

Особенности моделирования ранней клинической стадии болезни Паркинсона

*А.В. Ставровская, Д.Н. Воронков, А.С. Гущина,
А.С. Ольшанский, Н.Г. Ямщикова*

Болезнь Паркинсона (БП) является нейродегенеративным заболеванием с относительно избирательной дегенерацией дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции. В настоящее время усилия исследователей направлены на разработку доклинической диагностики и подходов к превентивной терапии БП. Важнейшим шагом в этом направлении является разработка моделей доклинической и ранней клинической стадий БП на животных. Целью настоящей работы явилось моделирование ранней стадии БП на мышах при помощи малых доз нейротоксина 1-метил-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП). Для получения модели мышам ($n = 10$) двукратно подкожно с интервалом 2 ч вводили нейротоксин в физиологическом растворе в дозе 20 мг/кг/сут. Тестирование поведения проводили исходно и в 1-й, 3-й и 8-й дни после введения МФТП. Морфологическое исследование проводили через 21 день после введения МФТП. Было установлено, что введение токсина приводит к статистически значимым изменениям поведения в тестах “открытое поле”, “вертикальный шест”, “сила тяги” и “сужающаяся дорожка”. В результате морфологического исследования было выявлено снижение плотности дофаминергических волокон в хвостатом ядре и уменьшение количества дофаминовых нейронов в черной субстанции. Данная модель может использоваться для изучения клеточных и молекулярных механизмов пластичности мозга на ранней стадии нейродегенерации, а также для разработки новых превентивных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, ранняя стадия, моделирование, МФТП.

Болезнь Паркинсона (БП) – возрастзависимое нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется избирательной гибелью дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции с накоплением в них аномальной формы синаптического белка α -синуклеина, а также патологией нигростриатного дофаминергического пути [1–3]. Результатом снижения уровня дофамина в полостом теле при БП является ряд двигательных расстройств, таких как брадикинезия, мышечная ригидность и др. Широкая распространенность БП, инвалидизация больных, большие финансовые затраты на лечение и реабилитацию делают это заболевание социально значимым [4, 5].

Известно, что в дебюте БП процесс поражения дофаминергических структур протекает на протяжении длительного времени без явных клинических проявлений, что, вероятно, объясняется включением разнообразных компенсаторных механизмов [6]. Симптомы заболевания

возникают только на достаточно “продвинутой” стадии нейропатологии, когда в дегенерацию вовлекается более 50% дофаминергических нейронов в черной субстанции, а уровень дофамина в стриатуме снижается более чем на 70%. Очевидно, что это накладывает серьезные ограничения на возможности оказания действенной помощи пациентам. Вот почему в настоящее время усилия исследователей направлены на разработку доклинической диагностики и превентивного лечения БП. Важнейшим шагом в этой области является разработка моделей доклинической и ранней клинической стадий БП на животных, что не только позволит получить новые фундаментальные знания о патогенезе болезни, но и будет способствовать поиску новых терапевтических стратегий. Для изучения экспериментальных аспектов БП используются хорошо отработанные токсические модели на лабораторных животных, преимущественно на грызунах. Одной из наиболее часто используемых является модель, в которой БП индуцируется 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП). Этот токсин вводится системно, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, что приводит к симметричному поражению дофаминергических структур и достаточно точно отражает характер патологических изменений в центральной нервной системе, которые наблюдаются у больных БП. Важно отметить, что степень такого поражения зависит от доз и режима введения МФТП. Варьируя концентрацию вещества и кратность введения в зависимости от поставленной цели, можно вызвать либо лишь истощение клеточного дофамина, либо гибель до-

Лаборатория экспериментальной патологии нервной системы отдела исследований мозга ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Алла Вадимовна Ставровская – канд. биол. наук, зав. лабораторией.

Дмитрий Николаевич Воронков – канд. биол. наук, ст. науч. сотр.

Анастасия Сергеевна Гущина – науч. сотр.

Артем Сергеевич Ольшанский – канд. биол. наук, ст. науч. сотр.

Нина Гавриловна Ямщикова – канд. биол. наук, вед. науч. сотр.

Контактная информация: Ставровская Алла Вадимовна, alla_stav@mail.ru

фаминергических нейронов (как это происходит на разных стадиях БП) [7].

В настоящей работе осуществлялось моделирование БП на мышах при помощи малых доз нейротоксина МФТП, а также проводился комплексный анализ полученных нарушений для определения стадии патологического процесса.

Материал и методы

Работа выполнена на самцах мышей линии C57BL/6 возрастом 6–8 нед, массой 20–22 г, полученных из питомника ФГБУН “Научный центр биомедицинских технологий” ФМБА России, филиал “Андреевка” (n = 20). Животные содержались в виварии института при свободном доступе к пище и воде и чередовании суточной освещенности 12 ч света/12 ч темноты. Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных).

Для получения модели ранней стадии БП мышам (n = 10) подкожно вводили нейротоксин МФТП в физиологическом растворе в дозе 20 мг/кг/сут. Две инъекции объемом 0,2 мл осуществляли с 2-часовым интервалом. Контрольной группе мышей (n = 10) вводили физиологический раствор (NaCl).

Тестирование поведения проводили исходно (день 0), а также в 1-й, 3-й и 8-й дни после введения МФТП. Для оценки степени тяжести полученных поведенческих и неврологических нарушений выполняли следующие тесты: “открытое поле” (ОП), “сужающаяся дорожка” (СД), “вертикальный стержень” и “сила тяги” (тяговый тест).

Установка для проведения теста ОП представляла собой квадратный короб размером 40 × 40 см и высотой 20 см. Мышь помещали в центр и в течение 3 мин осуществляли регистрацию двигательной активности при помощи системы видеонаблюдения за животными ANY-maze (США). Тест ОП проводили через 90 мин после введения нейротоксина.

В тесте “вертикальный стержень” [8] для оценки олигокинезии мышь помещали носом вверх на вершину деревянного стержня (50 см высотой, 1 см в диаметре), где располагался пробковый шарик диаметром 1,5 см, и измеряли время, необходимое животному для ориентирования – поворота головы вниз (Т1) и спуска вниз по стержню (Т2), в течение трех посадок с интервалом 5 мин. Максимальное время теста составляло 250 с.

Установка СД представляла собой две планки, наложенные друг на друга, длиной 100 см. Ширина верхней планки от 2,0 до 0,5 см, высота 1 см, ширина нижней планки от 4,0 до 2,5 см. На узком конце дорожки расположен короб (укрытие), имеющий съемную крышку и отверстие в передней панели, через которое животное может проникнуть внутрь. Вся конструкция приподнята над полом на высоту 70 см. Животное должно пройти по верхней планке от на-

чала дорожки до укрытия. Подсчитывали число оступаний передними и задними конечностями при проходе по всей длине верхней планки и их процент от общего количества шагов.

При проведении тягового теста мышей подвешивали за передние лапы на горизонтальную жесткую проволоку. Если мышь могла ухватиться за проволоку двумя задними лапами, результат оценивали в 3 балла, если могла ухватиться за проволоку одной задней лапой – в 2 балла и если не доставала до проволоки задними лапами – в 1 балл.

Полученные в поведенческих экспериментах данные обрабатывали в программе Statistica 12.0 с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующими меж- и внутригрупповыми апостериорными сравнениями по критериям Тьюки и Фишера для неравных групп. Результаты представляли в виде среднего и стандартной ошибки ($M \pm SE$) с указанием достоверности различий между сравниваемыми группами по изучаемым показателям. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Для морфологического исследования были взяты образцы мозга мышей из обеих групп – контрольной (n = 5) и с моделью БП (n = 5); в группе МФТП 1 животное было исключено из исследования в связи с выраженной гидроцефалией. Мозг извлекали и фиксировали 4% раствором формалина. Образцы пропитывали средой О.С.Т. (TissueTek) и готовили серийные сагиттальные срезы толщиной 10 мкм на криостате Sakura. Для выявления тирозингидроксилазы (ТирГд) использовали поликлональные кроличьи антитела (Sigma, 1 : 500) и вторичные антитела козы к иммуноглобулинам кролика, меченные флуорохромом CF488 (Sigma, 1 : 150). Из каждого образца мозга на уровне хвостатого ядра и черной субстанции исследовали 5–10 срезов. Срезы изучали под флуоресцентным микроскопом Nikon Eclipse. При помощи программы ImageJ оценивали среднюю интенсивность флуоресценции (с коррекцией на фоновое окрашивание) ткани в стриатуме: исследуемые области выделяли вручную, не менее 5 полей зрения на срез, при увеличении объектива ×40.

Результаты

При тестировании двигательной активности мышей с моделью паркинсонизма и контрольных мышей было отмечено, что введение МФТП привело к уменьшению величины пройденного пути в ОП (рис. 1).

В настоящей работе было проведено 2 теста “вертикальный стержень”. Первый тест проводили на 3-и сутки после введения МФТП, второй – на 8-е сутки. В первом тесте были обнаружены значительные различия по величине Т1 между группами. Мыши с моделью БП практически не делали попыток переориентироваться вниз головой для спуска по стержню. Они максимально долго удерживались на его вершине, а затем спускались хвостом вперед. Большинство мышей этой группы просто падали к подножию

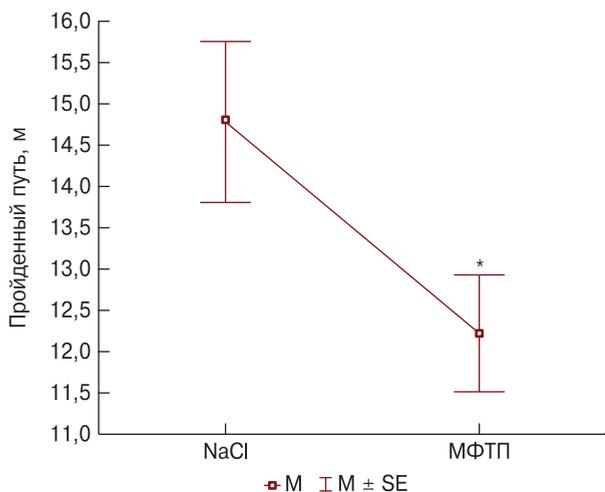


Рис. 1. Различия по величине пройденного пути в ОП между контрольной группой (NaCl) и группой с моделью БП (МФТП). Здесь и на рис. 2–5: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

стержня, чем и объясняется очень маленькая величина T2 (рис. 2а).

При повторном тестировании, через 8 сут после введения МФТП, были выявлены статистически значимые различия между группами по величине T2. У мышей с моделью БП этот показатель был значительно выше, чем у контрольных животных (рис. 2б).

При исследовании силы тяги было выявлено, что у мышей с моделью БП значительно ослабла сила хвата при подвешивании за горизонтально расположенную проволоку (рис. 3).

В тесте СД количество оступаний передними и задними конечностями с левой стороны у мышей основной группы статистически значимо отличалось от этих показателей у мышей контрольной группы, тогда как для правых конечностей таких различий между группами не выявлено. Подобные результаты были получены нами и ранее в нескольких исследованиях не только для мышей, но и для крыс [9]. Кроме того, количество оступаний левыми передними и задними конечностями было значительно меньше, чем правыми конечностями. На основании этого можно предположить, что для контрольных животных, не получавших токсического воздействия, характерна асимметрия движения конечностей, причем наиболее отчетливо это выражается в движении передних лап (рис. 4). Интересно, что введение МФТП привело к увеличению числа оступаний передними и задними лапами слева, при этом нивелировались различия в их числе с левой и правой стороны (рис. 4). На рис. 5 показаны различия в общем числе оступаний у животных слева и справа.

При проведении морфологической части исследования было установлено, что введение МФТП приводит к значимому снижению плотности дофаминергических волокон в хвостом ядре (рис. 6), при этом визуально определялось

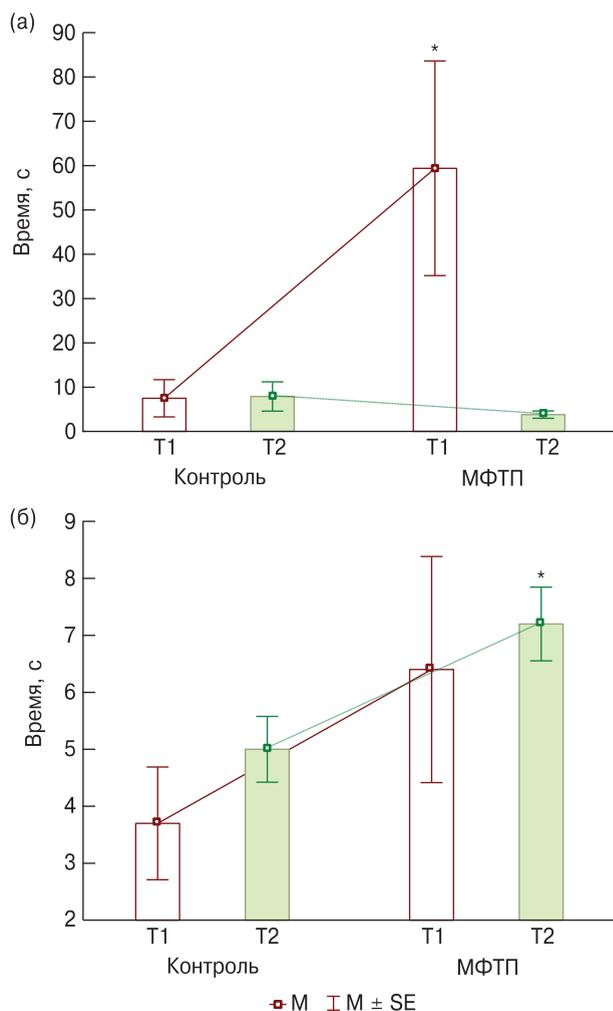


Рис. 2. Различия по величине времени ориентирования (T1) и времени спуска по стержню (T2) в тесте “вертикальный стержень” между контрольной группой (NaCl) и группой с моделью БП (МФТП): а – через 3 сут после введения МФТП; б – через 8 сут после введения МФТП.

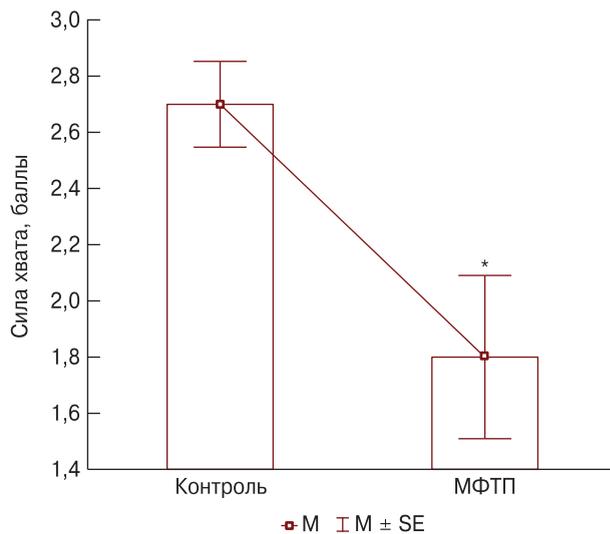


Рис. 3. Различия по силе хвата между контрольной группой (NaCl) и группой с моделью БП (МФТП).

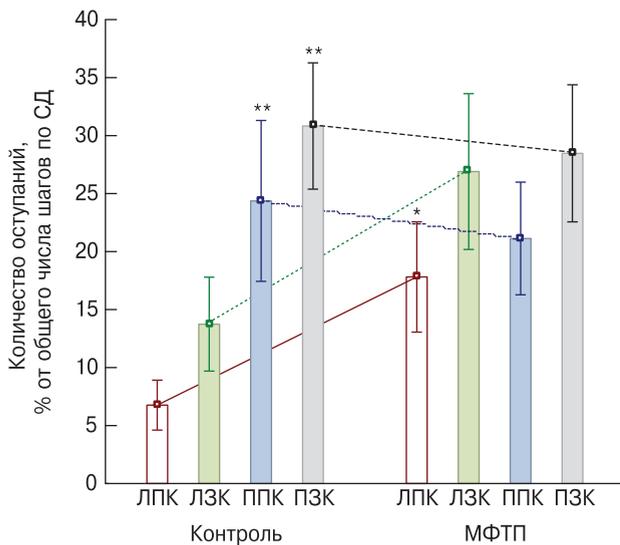


Рис. 4. Различия в числе оступаний передними и задними конечностями у контрольных мышей и мышей, получавших МФТП. ЛПК – левая передняя конечность, ЛЗК – левая задняя конечность, ППК – правая передняя конечность, ПЗК – правая задняя конечность. ** – статистически значимые различия между количеством оступаний ЛПК и ППК, ЛЗК и ПЗК у мышей одной группы ($p < 0,05$).

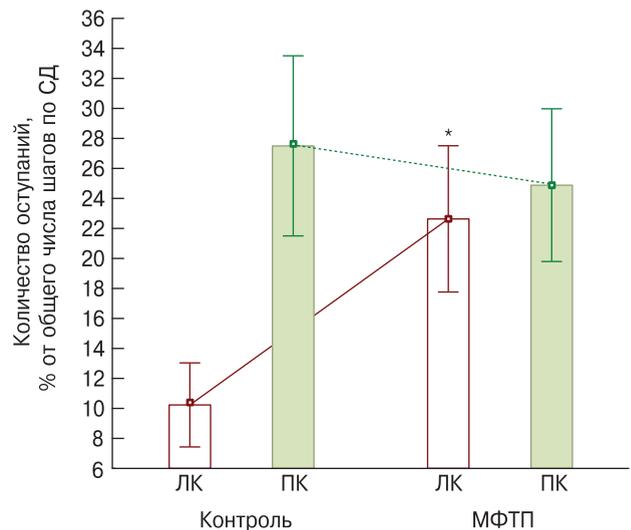


Рис. 5. Различия в движении левых и правых конечностей (ЛК, ПК) у контрольных мышей и мышей, получавших МФТП.

снижение количества дофаминовых нейронов в черной субстанции (рис. 7).

Обсуждение

В настоящей работе, направленной на отработку МФТП-индуцированной модели ранней стадии БП, введение нейротоксина вызывало у мышей брадикинезию и олигокинезию. В результате морфологического исследования было выявлено снижение плотности дофаминергических волокон в хвостатом ядре и уменьшение количества дофаминовых нейронов в черной субстанции, что хорошо согласуется с данными литературы [8, 10–12].

МФТП является липофильным соединением, хорошо проникающим через гематоэнцефалический барьер. Попав в мозг, МФТП окисляется в реакции, катализируемой моноаминоксидазой В, которая генерирует его активную форму – 1-метил-4-фенилпиридиний (МФП⁺). Эта реакция происходит главным образом в астроцитах и серотонинергических нейронах, имеющих важное значение в развитии нейродегенеративных эффектов МФТП [13, 14]. В свою очередь, МФП⁺ селективно поглощается дофаминергическими нейронами через транспортер дофамина, где он редуцирует образование аденозинтрифосфата и увеличивает окислительный стресс, ингибируя митохондриальный комплекс I; в результате этих процессов происходит гибель дофаминергических нейронов [7].

На сегодняшний день МФТП – наиболее часто используемый у животных паркинсонический токсин [15–18]. Он имеет конкурентное преимущество перед всеми другими токсическими моделями БП, поскольку напрямую вызывает повреждения дофаминергических структур и, кроме того,

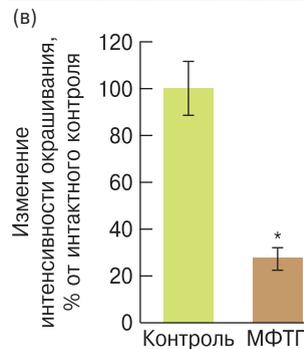
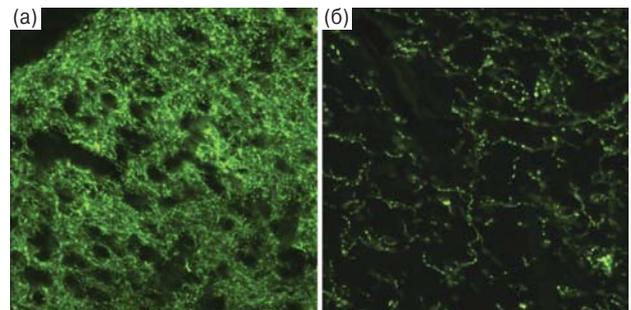


Рис. 6. Изменения в стриатуме мышей под действием МФТП (плотность ТирГд-положительных волокон). а – контрольная группа; б – группа с моделью БП (видно снижение плотности ТирГд-положительных волокон). $\times 40$; в – изменение интенсивности окрашивания на ТирГД. * $p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни.

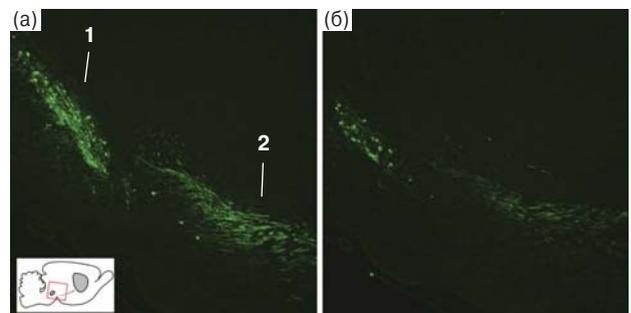


Рис. 7. Черная субстанция (1) и медиальный переднемозговой пучок (2) мозга контрольного животного (а) и животного, получавшего МФТП (б). б – снижение интенсивности окрашивания и количества нейронов, иммунофлуоресцентное выявление ТирГД. $\times 40$.

при интоксикации индуцирует у людей симптомы, практически идентичные “идиопатической” БП [19]. Хотя наиболее чувствительными к токсическому действию МФТП являются приматы, мыши линии C57BL/6 – это в настоящее время самый частый объект для МФТП-индуцированной патологии как по техническим, так и по экономическим причинам [20].

При введении МФТП клиническая симптоматика развивается в течение нескольких часов и сохраняется 28 дней [21]. В работе N. Schmidt, B. Ferger выделены по меньшей мере 4 различные МФТП-индуцированные модели у мышей – досимптомной стадии БП, начальной, субхронической и прогрессирующей хронической [22–25]. Модель досимптомной стадии БП особенно хорошо подходит для исследований компенсационных механизмов и предполагает однократное введение МФТП в дозе 10–20 мг/кг. Модель ранней стадии предполагает острое введение средней дозы МФТП, например по 20 мг/кг 4 раза через 2-часовые интервалы. Этот режим введения вызывает быструю дофаминергическую дегенерацию с преимущественно некротической гибелью клеток [23]. Доза МФТП до 16 мг/кг (досимптомный экспериментальный паркинсонизм) приводит к дегенерации аксонов дофаминергических нейронов в стриатуме, но не тел нейронов в черной субстанции, а несколько более высокая доза МФТП – 20 мг/кг уже вызывает развитие симптомной стадии на фоне дегенерации не только аксонов в стриатуме, но и тел дофаминергических нейронов в черной субстанции [26].

При сравнении этих моделей очевидно, что разные режимы введения МФТП позволяют воспроизвести различные стадии БП и могут вызывать различные механизмы нейрональной гибели.

В нашей работе мышам вводили МФТП в дозе 20 мг/кг в два приема с 2-часовым интервалом. Изменение двигательной активности в тесте ОП было отмечено через 90 мин после второго введения. У мышей с моделью БП пройденный путь оказался значительно короче, чем у контрольных мышей. При тестировании на 3-и и 8-е сутки после введения МФТП были выявлены различия в тесте на олигокинезию и мышечную силу, т.е. введение МФТП негативно повлияло на движение передних конечностей в обоих тестах.

Похожий режим введения был использован в работе В.Г. Хаиндрavy и соавт., в которой МФТП вводили мышам в дозе 12 мг/кг дважды с 2-часовым интервалом (всего 24 мг/кг/сут) [27]. Наблюдалась дегенерация только дофаминергических аксонов в стриатуме, но не было никаких моторных симптомов через 2 нед после введения токсина, когда проводились поведенческие тесты. По-видимому, разница в результатах этой работы с данными нашего исследования обусловлена разными сроками проведения тестов, поскольку у мышей поведенческие симптомы после первоначального кратковременного токсического эффекта МФТП носят обычно временный характер [11].

Таким образом, в результате подкожного дробного введения мышам МФТП в дозе 20 мг/кг нами была получена модель ранней клинической стадии БП. Указанная модель может использоваться для изучения клеточных и молекулярных механизмов пластичности мозга, способствующей компенсации функциональной недостаточности nigrostriатной системы, а также для поиска потенциальных лекарственных веществ, стимулирующих компенсаторные процессы либо замедляющих гибель нейронов.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К; 2003. 248 с.
2. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003 Sep;39(6):889-909.
3. Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annual Review of Neuroscience* 2005;28:57-87.
4. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology* 2006 Jun;5(6):525-35.
5. Findley LJ. The economic impact of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2007 Sep;13 Suppl:S8-12.
6. Zigmond MJ. Do compensatory processes underlie the preclinical phase of neurodegenerative disease? Insights from an animal model of parkinsonism. *Neurobiology Disease* 1997;4(3-4):247-53.
7. Jackson-Lewis V, Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nature Protocols* 2007;2(1):141-51.
8. Li D, Yang H, Ma J, Luo S, Chen S, Gu Q. MicroRNA-30e regulates neuroinflammation in MPTP model of Parkinson's disease by targeting Nlrp3. *Human Cell* 2018 Apr;31(2):106-15.
9. Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Гущина А.С., Ямщикова Н.Г., Ольшанский А.С. Повреждение перивентрикулярного белого вещества мозга как модель детского церебрального паралича. В сб.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)*. Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М.: Лакшери принт; 2017: 285-91.
10. Chonpathompikunlert P, Boonruamkaew P, Sukketsiri W, Hutamekalin P, Sroyraya M. The antioxidant and neurochemical activity of *Apium graveolens* L. and its ameliorative effect on MPTP-induced Parkinson-like symptoms in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2018;18:103.
11. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell and Tissue Research* 2004 Oct;318(1):215-24.
12. Zhou T, Zhu M, Liang Z. (-)-Epigallocatechin-3-gallate modulates peripheral immunity in the MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease. *Molecular Medicine Reports* 2018 Apr;17(4):4883-8.
13. Chiba K, Trevor A, Castagnoli N Jr. Metabolism of the neurotoxic tertiary amine, MPTP, by brain monoamine oxidase. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1984 Apr;120(2):574-8.
14. Javitch JA, D'Amato RJ, Strittmatter SM, Snyder SH. Parkinsonism-inducing neurotoxin, N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine: uptake of the metabolite N-methyl-4-phenylpyridine by dopamine neurons explains selective toxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1985 Apr;82(7):2173-7.
15. Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT. Animal models of Parkinson's disease. *BioEssays* 2002 Apr;24(4):308-18.
16. Duty S, Jenner P. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *British Journal of Pharmacology* 2011 Oct;164(4):1357-91.
17. Gibrat C, Saint-Pierre M, Bousquet M, Lévesque D, Rouillard C, Cicchetti F. Differences between subacute and chronic MPTP mice models: investigation of dopaminergic neuronal degeneration.

- tion and α -synuclein inclusions. Journal of Neurochemistry 2009 Jun;109(5):1469-82.
18. Lau YS, Meredith GE. From drugs of abuse to parkinsonism. The MPTP mouse model of Parkinson's disease. Methods in Molecular Medicine 2003;79:103-16.
 19. Przedborski S, Vila M. The 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model: a tool to explore the pathogenesis of Parkinson's disease. Annals of the New York Academy of Sciences 2003 Jun;991:189-98.
 20. Sonsalla PK, Heikkila RE. Neurotoxic effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and methamphetamine in several strains of mice. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry 1988;12(2-3):345-54.
 21. Novikova L, Garris BL, Garris DR, Lau YS. Early signs of neuronal apoptosis in the substantia nigra pars compacta of the progressive neurodegenerative mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine/probenecid model of Parkinson's disease. Neuroscience 2006 Jun;140(1):67-76.
 22. Bezard E, Imbert C, Deloire X, Bioulac B, Gross CE. A chronic MPTP model reproducing the slow evolution of Parkinson's disease: evolution of motor symptoms in the monkey. Brain Research 1997 Aug;766(1-2):107-12.
 23. Jackson-Lewis V, Jakowec M, Burke RE, Przedborski S. Time course and morphology of dopaminergic neuronal death caused by the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Neurodegeneration 1995 Sep;4(3):257-69.
 24. Schmidt N, Ferger B. Neurochemical findings in the MPTP model of Parkinson's disease. Journal of Neural Transmission (Vienna) 2001;108(11):1263-82.
 25. Tatton NA, Kish SJ. In situ detection of apoptotic nuclei in the substantia nigra compacta of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated mice using terminal deoxynucleotidyl transferase labelling and acridine orange staining. Neuroscience 1997 Apr;77(4):1037-48.
 26. Хаиндрава В.Г., Кудрин В.С., Кучеряну В.Г., Клодт П.Д., Наркевич В.Б., Бочаров Е.В., Нанаев А.К., Крыжановский Г.Н., Раевский К.С., Угрюмов М.В. Экспериментальное моделирование клинической и преклинической стадий болезни Паркинсона. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2010;150(11):494-7.
 27. Хаиндрава В.Г., Козина Е.А., Кучеряну В.Г., Крыжановский Г.Н., Кудрин В.С., Клодт П.Д., Бочаров Е.В., Раевский К.С., Угрюмов М.В. Моделирование преклинической и ранней клинической стадий болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110(7):41-7.

Modeling of an Early Clinical Stage of Parkinson's Disease

A.V. Stavrovskaya, D.N. Voronkov, A.S. Gushchina, A.S. Olshansky, and N.G. Yamshchikova

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder with a relatively selective degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. Currently, the efforts of researchers are focused on the development of preclinical diagnosis and approaches to preventive treatment of PD. The most important step in this direction is the development of animal models of preclinical and early clinical stages of PD. The aim of this work was the modeling of early-stage PD in mice using low doses of neurotoxin 1-methyl-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). An experimental model of PD was created by two daily subcutaneous injections (2×10 mg/kg) of the neurotoxin with a 2-hour interval between the injections. Behavior testing was performed at days 0, 1, 3 and 8 after administration of MPTP. The morphological study was performed at day 21 after the MPTP administration. It was shown that MPTP injections led to statistically significant behavioral changes in open field test, pole test, traction test and narrow beam test. A morphological study revealed a decreasing density of dopaminergic fibers in the nucleus caudatus and of the number of dopamine neurons in the substantia nigra. This model can be used to study cellular and molecular mechanisms of brain plasticity on the early stage of neurodegeneration, as well as to search for new preventive therapeutic strategies.

Key words: Parkinson's disease, early stage, modeling, MPTP.



Продолжается подписка на научно-практический журнал

“Лечебное дело” —

периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 480 руб., на один номер – 240 руб. Подписной индекс 20832.

**Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Редакционную подписку на любой журнал издательства “Атмосфера”
можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51**