевич Шабанов**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

Владимир Иванович Ващенко, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник Центра крови и тканей; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Лидия Павловна Савельева, заведующая клинической лабораторией Центра крови и тканей; e-mail: lidalab@rambler.ru

Юлия Евгеньевна Ромашова, заведующая отделом Центра крови и тканей; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5771-0789>;
eLibrary SPIN: 3921-7090

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Petr D. Shabanov**, Dr. Sci. (Med.), professor and head of the S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology; address: 12 Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

Vladimir I. Vashchenko, Dr. Sci. (Biol.), leading research associate, Centre of Blood and Tissues; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Lidiya P. Saveljeva, head of the clinical laboratory, Centre of Blood and Tissues; e-mail: lidalab@rambler.ru

Yuliya E. Romashova, chief, Centre of Blood and Tissues; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5771-0789>;
eLibrary SPIN: 3921-7090