

Оценка поведенческих и нейроморфологических изменений в модели МФТП-индуцированного паркинсонподобного состояния у мышей линии C57BL/6.

Павлова Анастасия Кирилловна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра высшей нервной деятельности, Москва, Россия

E-mail: pav_nastasya@mail.ru

Болезнь Паркинсона (БП) - нейродегенеративное заболевание, характеризующееся постепенным нарастанием экстрапирамидной моторной симптоматики, вызванной прогрессирующей гибелью дофаминергических (ДА) нейронов компактной части черной субстанции (кЧС) и значительным снижением уровня дофамина в стриатуме. На данный момент одной из наиболее распространенных моделей паркинсонизма является введение 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) экспериментальным животным, который легко проходит в мозг через гематоэнцефалический барьер, и превращается в токсичный метаболит МФП+, накапливающийся в ДА-ергических нейронах и ингибирующий первый комплекс дыхательной цепи митохондрий, что приводит к накоплению активных форм кислорода и гибели нейронов [1]. Целью данной работы является исследование поведенческих и нейроморфологических изменений на модели МФТП-индуцированного паркинсонизма у мышей C57BL/6 при хроническом введении низких доз токсина. В эксперименте мышам подкожно ежедневно в течение 35 дней вводили МФТП в дозах 2, 3, 6 мг/кг.

Развитие неврологического дефицита и общее состояние животных оценивали в тестах "Ходьба по наклонной решетке" и "Открытое поле" (ОП) один раз в неделю на протяжении всего эксперимента. Морфологические изменения подтверждали иммуноцитохимическим окрашиванием антителами к тирозингидроксилазе - ключевому ферменту синтеза дофамина. Концентрацию дофамина и его метаболитов в стриатуме определяли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Введение МФТП не привело к развитию моторной симптоматики. Введение высоких доз токсина (3 и 6 мг/кг) привело к увеличению общего уровня тревожности и снижению исследовательской активности в тесте ОП, что проявилось в увеличении длительности груминга и снижении количества стоек соответственно. К концу эксперимента в тесте "Ходьба по наклонной решетке" в группах 3 и 6 мг/кг увеличилось количество ошибок, что свидетельствует о нарушении мелкой моторики. С увеличением дозы введения нейротоксина количество нейронов кЧС снизилось незначительно, уменьшилась интенсивность окраски тирозингидроксилазы в стриатуме, что указывает о дегенерации аксонов кЧС; уменьшилась концентрация дофамина в стриатуме, а соотношение ДОФУК/ДА увеличилось, что свидетельствует об ускорении метаболизма дофамина, вызванном патологическим процессом. Таким образом, было показано дозозависимое истощение дофамина и повреждение аксональных терминалей ДА-ергических нейронов в стриатуме без дегенерации их тел в кЧС, сопровождающееся поведенческими нарушениями (Рисунки 1 и 2. Количественная оценка нейронов кЧС с помощью метода иммуногистохимии-окраска на тирозингидроксилазу).

Источники и литература

- 1) 1. M. V. Ugrumov et al. Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice // Neuroscience. 2011. No. 181. С. 175-88.

Иллюстрации

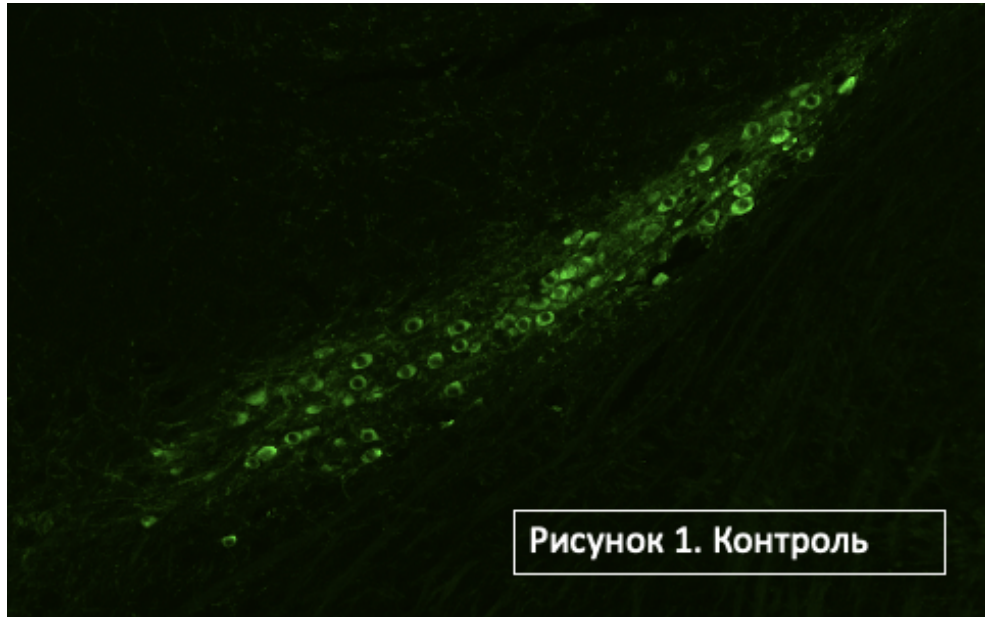


Рис. : Количественная оценка нейронов кЧС с помощью метода иммуногистохимии-окраска на тирозингидроксилазу. Контрольная группа. Увеличение объектива x10.

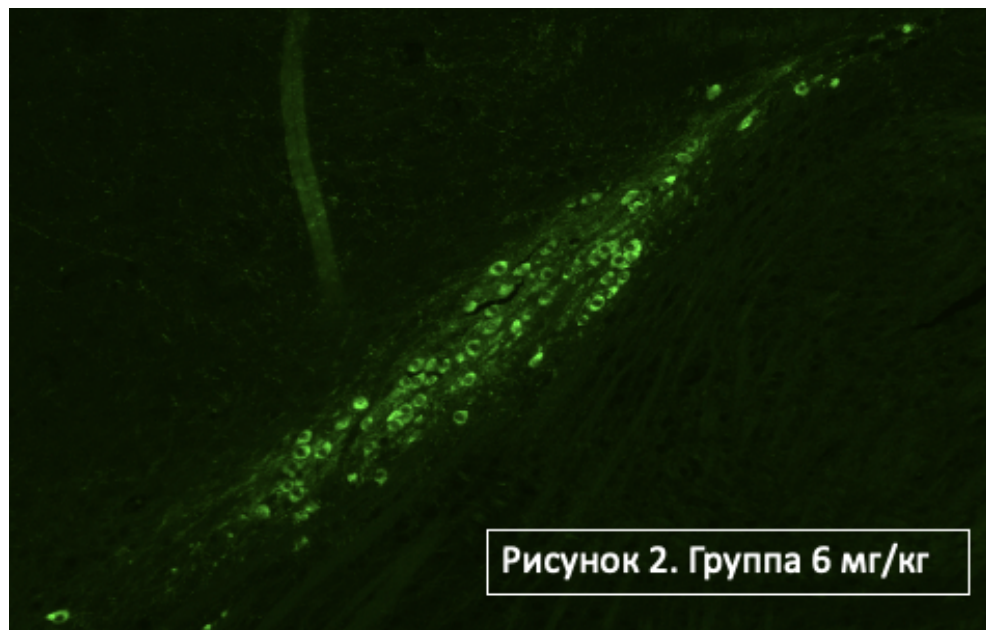


Рис. : Количественная оценка нейронов кЧС с помощью метода иммуногистохимии-окраска на тирозингидроксилазу. Экспериментальная группа-6 мг/кг. Увеличение объектива x10.