

КЛЕТОЧНАЯ НЕЙРОТОКСИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА — ДИНАМИКА ДЕГЕНЕРАЦИИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТОКСИНА МФП⁺

© 2019 г. С. А. Сурков¹, Э. Р. Мингазов¹, А. И. Стурова¹, В. Е. Блохин¹, *, М. В. Угрюмов¹

¹Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, 119334 Россия

*E-mail: victor.blokhin@hotmail.com

Поступила в редакцию 09.08.2019 г.

После доработки 19.09.2019 г.

Принята к публикации 20.09.2019 г.

Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся гибелью дофаминергических нейронов nigrostriatной системы. Молекулярные механизмы, запускающие нейродегенерацию, до сих пор не выяснены и их продолжают изучать как в клинике, так и на моделях *in vivo* и *in vitro*. К наиболее перспективным относятся нейротоксические модели *in vitro* на основе первичной культуры мезенцефалона. В данной работе в течение недели культивировали клетки мезенцефалона эмбрионов мыши, используя для последующей характеристики дифференцирующихся дофаминергических (ДА-ергических) нейронов морфологический, физиологический и биохимический подходы. Через неделю после начала культивирования в среду на 24 ч добавляли МФП⁺, специфический нейротоксин катехоламинергических нейронов. При этом обнаружено: снижение до 58% числа дофаминергических нейронов, уменьшение общей длины нейритов на 65% на нейрон, снижение более чем в два раза общего содержания дофамина в нейронах и снижение до 85% интенсивности специфического захвата нейронами дофамина. Изучение дегенерации нейронов в динамике показало, что морфологические изменения начинаются с нейритов через 6 ч после введения МФП⁺. Доказательством специфичности действия МФП⁺ было значительное снижение числа дегенерировавших ДА-ергических нейронов после одновременного с МФП⁺ добавления в среду GBR 12909 — ингибитора мембранного переносчика дофамина и МФП⁺. Всесторонне охарактеризованная нами модель БП может быть успешно использована для изучения клеточных и молекулярных механизмов нейродегенерации и нейропластичности, а также для тестирования потенциальных нейропротекторов.

Ключевые слова: эмбрионы мышей, мезенцефалон, первичная культура, дофаминергические нейроны, болезнь Паркинсона

DOI: 10.1134/S004137711912006X

Прогрессирующая дегенерация нейронов является важнейшей характеристикой нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Паркинсона (БП). Нейродегенерация сопровождается нарушением аксонального транспорта (Chevalier-Larsen et al., 2006; De Vos et al., 2008), нарушением синтеза нейромедиаторов (Hornykiewicz, 2006), протеинопатией (Conway et al., 2000; McLean et al., 2000; Moore et al., 2005), а в конечном итоге дегенерацией нейритов и тел нейронов (Raff, 2002). Так, гибель дофаминергических (ДА-ергических) нейронов nigrostriatной системы является основной причиной нарушения двигатель-

ной функции и появления моторных симптомов (Marginelli et al., 2016).

Важной особенностью БП является длительное бессимптомное течение на протяжении многих лет, что обусловлено включением компенсаторных процессов по мере дегенерации nigrostriatной системы (Agid, 1991). Только при достижении определенного уровня дегенерации nigrostriatной системы — гибели 50% ДА-ергических нейронов и снижении содержания ДА в стриатуме на 80%, и после “истощения” компенсаторных резервов мозга появляются первые моторные симптомы (Bezard et al., 1998).

Лечение БП — в основном симптоматическое (медикаментозное), направленное на компенсацию дефицита дофамина (ДА) в nigrostriatной системе (Fahn, 2008). Такое лечение позволяет продлить комфортную жизнь пациента, однако не на очень продолжительное время, что обусловлено, в первую очередь, поздней диагностикой этого заболевания.

Принятые сокращения: БП — болезнь Паркинсона; ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография; ДА — дофамин; МФП⁺ — 1-метил-4-фенилпиридиний иодид; ТГ — тирозингидроксилаза; иСМЖ — искусственная спинномозговая жидкость; ТГ-ИР — тирозингидроксилаза-иммунореактивные нейроны; ДАТ — дофаминовый транспортер.