

Инновационный неинвазивный подход для определения степени деградации нигростриатной дофаминергической системы на экспериментальной модели болезни Паркинсона

Научный руководитель – Угрюмов Михаил Вениаминович

Сафандеев Виталий Васильевич

Кандидат наук

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

E-mail: Visa.doc@mail.ru

Важная особенность болезни Паркинсона (БП) - ее диагностирование только на поздней, клинической, стадии по появлению двигательных нарушений на фоне практически полной деградации дофаминергической (ДА-ергической) нигростриатной системы. Это объясняет низкую эффективность существующей заместительной терапии, что и обуславливает необходимость разработки доклинической диагностики и превентивной нейропротекторной терапии, направленной на замедление гибели нейронов. Очевидно, на разных этапах доклинической стадии БП нейропротекторная терапия должна проводиться с учетом степени деградации ДА-ергической системы. В настоящее время это возможно только с помощью позитронно-эмиссионной томографии, дорогостоящего и малодоступного метода. Цель настоящей работы - экспериментальная разработка альтернативного, неинвазивного подхода для определения степени деградации дофаминергической системы на экспериментальной модели доклинической стадии БП. Данный оригинальный подход основан на поиске минимальных доз α -метил- β -тирозина - обратимого ингибитора синтеза дофамина (ДА), способного на различных этапах доклинической стадии БП снижать содержание ДА в стриатуме до порога, при котором происходят моторные нарушения. Для разработки такого подхода были использованы оригинальные модели ранней и поздней доклинической стадии БП, воспроизводимые на мышах однократным или двукратным системным введением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина - протоксина, превращающегося в организме в токсин ДА-ергических нейронов. В первом случае уровень ДА в стриатуме снижен до 80%, а во втором - до 39% от контроля/нормы, принятой за 100%. На этих моделях были найдены минимальные дозы α -метил- β -тирозина, при которых уровень ДА снижался до порога (30%), что сопровождалось нарушением моторной и исследовательской активности. Для модели ранней доклинической стадии эта доза была равна 75 мг/кг, а для модели поздней доклинической стадии - 50 мг/кг. Таким образом, показано, что степень деградации нигростриатной дофаминергической системы на доклинической стадии БП можно определить по минимальной дозе обратимого ингибитора синтеза ДА, в которой он вызывает снижение уровня ДА в стриатуме до порога (30%), и приводит к нарушению моторной активности.