

ФОРМИРОВАНИЕ СИНДРОМА ПАРКИНСОНИЗМА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ. НЕЙРОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ПЕНУМБРА

БОЙКО А.В., АЛЕЙНИКОВА Н.Е., ПОНОМАРЕВ В.В., УСТЕМЧУК А.М., ИВАНЧИК Г.И.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №4. – С. 53-60.

PARKINSONISM SYNDROME FORMATION IN EXPERIMENTAL ANIMALS. NEUROINFLAMMATORY PENUMBRA

BOIKA A.V., ALEINIKAVA N.Y., PONOMAREV V.V., USTSIAMCHUK A.M., IVANCHIK H.I.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(4):53-60.

Резюме.

Многие ценные сведения о развитии болезни Паркинсона (БП) были получены при проведении исследований на лабораторных животных. Цель – сравнить развитие синдрома паркинсонизма нейротоксического и нейровоспалительного генеза у лабораторных животных.

Материал и методы. Число крыс в группе нейровоспалительной модели синдрома паркинсонизма (липополисахарид) было 6, а в группе нейротоксической модели (Ротенон) – 20. Контрольную группу составили 5 животных. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом. Динамика развития синдрома паркинсонизма нейротоксического и нейровоспалительного генеза была оценена при исследовании моторной активности животных, а также при лабораторном исследовании биомаркеров обмена дофамина (дофамин и гомованилиновая кислота) в сыворотке крови и спинномозговой жидкости, полученных через 7 и 21 сутки после первого введения ротенона или липополисахарида, а также после однократного внутривенного введения аллогенных (крысиных) мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), осуществленного после 9 инъекций ротенона.

Результаты. Показано снижение уровней дофамина и гомованилиновой кислоты у лабораторных животных при развитии синдрома паркинсонизма. У крыс с нейровоспалительной моделью синдрома паркинсонизма лабораторно подтверждена домоторная стадия развития двигательных нарушений. В первые недели после введения ММСК определяется регресс моторных симптомов синдрома нейротоксического паркинсонизма и параллельный рост дофамина и гомованилиновой кислоты.

Заключение. Развитие синдрома паркинсонизма различного генеза (токсического и воспалительного) у лабораторных животных отражает основные проявления патогенеза БП у человека и характеризуется схожими морфологическими, лабораторными и моторными проявлениями, зависящими от механизма и времени действия провоцирующего фактора. Терапевтический потенциал нейровоспалительной пенумбры нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейровоспалительная пенумбра, активированная микроглия, ротенон, липополисахарид, дофамин, гомованилиновая кислота, клеточная терапия.

Abstract.

Much valuable information about the development of Parkinson's disease (PD) has been obtained from studies on the laboratory animals.

Objectives. To compare the development of neurotoxic and neuroinflammatory parkinsonism syndrome in laboratory animals.

Material and methods. The number of rats in the group of neuroinflammatory model of parkinsonism syndrome (lipopolysaccharide) was 6, and in the group of neurotoxic model (rotenone) - 20. The control group consisted of 5

animals. The study was approved by the independent Ethics Committee. The development dynamics of parkinsonism syndrome of neurotoxic and neuroinflammatory genesis was assessed in the study of the motor activity of animals, as well as in the laboratory study of biomarkers of dopamine metabolism (dopamine and homovanillic acid) in blood serum and cerebrospinal fluid obtained in 7 and 21 days after the first administration of rotenone or lipopolysaccharide, and also after a single intravenous injection of allogeneic (rat) multipotent mesenchymal stromal cells (MMSC) carried out after 9 injections of rotenone.

Results. A decrease in the levels of dopamine and homovanillic acid has been shown in laboratory animals on the development of Parkinson's syndrome. In rats with a neuroinflammatory model of parkinsonism syndrome, a pre-motor stage of motor disorders development has been laboratorially confirmed. During the first weeks after the introduction of MMSC, regression of the motor symptoms of neurotoxic parkinsonism syndrome and a parallel increase in dopamine and homovanillic acid are determined.

Conclusions. The effectiveness of MMSC in the early post-transplantation period is associated with the paracrine effect. It is proposed to call activated microglia, a potential therapeutic target in PD, neuroinflammatory penumbra.

Key words. *Parkinson's disease, neuroinflammatory penumbra, activated microglia, rotenone, lipopolysaccharide, dopamine, homovanillic acid, cell therapy.*

Основные патогномичные морфологические признаки болезни Паркинсона (БП) развиваются в головном мозге, что очень затрудняет прижизненное исследование патогенеза заболевания. Многие ценные сведения о развитии БП были получены в результате проведения экспериментальных работ на лабораторных животных. Одним из открытых вопросов современной неврологии является взаимосвязь процессов воспаления и дегенерации в нервной системе при развитии БП [1, 2]. В последнее время отмечается рост публикаций, свидетельствующих о развитии симптомов, характерных для БП, после перенесенных инфекционных простудных заболеваний [3-5]. Ведущую роль в данном процессе отводят активации микроглии под действием инфекционного агента и запуску вторичных аутоиммунных реакций, ведущих к нейродегенерации. При этом результаты исследования уровни продукции и экспрессии цито / хемокинов мононуклеарными клетками периферической крови (MCP-1, RANTES, MIP-1alpha, IL-8, IFNgamma, IL-1beta and TNFalpha) указывают на то, что повышенные уровни цитокинов сыворотки при БП являются симптомами иммунной дисрегуляции, а не просто вторичным феноменом по отношению к дегенерации дофаминергических клеток [6]. Однако у пациента с уже развившемся БП тяжело разграничить, является ли активация провоспалительной микроглии причиной или просто следствием повреждения дофаминовых нейронов в головном мозге [7]. Стоит учитывать, что модели синдрома паркинсонизма животных и исследования БП у людей показали, что воспаление является ранним событием в прогрессировании БП [8, 9]. Липопо-

лисахарид (ЛПС, эндотоксин) является мощным стимулятором микроглии, используется в экспериментальных исследованиях у грызунов для получения отсроченной, прогрессивной и селективной дегенерации nigrostriальных дофаминергических нейронов [10]. Считается [11], что интраназальное введение ЛПС индуцирует нейродегенерацию дофаминергических нейронов посредством первоначального воспаления микроглии в nigrostriарной области. С другой стороны, формирование синдрома паркинсонизма при подстрой или хронической схеме введения токсических веществ (ротенона), так называемая нейротоксическая модель, связывают с гибелью нейронов черной субстанции путем апоптоза из-за повреждения митохондрий нейронов [12]. Изучение динамики моторных симптомов и уровня лабораторных биомаркеров обмена дофамина у лабораторных животных с синдромом паркинсонизма различного генеза (нейровоспалительного и нейротоксического), позволит лучше понять этапность развития симптомов при болезни Паркинсона, а также возможность коррекции развившихся нарушений.

Цель – сравнить развитие синдрома паркинсонизма нейротоксического и нейровоспалительного генеза у лабораторных животных.

Материал и методы

Получение нейротоксической и нейровоспалительной моделей синдрома паркинсонизма описано в наших следующих публикациях [13, 14]. Данная публикация основана на результатах, полученных на большем количестве экс-

периментальных животных. Так, число крыс в группе нейровоспалительной модели синдрома паркинсонизма составило 6, а в группе нейротоксической модели – 20. Контрольную группу составили 5 животных (моделирование синдрома паркинсонизма не проводилось). Все эксперименты выполнены с учетом рекомендаций Европейской конвенции о гуманном обращении с лабораторными животными. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом.

Ротенон вводили в течение 3-х недель 3 раза в неделю, в дозе 2.0 мг/кг массы тела животного. Липополисахарид инстиллировали в объеме 20 мкл (по 10 мкл в каждую носовую полость) ежедневно (концентрация 1 мкг/мл) 21 день.

Динамика развития синдрома паркинсонизма нейротоксического и нейровоспалительного генеза у лабораторных животных была оценена при исследовании моторной активности животных (ригидности, птоза и постуральной неустойчивости), а также при лабораторном исследовании биомаркеров обмена дофамина (дофамин (Д, пг/мл), гомованилиновая кислота (Г, нг/мг)) в сыворотке крови (К) и спинномозговой жидкости (СМЖ), полученных через 7 и 21 сутки после первого введения ротенона (Р) или липополисахарида (ЛПС). Уровень гомованилиновой кислоты и дофамина у крыс контрольной группы был определен однократно после одномоментно-

го выведения. Определение содержания гомованилиновой кислоты и дофамина выполнялось методом ИФА с использованием соответствующих наборов. При статистической обработке использовались непараметрические методы. Полученные результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентиля (Me, Q25-Q75).

Результаты

После 3-кратного введения ротенона (7 сутки наблюдения) ригидность (измерение длины тела от шеи до основания хвоста) в 1–2 балла отмечалась у 70% крыс (14 животных из 20); постуральная неустойчивость в 1 балл у 10% (2 из 20); птоз в 1 балл у 10% (у 2 из 20).

После 9-кратного введения ротенона (21 сутки наблюдения), до введения ММСК, ригидность в 1-2 балла наблюдалась в 100% случаев (15 крыс из 15), постуральная неустойчивость в 1 балл у 20% крыс (3 из 15), птоз в 1 балл – у 46,7% (7 животных из 15) (табл. 1).

У крыс с нейровоспалительным паркинсонизмом изменений в моторной активности выявлено не было.

Результаты исследования лабораторных биомаркеров обмена дофамина (дофамин, гомованилиновая кислота) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости экспериментальных животных на 7-й и 21-й день от начала при-

Таблица 1 – Формирование моторных нарушений при развитии синдрома паркинсонизма нейротоксического генеза

Сутки наблюдения / число исследованных крыс	Ригидность	Постуральная неустойчивость	Птоз
7/20	70%	10%	10%
21/15	100%	20%	46,7 %

Таблица 2 – Показатели обмена дофамина при формировании синдрома паркинсонизма

Сутки выведения	ЛПС*				Ротенон**				Контроль			
	К		СМЖ		К		СМЖ		К		СМЖ	
	Д	Г	Д	Г	Д	Г	Д	Г	Д	Г	Д	Г
7	84.9 79.2; 87.8	2.78 2.61 2.88	2.63 2.14; 3.12	0	83.4 [76.1; 86.3]	2.69 [2.39; 3.08]	2.56 [2.08; 3.11]	0	87.3 [80.2; 95.09]	3.24 [3.03; 3.72]	2.78 [2.13; 3.42]	0
21	75.7 69.4; 81.6	2.49 2.57 2.28	2.19 1.97; 2.38	0	72.7 [66.2; 79.2]	2.07 [1.98; 2.54]	2.09 [1.98; 2.29]	0				

Примечание: * – Представлены индивидуальные данные, полученные при обследовании животных на 7 и 21 сутки (выводилось по 3 животных); ** – данные получены при обследовании животных на 7 и 21 сутки (выводилось по 5 животных).

менения липополисахарида и ротенона демонстрируют прогрессирующее нарушение обмена дофамина (табл. 2). В СМЖ крыс основной и контрольной групп гомованилиновая кислота была определена всего в двух образцах за все время исследования и поэтому данные по её уровню представлены как 0 (ноль).

Полученные данные о динамике лабораторных биомаркеров обмена дофамина отражают прогрессирующее нарушение функции дофаминергических нейронов как под действием ротенона, так и ЛПС. Учитывая отсутствие изменений в моторной активности крыс с синдромом паркинсонизма нейровоспалительного генеза и для соблюдения принципов гуманного обращения с экспериментальными животными было решено оценить влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) на проявление синдрома паркинсонизма на крысах с нейротоксической моделью синдрома паркинсонизма (n=10). Клеточная терапия заключалась в однократном внутривенном введении аллогенных (крысиных) ММСК после 9-кратного введения ротенона. Методика подготовки ММСК и их введение представлены в нашей следующей публикации [15].

При оценке статуса на 7 сутки после введения ММСК у всех животных отмечалась ригидность выраженностью в 1-2 балла, постуральная нестабильность в 1 балл наблюдалась у 10% случаев (1 крыса из 10), птоз в 1 балл – у 20% (2 крысы из 10). При оценке статуса на 21 сутки у

животных основной группы также продолжалась регистрироваться положительная динамика, которая заключалась в полном регрессе постуральной нестабильности и птоза, а также дальнейшего регресса ригидности (табл. 3).

Таким образом, показатели оценки двигательных расстройств в посттрансплантационном периоде демонстрируют регресс моторных нарушений у крыс после введения ММСК. Так, полностью исчезли проявления птоза и постуральной нестабильности, а ригидность перестала определяться у 2/3 животных. Таким образом, можно говорить о значимом влиянии клеточной терапии на восстановление моторной активности экспериментальных животных.

При сравнении среднего уровня содержания дофамина в сыворотке крыс в посттрансплантационном периоде отмечается стабильное усиление выработки дофамина в экспериментальной группе (Ротенон+ММСК) после проведения клеточной терапии (имеется различие уровней дофамина у группы контроля и группы Ротенон+ММСК, а также разница в значении показателей 7-го и 21-го дней после введения ММСК). Такие же результаты получены при оценке дофамина в СМЖ. (табл. 4).

При сравнении уровня содержания гомованилиновой кислоты в сыворотке крыс контрольной группы и группы Ротенон+ММСК в посттрансплантационном периоде выявлена разница в содержании ГВК (табл. 4).

При оценке динамики содержания ГВК в

Таблица 3 – Распределение моторных признаков паркинсонизма в посттрансплантационном периоде

Дни после введения ММСК / число исследованных крыс	Ригидность	Постуральная нестабильность	Птоз
7 /10	100%	10%	20%
21/5	40%	0%	0%

Таблица 4 – Показатели обмена дофамина при регрессе синдрома паркинсонизма в посттрансплантационном периоде

Сутки выведения	Ротенон + МСК**				Контроль			
	К		СМЖ		К		СМЖ	
	Д	Г	Д	Г	Д	Г	Д	Г
7	73.5 [66.1;79.8]	2.15 [2.01, 2.67]	2.12 [1.97, 2.33]	0	87.3 [80.2; 95.09]	3.24 [3.03; 3.72]	2.78 [2.13, 3.42]	0
21	84.24 [76.4;87.9]	2.78 [2.36, 3.06]	2.54 [2.12, 3.25]					

Примечание: ** – данные получены при обследовании животных на 7 и 21 сутки (выводилось по 5 животных).

сыворотке крыс на 7 и 21 сутки посттрансплантационного периода в группе Ротенон+ММСК на фоне проведения клеточной терапии определяется разница в концентрации ГВК между 7 и 21 сутками.

Быстрое нарастание содержания ГВК в сыворотке к 21 суткам можно объяснить усилением секреции и метаболизма дофамина на фоне клеточной терапии. Это косвенно позволяет судить о преобладающей нейропротекторной, пракринной, а не заместительной, связанной со встраиванием/замещением погибших нейронов в нейронных сетях, функции ММСК.

Воздействие мезенхимальных стромальных клеток на патогенетические механизмы формирования синдрома паркинсонизма (нейротоксическая модель) у экспериментальных животных (крысы) подтверждается изменением уровней лабораторных биомаркеров обмена дофамина (дофамин и гомованилиновая кислота, измеренные на 7 и 21 день после введения ММСК) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости, а также уменьшением клинических проявлений моторных нарушений (данные тестов гмуринг, тест «открытое поле» в динамике).

Обсуждение

Результаты текущего исследования дали лабораторное подтверждение выводам наших прошлых морфологических исследований головного мозга [16]. Так, у крыс с нейровоспалительной моделью синдрома паркинсонизма демонстрируется домоторная стадия развития двигательных нарушений у лабораторных животных, когда есть только морфологические изменения черной субстанции [16] и снижение обмена дофамина, но отсутствуют изменения в активности животных. Данный факт подтвержден в развитии БП у человека, когда у пациентов в клинике имеют место только немоторные проявления.

Быстрое развитие моторных нарушений при получении синдрома паркинсонизма токсического генеза, в отличие от нейровоспалительной модели, возможно, связано с различным механизмом действия ЛПС и ротенона. Известно, что ЛПС повреждает нейроны ДА опосредованно, посредством активации микроглии [17, 18] и было показано как *in vivo*, так и *in vitro*, что хроническое воздействие ЛПС вызывает прогрессирующую и кумулятивную потерю только ДА нейронов с течением времени [19, 20]. Ротенон

же непосредственно воздействует на нейроны, прямо подавляя электрон-транспортную цепь митохондрий с нарушением цитоскелета и повреждением клеток [21], что также может вести ко вторичной, постапоптотической активации микроглии, имеющей место при гибели клетки [22].

Регресс моторных симптомов синдрома паркинсонизма нейротоксического генеза и параллельные, сопутствующие нейромедиаторные изменения в первые недели после введения ММСК свидетельствуют о терапевтической активности стволовой терапии в ранних сроках после применения. Считается, что реализация данной активности происходит не за счет встраивания введенных клеток в существующие, сохраненные нейронные сети, а за счет паракринного эффекта ММСК [23]. Подобные положительные результаты, по нашему мнению, не только ожидаемы, но и будут более яркими при синдроме паркинсонизма нейровоспалительного генеза. Доступные публикации также подтверждают возможность торможения дегенерации ДА нейронов путем воздействия на активированную микроглию [24]. Авторы подчеркивают необходимость исследовать эффективность терапевтических подходов, воздействующих на данную мишень, в самые ранние сроки после дебюта болезни Паркинсона, когда активность микроглии максимальна. Нам кажется оправданным назвать данную терапевтическую, микроглиальную мишень при болезни Паркинсона, по аналогии с пенумброй при ишемическом инсульте, нейровоспалительной пенумброй. Использование данного термина позволит лучше понимать патофизиологические процессы в нервной системе при БП и, соответственно, разрабатывать более эффективные терапевтические подходы для модифицирования течения заболевания.

Заключение

Развитие синдрома паркинсонизма различного генеза (токсического и воспалительного) у лабораторных животных отражает основные проявления патогенеза БП у человека и характеризуется схожими морфологическими, лабораторными и моторными проявлениями, зависящими от механизма и времени действия провоцирующего фактора. Терапевтический потенциал нейровоспалительной пенумбры нуждается в дальнейшем изучении.

Источники финансирования. Работа осуществлена в рамках выполнения НИОК(Т)Р по заданию 19.17 «Разработать и внедрить метод терапии болезни Паркинсона с использованием клеточных технологий» подпрограммы «Трансплантация клеток, органов и тканей» ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи».

Sources of financing. The work was carried out as a part of the Research Project on assignment 19.17 «To develop and implement a method of therapy for Parkinson's disease using cellular technologies» of the subprogram «Transplantation of cells, organs and tissues» of the State Scientific and Technical Enterprise «New Methods of Medical Aid».

Литература

1. Neuroinflammation in Parkinson's disease: role in neurodegeneration and tissue repair / S. Vivekanantham [et al.] // Int. J. Neurosci. – 2015. – Vol. 125, N 10. – P. 717–725.
2. Genetic and Environmental Factors in Parkinson's Disease Converge on Immune Function and Inflammation / E. M. Kline [et al.] // Mov. Disord. – 2021 Jan. – Vol. 36, N 1. – P. 25–36.
3. Toovey, S. Parkinson's disease or Parkinson symptoms following seasonal influenza / S. Toovey, S. S. Jick, C. R. Meier // Influenza Other Respir. Viruses. – 2011 Sep. – Vol. 5, N 5. – P. 328–333.
4. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration / H. Jang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009 Aug. – Vol. 106, N 33. – P. 14063–14068.
5. Inflammatory effects of highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in the CNS of mice / H. Jang [et al.] // J. Neurosci. – 2012 Feb. – Vol. 32, N 5. – P. 1545–1559.
6. Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease / M. Reale [et al.] // Brain. Behav. Immun. – 2009 Jan. – Vol. 23, N 1. – P. 55–63.
7. Gundersen, V. Parkinson's Disease: Can Targeting Inflammation Be an Effective Neuroprotective Strategy? / V. Gundersen // Front. Neurosci. – 2021 Feb. – Vol. 14. – 580311.
8. Microglia acquire distinct activation profiles depending on the degree of alphasynuclein neuropathology in a rAAV based model of Parkinson's disease / V. Sanchez-Guajardo [et al.] // PLoS One. – 2010 Jan. – Vol. 5, N 1. – e8784.
9. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease / W. Zhang [et al.] // FASEB J. – 2005 Apr. – Vol. 19, N 6. – P. 533–542.
10. Dutta, G. The lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery / G. Dutta, P. Zhang, B. Liu // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2008 Oct. – Vol. 22, N 5. – P. 453–464.
11. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway / S. Lehnardt [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003 Jul. – Vol. 100, N 14. – P. 8514–8519.
12. Rotenone Model of Parkinson Disease. Multiple brain mitochondria dysfunctions after short term systemic rotenone intoxication / A. Panov [et al.] // J. Biol. Chem. – 2005 Dec. – Vol. 280, N 51. – P. 42026–42035.
13. Получение токсической хронической модели синдрома паркинсонизма у крыс / Н. Е. Алейникова [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 92–99.
14. Моделирование синдрома паркинсонизма у крыс введением липополисахарида / А. В. Бойко [и др.] // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 690–696.
15. Миграция мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при системном и локальном введении на экспериментальной модели паркинсонизма / М. М. Зафранская [и др.] // Анналы клин. и эксперим. неврологии. – 2019. – Т. 13, № 2. – P. 32–40.
16. Сергеева, Т. Н. Морфологические изменения черной субстанции мозга крыс под действием липополисахарида различной концентрации / Т. Н. Сергеева, Л. А. Климова, Е. С. Заколюкина // Вестн. Удмурт. ун-та. – 2017. – Т. 27, вып. 4. – С. 486–491.
17. Systemic LPS Causes Chronic Neuroinflammation and Progressive Neurodegeneration / L. Qin [et al.] // Glia. – 2007. – Vol. 55, N 5. – P. 453–462.
18. Gibbons, H. M. Microglia induce neural cell death via a proximity-dependent mechanism involving nitric oxide / H. M. Gibbons, M. Dragunow // Brain. Res. – 2006 Apr. – Vol. 1084, N 1. – P. 1–15.
19. Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: relevance to Parkinson's disease / H. M. Gao [et al.] // J. Neurochem. – 2002 Jun. – Vol. 81, N 6. – P. 1285–1297.
20. Progressive dopamine neuron loss following supra-nigral lipopolysaccharide (LPS) infusion into rats exposed to LPS prenatally / Z. Ling [et al.] // Exp. Neurol. – 2006 Jun. – Vol. 199, N 2. – P. 499–512.
21. Chernivec, E. Exploring the Effect of Rotenone-A Known Inducer of Parkinson's Disease-On Mitochondrial Dynamics in Dictyostelium discoideum / E. Chernivec, J. Cooper, K. Naylor // Cells. – 2018 Nov. – Vol. 7, N 11. – P. 201.
22. Skaper, S. D. Ion channels on microglia: therapeutic targets for neuroprotection / S. D. Skaper // CNS Neurol. Disord. Drug. Targets. – 2011 Feb. – Vol. 10, N 1. – P. 44–56.
23. Паракринные механизмы противовоспалительного и органопротективного действия при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток. Обзор литературы / М. Ш. Хубутия [и др.] // Трансплантология. – 2012. – № 1/2. – P. 20–32.
24. Gundersen, V. Parkinson's Disease: Can Targeting Inflammation Be an Effective Neuroprotective Strategy? / V. Gundersen // Front. Neurosci. – 2021 Feb. – Vol. 14. – 580311.

Поступила 21.06.2021 г.

Принята в печать 17.08.2021 г.

References

1. Vivekanantham S, Shah S, Dewji R, Dewji A, Khatri C, Ologunde R. Neuroinflammation in Parkinson's disease: role in neurodegeneration and tissue repair. *Int J Neurosci*. 2015;125(10):717-25. doi: 10.3109/00207454.2014.982795
2. Kline EM, Houser MC, Herrick MK, Seibler P, Klein C, West A, Tansey MG. Genetic and Environmental Factors in Parkinson's Disease Converge on Immune Function and Inflammation. *Mov Disord*. 2021 Jan;36(1):25-36. doi: 10.1002/mds.28411
3. Toovey S, Jick SS, Meier CR. Parkinson's disease or Parkinson symptoms following seasonal influenza. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011 Sep;5(5):328-33. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00232.x
4. Jang H, Boltz D, Sturm-Ramirez K, Shepherd KR, Jiao Y, Webster R, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Aug;106(33):14063-8. doi: 10.1073/pnas.0900096106
5. Jang H, Boltz D, McClaren J, Pani AK, Smeyne M, Korff A, et al. Inflammatory effects of highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in the CNS of mice. *J Neurosci*. 2012 Feb;32(5):1545-59. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5123-11.2012
6. Reale M, Iarlori C, Thomas A, Gambi D, Perfetti B, Di Nicola M, et al. Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*. 2009 Jan;23(1):55-63. doi: 10.1016/j.bbi.2008.07.003
7. Gundersen V. Parkinson's Disease: Can Targeting Inflammation Be an Effective Neuroprotective Strategy? *Front Neurosci*. 2021 Feb;14:580311. doi: 10.3389/fnins.2020.580311.e
8. Sanchez-Guajardo V, Febbraro F, Kirik D, Romero-Ramos M. Microglia acquire distinct activation profiles depending on the degree of alphasynuclein neuropathology in a rAAV based model of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2010 Jan;5(1):e8784. doi: 10.1371/journal.pone.0008784
9. Zhang W, Wang T, Pei Z, Miller DS, Wu X, Block ML, et al. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB J*. 2005 Apr;19(6):533-42. doi: 10.1096/fj.04-2751com
10. Dutta G, Zhang P, Liu B. The lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008 Oct;22(5):453-64. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00616.x
11. Lehnardt S, Massillon L, Follett P, Jensen FE, Ratan R, Rosenberg PA, et al. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 Jul;100(14):8514-9. doi: 10.1073/pnas.1432609100
12. Panov A, Dikalov S, Shalbuyeva N, Taylor G, Sherer T, Greenamyre JT. Rotenone Model of Parkinson Disease. Multiple brain mitochondria dysfunctions after short term systemic rotenone intoxication. *J Biol Chem*. 2005 Dec;280(51):42026-35. doi: 10.1074/jbc.M508628200
13. Aleinikova NE, Boiko AV, Nizhegorodova DB, Ponomarev VV, Vanslav MI, Ustemchuk AM, i dr. Obtaining a toxic chronic model of parkinsonism syndrome in rats. *Vestn VGMU*. 2018;17(6):92-9. (In Russ.)
14. Boiko AV, Gladkova ZhA, Kuznetcova TE, Ponomarev VV. Simulation of parkinsonism syndrome in rats by administration of lipopolysaccharide. *Zhurn Grodn Gos Med Un-ta*. 2018;16(6):690-6. (In Russ.)
15. Zafrańskaia MM, Nizhegorodova DB, Aleinikova NE, Kuznetcova TE, Vanslav MI, Ignatovich TV, i dr. Migration of multipotent mesenchymal stromal cells during systemic and local administration in an experimental model of parkinsonism. *Annaly Klin Eksperim Nevrologii*. 2019;13(2):32-40. (In Russ.)
16. Sergeeva TN, Klimova LA, Zakoliukina ES. Morphological changes in the substantia nigra of rats under the influence of lipopolysaccharide of various concentrations. *Vestn Udmurt Un-ta*. 2017;27(vyp 4):486-91. (In Russ.)
17. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong J-S, et al. Systemic LPS Causes Chronic Neuroinflammation and Progressive Neurodegeneration. *Glia*. 2007 Apr 1;55(5):453-62. doi: 10.1002/glia.20467
18. Gibbons HM, Dragunow M. Microglia induce neural cell death via a proximity-dependent mechanism involving nitric oxide. *Brain Res*. 2006 Apr 21;1084(1):1-15. doi: 10.1016/j.brainres.2006.02.032
19. Gao H-M, Jiang J, Wilson B, Zhang W, Hong J-S, Liu B. Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2002 Jun;81(6):1285-97. doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.00928.x
20. Ling Z, Zhu Y, wai Tong C, Snyder JA, Lipton JW, Carvey PM. Progressive dopamine neuron loss following supranigral lipopolysaccharide (LPS) infusion into rats exposed to LPS prenatally. *Exp Neurol*. 2006 Jun;199(2):499-512. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.01.010
21. Chernivec E, Cooper J, Naylor K. Exploring the Effect of Rotenone-A Known Inducer of Parkinson's Disease-On Mitochondrial Dynamics in Dictyostelium discoideum. *Cells*. 2018 Nov;7(11):201. doi: 10.3390/cells7110201
22. Skaper SD. Ion channels on microglia: therapeutic targets for neuroprotection. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011 Feb;10(1):44-56. doi: 10.2174/187152711794488638
23. Khubutiia MSh, Vagabov VA, Temnov AA, Sklifas AN. Paracrine mechanisms of anti-inflammatory and organoprotective action in mesenchymal stem cell transplantation. Literature review. *Transplantologia*. 2012;(1-2):20-32. (In Russ.)
24. Gundersen V. Parkinson's Disease: Can Targeting Inflammation Be an Effective Neuroprotective Strategy? *Front Neurosci*. 2021 Feb;14:580311. doi: 10.3389/fnins.2020.580311

Submitted 21.06.2021

Accepted 17.08.2021

Сведения об авторах:

Бойко А.В. – к.м.н., докторант кафедры неврологии и нейрохирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Алейникова Н.Е. – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Пономарев В.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Устемчук А.М. – младший научный сотрудник НИЛ, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Иванчик Г.И. – младший научный сотрудник НИЛ, Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Information about authors:

Boika A.V. – Candidate of Medical Sciences, doctoral candidate of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;

Aleinkava N.Y. – postgraduate of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;

Ponomarev V.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;

Ustiamchuk A.M. – associate research officer of the Scientific-Research Laboratory, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;

Ivanchik H.I. – associate research officer of the Scientific-Research Laboratory, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования. E-mail: aboika@tut.by – Бойко Александр Васильевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. E-mail: aboika@tut.by – Aliaksandr V. Boika.