

ВЫЯВЛЕНИЕ НЕМОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ НА КЛАССИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Ставрская А.В., Ольшанский А.С., Ямщикова Н.Г., Гущина А.С.

Научный центр неврологии, Москва

Введение. Одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) является болезнь Паркинсона (БП), занимающая по социальной значимости второе место после болезни Альцгеймера. Основными клиническими проявлениями данного заболевания являются двигательные расстройства, которые обусловлены гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции среднего мозга и дегенерацией nigrostriatalного дофаминергического пути [2]. Вместе с тем, БП сопровождается также многочисленными немоторными симптомами, включая когнитивное снижение, а также аффективные и психотические расстройства [5].

Моделирование подобных неврологических расстройств на животных проводится с помощью различных стандартизованных процедур, которые позволяют имитировать специфические патологические проявления болезни и их поведенческие последствия. Одной из самых известных, «классических» моделей БП является модель с использованием 6-гидроксидофамина (6-OHDA). 6-OHDA – гидроксильный аналог естественного нейротрансмиттера дофамина – на протяжении многих лет успешно используется в эксперименте при моделировании дегенерации центральных катехоламинергических проекций, включая nigrostriatalные системы *in vivo* и *in vitro* [9].

Для изучения функциональных нарушений при экспериментальном паркинсонизме обычно используется батарея поведенческих тестов, которая включает тесты для постуральной и вращательной асимметрии, дисфункции двигательного аппарата и сенсорных и когнитивных расстройств [6].

Целью данной работы было выявление немоторных нарушений у крыс с 6-OHDA-индуцированной моделью БП.

Материалы и методы. Моделирование БП проводилось на крысах линии Wistar в возрасте 3-4 месяца (n=18). Для получения паркинсонического синдрома крысам (n=9) вводили 6-OHDA (Sigma, США) в дозе 12 мкг в 3 мкл 0,05% раствора аскорбиновой кислоты в компактную часть черной субстанции (ЧС) мозга справа (AP=-4,8; L=1,9; V=8,0) [8]. Контрольным крысам (n=9) вводили физиологический раствор в том же объеме.

Изучение полученных нарушений поведения проводили с помощью теста «сужающаяся дорожка» (СД). Полученные данные обрабатывали в программе Statistica 12, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующими апостериорными сравнениями по критерию Тьюки и Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Через 4 недели после введения 6-OHDA, на фоне развившегося паркинсонического синдрома [4], проводили тест СД. В этом тесте крысу помещают на широкий конец приподнятой над полом сужающейся двухуровневой планки и оценивают способность экспериментального животного преодолевать дистанцию до укрытия, расположенного на узком конце планки. Было показано, что крысы с моделью БП преодолевали путь до укрытия за значительно большее время, чем контрольные животные (рис. 1).

Кроме этого, была проведена оценка психоэмоционального состояния животных с присвоением баллов по шкале невротизации [1]. Учитывались проявления «нестандартной» поведенческой активности животного, которые могли быть отнесены к внешним признакам невротического состояния: повороты головы из стороны в сторону или вверх-вниз, жевательные движения, активное обнюхивание и лизание установки, повороты вокруг своей оси, пачение, аутогруминг и др. На рис. 2 видно, что число баллов по шкале невротизации у крыс с моделью БП значительно больше, чем у контрольных животных.

Обсуждение. Развитие паркинсонизма, помимо расстройств в двигательной сфере, закономерно связано также с нарушениями эмоционального состояния [10]. Возникновение этих нарушений объясняется тем, что, наряду с дегенеративными изменениями nigrostriatalной системы мозга, при паркинсонизме различного генеза (в том числе и при БП) имеет место вовлечение мезолимбической дофаминергической системы.

Немоторные нарушения сопровождают все стадии БП и в ряде случаев опережают манифестацию двигательных расстройств на 5–10 и более лет [7]. Среди часто встречаемых когнитивных нарушений, наблюдаемых на ранних стадиях БП, отмечаются замедление психических процессов (брадифрения), ухудшение внимания, нарушение запоминания [5]. С прогрессированием заболевания усиливаются нарушения когнитивных функций (преимущественно «лобно-подкоркового» типа), происходит более грубое снижение внимания, памяти, ориентации и мышления. Существенно ухудшается способность к запоминанию и извлечению информации, усиливаются зрительно-пространственные нарушения. В связи с этим роли немоторных проявлений в ранней диагностике и прогнозе развития БП в последние годы придается существенное значение.

БП характеризуется не только поражением дофаминергической системы, но также вовлечением в патологический процесс ацетилхолинергической, норадренергической и глутаматных медиаторных систем. Хотя 6-OHDA является селективным токсином дофаминергических нейронов, он в той или иной степени повреждает другие катехоламинергические нейроны [9], в частности, норадренергические, что приводит в том числе и к формированию различных когнитивных и аффективных расстройств. В большинстве исследований 6-OHDA-индуци-

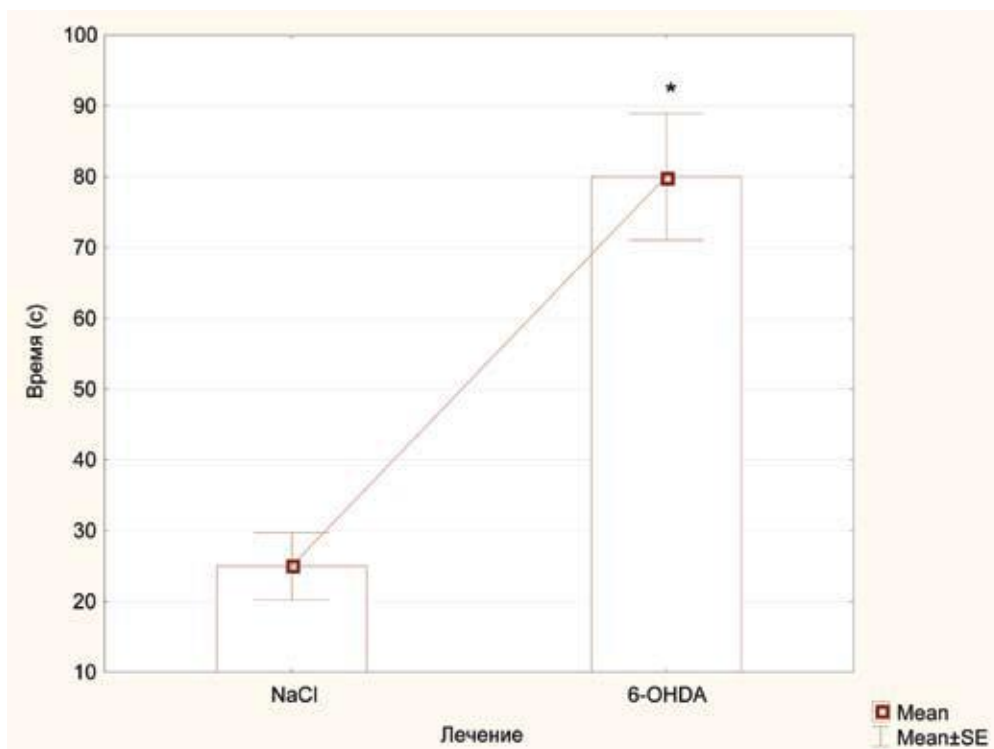


Рис. 1. Время прохождения дистанции по «СД»
NaCl – контрольные крысы, 6-OHDA – крысы с моделью БП.
– статистически значимые различия между группами при $p \leq 0,05$.

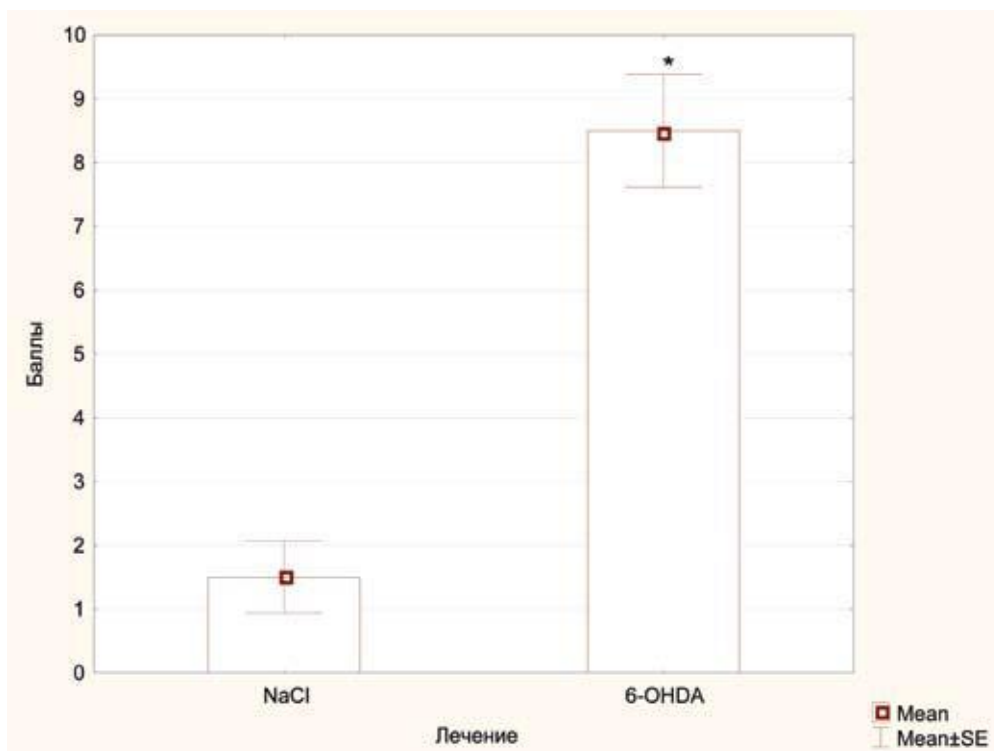


Рис. 2. Оценка изменения психо-эмоционального состояния крыс с моделью БП.
Остальные обозначения, как на рис. 1

рованная модель БП использовалась для изучения двигательных нарушений. Однако, использование нами теста СД выявило наличие «нестандартной» поведенческой активности крыс с моделью БП. Во время тестирования у них наблюдались стереотипные движения головой, интенсивное обнюхивание и лизание установки, стереотипные жевательные движения, длительные замирания и др. Животные либо вовсе отказывались от движения по дорожке, либо преодолевали расстояние до укрытия за значительно более длительное время, чем контрольные.

Таким образом, тест СД позволил оценить не только двигательные нарушения, но и объективизировать определенные психоэмоциональные изменения у животных, вызванные интранигральным введением 6-ОНДА.

Заключение. Использование теста СД в комплексном поведенческом тестировании крыс с 6-ОНДА-индуцированной моделью БП расширяет возможности выявления различных психоневрологических нарушений, в том числе не моторного характера.

Благодарность. Работа подготовлена при поддержке программы Президиума РАН № 44 «Фундаментальные механизмы возрастной нейропластичности и разработка новых подходов к диагностике и лечению воз-раст-зависимых заболеваний мозга».

Литература

- Болотова, В.Ц. Биологическая модель экспериментального невроза у лабораторных животных / В.Ц. Болотова, В.А. Крауз, Е.Б. Шустов // Биомедицина. – 2015. – №1. – С. 66-80.
- Иллариошкин, С.Н. Конформационные болезни мозга // М.: ЯнусК. – 2003.
- Ставровская, А.В. Повреждение перивентрикулярного белого вещества мозга как модель детского церебрального паралича / А.В. Ставровская, Д.Н. Воронков, А.С. Гущина, Н.Г. Ямщикова, А.С. Ольшанский // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей (по материалам IV Национального конгресса). – 2017. – С. 285-291.
- Ставровская, А.В. Морфохимическая оценка результатов нейротрансплантации при экспериментальном паркинсонизме / А.В. Ставровская, Д.Н. Воронков, Н.Г. Ямщикова, А.С. Ольшанский, Р.М. Худоерков, Л.Г. Хаспеков, С.Н. Иллариошкин // Анн. клин. и эксперим. неврол. – 2015. – №2. – С. 28-32.
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журнал. – 2006. – № 1. – С. 5-12.
- Allbutt, H. Use of the narrow beam test in the rat, 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease / Allbutt H., Henderson J. // Journal of Neuroscience Methods. – 2007. – №159. – С. 195-202.
- Chaudhuri, K.R. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management / Chaudhuri K.R., Healy D.J., Schapira A.H.V. // Lancet Neurol. – 2006. – №5. – С. 235-245.
- Paxinos, G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates / Paxinos G., Watson C. // Academic Press. – 1998.
- Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP // Cell Tissue Res. – 2004. – № 318. – С.215-224.
- Stein, M.B. Anxiety disorders in patients with Parkinson disease / Stein M.B., Heuser I.J. // Am. J. Psychiatry. – 1990. – №147(2). – С. 217-220.