

Комплексная характеристика хронических моделей досимптомной и ранней симптомной стадий паркинсонизма у мышей

Научный руководитель – Угрюмов Михаил Вениаминович

Сафандеев Виталий Васильевич

Аспирант

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Лаборатория нервных и нейроэндокринных регуляций, Москва, Россия

E-mail: Visa.doc@mail.ru

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) - хроническое системное заболевание, при котором происходит дегенерация дофаминергических (ДА-ергических) нейронов чёрной субстанции (ЧС), что приводит к дефициту дофамина (ДА), отвечающего за регуляцию движений и мышечного тонуса. Крайне важно как можно раньше начать лечение БП, т.к. оно длительное время протекает латентно. Одним из механизмов для раскрытия патогенеза, способствующего ранней диагностике и поиску лекарственных веществ с нейропротекторными свойствами, является создание моделей БП, охарактеризованных по морфологическим, поведенческим и биохимическим параметрам. **Цель** данного исследования - изучение системных проявлений нейродегенеративных и компенсаторных процессов при хроническом моделировании БП под влиянием пронеуротоксина МФТП у мышей. **Материалы и методы.** Работа проведена на 2-хмесячных мышах линии С57В1/6 средним весом 24 ± 2 г. Для моделирования ранней досимптомной стадии мышам однократно подкожно вводили 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП) с интервалом 7 дней в дозе 10 мг/кг в течение 5 недель, ранней симптомной - в дозе 12 мг/кг в течение 10 недель, группам контроля - по аналогичным схемам 0,9% NaCl. Через 2 недели после введения МФТП проводили оценку моторного поведения в тестах с шестом (pole-тест), длины шага и открытого поля. Затем животных наркотизировали, выделяли головной мозг и органы периферии согласно атласам. Мозг разрезали сагиттально на 2 половины. Правую половину замораживали и хранили до проведения иммуногистохимии. Левую половину мозга (ЧС, стриатум, кора головного мозга, обонятельные луковицы), органы периферии (12-перстная кишка, желудок, предсердия и желудочки сердца, надпочечники), а также плазму крови замораживали и хранили при $-80 [U+2103]$ до проведения измерения методом ВЭЖХ с ЭД. Все полученные данные обрабатывали пакетами программ GraphPad Prism (вер. 6.0) и Excel (2016). **Результаты и их обсуждение.** Нами было показано, и это согласуется с данными у людей, что гибель ДА-ергических нейронов происходит преимущественно в ЧС, а дегенерация аксонов ДА-ергических нейронов в стриатуме предшествует гибели тел нейронов. Показано постепенное распространение нейродегенеративного процесса в катехоламинергических нейронах от ствола мозга к другим структурам при переходе досимптомной стадии БП в симптомную. Обнаружено снижение уровня норадреналина в желудочках сердца и 12-перстной кишке на досимптомной стадии, а на ранней симптомной - в желудочках и предсердиях сердца и желудке, что свидетельствует о постепенном распространении денервации сердца и желудочно-кишечного тракта в результате деградации периферических катехоламинергических систем. Эти данные коррелируют с уменьшением содержания L-ДОФА, ДОФУК и ДА в плазме крови. При моделировании досимптомной стадии БП было показано отсутствие нарушений моторной активности и их появление при моделировании ранней симптомной стадии БП в тестах длины шага, времени спуска с шеста и количеству вертикальных стоек в тесте «Открытое поле».