

УДК 57.021 : 574.24 : 577.1

МОДЕЛИРОВАНИЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА С ПОМОЩЬЮ ЭКЗОГЕННЫХ НЕЙРОТОКСИНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.И. Куликова^{1,2}, Т.Н. Федорова²,
В.С. Орлова¹

¹ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, г. Москва, Российская Федерация

В последние годы наблюдается увеличение распространенности нейродегенеративных заболеваний, одним из которых является болезнь Паркинсона (БП), характеризующаяся прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции головного мозга и приводящая к инвалидизации больных и большим финансовым затратам на их лечение и реабилитацию. В связи с этим понимание экологических факторов, вызывающих данное заболевание, разработка адекватных экспериментальных моделей для изучения патогенеза и поиска стратегий предотвращения его развития, а также возможных нейропротекторных препаратов имеет фундаментальную научную значимость. Хотя некоторые исследователи считают, что основными факторами развития БП являются генетические мутации и старение популяции, множество исследований доказывает, что БП может быть вызвана воздействием ряда токсических веществ, попадающих в организм из окружающей среды. В данном обзоре будут рассмотрены основные экзогенные нейротоксины, вызывающие развитие БП и в связи с этим используемые для моделирования данного заболевания на животных и клеточных культурах, а также механизмы их действия, преимущества и недостатки конкретных моделей.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейротоксины, пестициды, моделирование, окислительный стресс, экологические факторы.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное двигательное расстройство, характеризующееся необратимой и избирательной утратой дофаминергических нейронов [1]. БП относится к социально значимым заболеваниям. Это объясняется его широким распространением и значительными финансовыми затратами на лечение и реабилитацию больных. Несмотря на десятилетия исследований, БП остается неизлечимым заболеванием. Фармакологическое лечение БП сфокусировано на заместительной терапии, восстанавливающей уровень дофамина [2].

В 1817 году английский врач Джеймс Паркинсон впервые подробно описал симптомы БП в своей работе «Эссе о дрожащем параличе». Это событие коррелирует с началом промышленной и химической революции в Европе в конце 18-го и начале 19-го веков. Хотя многие симптомы БП были описаны и опубликованы до публикации Паркинсона, они не выделялись в отдельное заболевание. В связи с этим существует гипотеза о том, что распространенность БП до начала XIX

века была крайне низкой и резкое увеличение случаев БП произошло параллельно с промышленной революцией [3]. Существует большое количество эпидемиологических и экспериментальных исследований, доказывающих взаимосвязь заболеваемости БП с воздействием экотоксикантов. Кроме того, показана связь между повышенным риском БП и другими факторами окружающей среды, включая употребление колодезной питьевой воды, проживание в сельской местности, ведение сельского хозяйства, некоторые виды диет и воздействие сельскохозяйственных химикатов [4–6].

Однако некоторые исследователи связывают увеличение заболеваемости БП с увеличением продолжительности жизни и старением популяции [7]. Процесс старения связан с нарушением антиоксидантной системы организма и митохондриальной дисфункцией клеток [8]. Известно, что в большинстве случаев дебют спорадической формы БП наблюдается в возрасте 50-60 лет. Логично, что увеличение ожидаемой продолжительности жизни приведет к увеличению забо-

Куликова Ольга Игоревна (Kulikova Olga Igorevna), аспирант кафедры системной экологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; младший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной нейробиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», posibilidad@mail.ru

Федорова Татьяна Николаевна (Fedorova Tatiana Nikolaevna), доктор биологических наук, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией клинической и экспериментальной нейробиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», tnf51@bk.ru

Орлова Валентина Сергеевна (Orlova Valentina Sergeevna), доктор биологических наук, профессор кафедры системной экологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», bte2005@mail.ru

леваемости и распространенности БП. Однако в связи с тем, что критерии клинической диагностики БП появились лишь в конце 1980-х годов и до этого времени неврологами не осознавалось четкое различие между БП и другими нозологическими формами паркинсонизма [9], четко отследить взаимосвязь ожидаемой продолжительности жизни и заболеваемостью БП не представляется возможным. В среднем, за последние 40 лет уровень заболеваемости БП остается более или менее постоянным [10].

Наиболее вероятным представляется сочетанное влияние двух этих факторов – старения и воздействия экотоксикантов на увеличение заболеваемости БП.

Вероятность заболевания БП имеет четкую семейную наследственность и связана с мутациями по меньшей мере в 6 генах [11]. Идентификация генов, таких как SNCA или PARK1, кодирующих белок альфа-синуклеин (а-син), открыла ключи к молекулярным механизмам, вовлеченным в патогенез БП [12]. Тем не менее, 90% случаев БП являются спорадическими и не могут быть отнесены только к генетическим факторам, что предполагает, что БП имеет многофакторную этиологию [13].

Клинические особенности синдрома БП включают в себя двигательную дисфункцию, в том числе тремор в состоянии покоя, ригидность, акинезию (или брадикинезию) и постуральную нестабильность. Однако моторные симптомы начинают проявляться, когда погибает по меньшей мере 60% дофаминергических нейронов и на 80-85% снижается содержание дофамина в полосатом теле [14].

Хотя исследования по изучению БП быстро продвигаются вперед, задействованные патогенетические молекулярные механизмы все еще не ясны, и этиология данного заболевания сложна. Одним из ведущих факторов патогенеза при БП является окислительный стресс (ОС), который проявляется избыточной генерацией активных форм кислорода (АФК) и снижением уровня эндогенной антиоксидантной системы защиты, прежде всего в дофамин-продуцирующих нейронах компактной части черной субстанции (ЧС) среднего мозга [15]. Существенным источником АФК является нарушение функциональной активности митохондрий [16]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что значительный вклад в потерю дофаминергических нейронов в мозге при БП вносят АФК, которые образуются при метаболизме дофамина, а также снижение уровня глутатиона и высокий уровень железа и кальция в ЧС [17]. Кроме того, мозг содержит высокие концентрации полиненасыщенных жирных кислот, которые в условиях ОС образуют перекиси липидов и токсичные продукты [18].

В дополнение к потере нейронов основным нейропатологическим признаком БП является присутствие в нейронах телец Леви, которые представляют собой эозинфильные цитоплазматические включения, содержащие агрегаты а-син [19].

МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Понять и изучить процесс нейродегенерации при БП помогают не только клинические, но и экспериментальные исследования. Экспериментальные модели БП, различаются по объектам и индукторам, запускающим процесс нейродегенерации.

Генетические модели

Идентификация генов, связанных с БП, послужила основой целенаправленных исследований молекулярных сигналов, вызывающих заболевание. Более того, изучение этих генов обеспечило рациональную основу для моделирования болезни на клетках или животных посредством генетических манипуляций. Объектом для генетических моделей чаще всего являются животные. Данные модели, имитирующие генетические изменения, наблюдаемые у пациентов с БП [20], были разработаны для таких организмов как грызуны, черви, дрозофилы и рыбы (*Danio rerio*) [21]. При этом используются такие методы как нокаут генов, чрезмерная экспрессия или экспрессия мутированных форм PARK-1 (т.е. а-син или его мутаций A53T, A30P и E46K) или нокдаун DJ-1, PINK или LRRK2 [21; 22] и другие. Тем не менее, большинство существующих генетических моделей не демонстрирует типичную дегенерацию дофаминергических нейронов в ЧС, что говорит о сложной и не до конца изученной генетической составляющей развития данного заболевания [21]. Кроме того, генетические мутации являются причиной менее 10% случаев БП и не могут объяснить многие клинические и патологические признаки, наблюдаемые у пациентов с идиопатической формой. Это доказывает важную роль других факторов в развитии БП, одним из которых является воздействие токсических веществ из окружающей среды.

Модели с использованием нейротоксинов

До настоящего времени общепринятыми и наиболее адекватными остаются модели с использованием нейротоксинов в качестве индукторов гибели дофаминергических нейронов. Используемые нейротоксины различаются по механизму действия и в связи с этим, выбор наиболее подходящего из них, а также адекватной клеточной культуры для экспериментов *in vitro*, вида и линии животных для экспериментов *in vivo*, является важной задачей при изучении БП.

Наиболее часто для моделирования БП используются следующие 4 нейротоксина: 6-гидроксидафамин, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетра-

гидропиридин, и пестициды ротенон и паракват.
Рассмотрим подробнее каждый.

1. 6-гидроксидофамин (6-OHDA) – это нейротоксин, который широко используется для моделирования БП (рис. 1). Он имеет структурное сходство с дофамином и норадреналином, а также высокое сродство к транспортерам этих веществ в плазматической мембране, поэтому может проходить внутрь клетки дофаминергических и норадренергических нейронов и наносить им вред. Механизм токсического действия 6-OHDA проявляется посредством совокупного влияния активных форм кислорода (АФК) и хинонов, в связи с тем, что в аэробных щелочных условиях, 6-OHDA легко окисляется до перекиси водорода и пара-хинона (рис.2) [23].

6-OHDA стал первым нейротоксином, использованным в качестве индуктора БП на животных [24]. В связи с тем, что 6-OHDA практически не проходит через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), его необходимо вводить непосредственно в мозг. При введении 6-OHDA в медиальный пучок переднего мозга крысы он разрушает дофаминергические нейроны в компактной части ЧС с последующей потерей дофаминовых нервных терминалей в стриатуме [25]. Однако, эта модель не воспроизводит характерного формирования телец Леви и не демонстрирует прогрессирующие патологии.

2. 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР) – это вещество, впервые синтезированное в 70-х годах 20 века в качестве побочного про-

дукта героина. Вследствие употребления данного вещества, у группы молодых лиц наблюдалось развитие паркинсонического синдрома. МРТР проникает в мозг через переносчик аминокислот и метаболизируется под действием моноаминоксидазы-В в реакционноспособный токсичный радикал MPP⁺ (1-метил-4-фенилпиридиний) (рис. 1) [23]. При попадании MPP⁺ внутрь нейрональных тел и в митохондрии он затормаживает окислительное фосфорилирование посредством ингибирования комплекса I цепи переноса электронов (НАДФ-убихинон оксидоредуктазы I). Это ингибирование приводит к повышению уровня ионов кальция, образованию свободных радикалов и ингибированию выработки АТФ, что в конечном итоге ведет к гибели клетки [23]. Воздействие MPP⁺ в первую очередь приводит к повреждению дофаминергических нейронов и тяжелому необратимому паркинсоническому синдрому. Он широко используется для моделирования БП *in vivo* на мышах и дает хорошие воспроизводимые результаты [26].

Модели, основанные на использовании этого вещества, были разработаны для понимания роли ингибирования митохондрий в развитии БП и проверки различных нейропротективных стратегий или для наблюдения последствий снижения содержания дофамина в различных областях мозга с изменением в связи с этим их функциональной активности [27]. Данная модель обладает двумя недостатками. Во-первых, МРТР индуцирует острую или подострую нейродегенерацию,

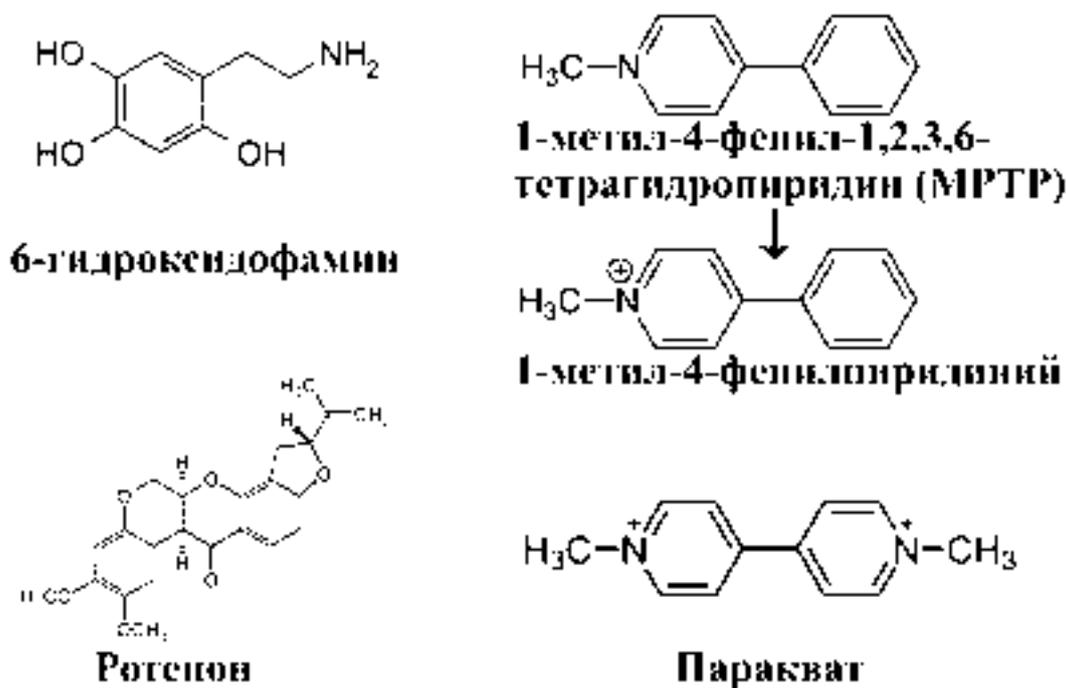


Рис. 1. Структурные формулы нейротоксинов 6-гидроксидофамин, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР), 1-метил-4-фенилпиридиния (MPP⁺), ротенона и параквата.

отличающуюся от хронического нейродегенеративного процесса при БП, а во-вторых, так же, как и в случае с 6-ОНДА, не наблюдается образования телец Леви [28].

3. Ротенон – это цитотоксичное соединение, получаемое из корней некоторых бобовых. На рисунке 1 представлена его структурная формула. Он применяется в сельском хозяйстве в качестве пестицида и инсектицида. Ротенон, так же, как и МРТР ингибирует цепь переноса электронов в митохондриях, что приводит к гибели клетки. В связи с его токсичностью для всех систем органов, на животных моделях получаются довольно противоречивые результаты, но в моделях *in vitro* он является одним из самых часто используемых нейротоксинов [29].

Способы введения ротенона крысам и мышам включают прямую инфузию в ЧС, системное внутрибрюшинное или внутривенное введение [29], чтобы достичь более естественного способа воздействия нейротоксина, подобного поступлению из окружающей среды, используется пероральное, накожное или подкожное введение [30]. Системное хроническое введение (более 5 недель) ротенона вызывает специфическую дегенерацию дофаминергических нейронов с образованием включений α -син [31]. Кроме того, высокие дозы ротенона приводят к дегенерации нейронов в области стриатума без нарушения ЧС, демонстрируя ту же картину дегенерации, что и при воздействии марганца и окиси углерода у приматов и людей [32]. Поскольку энтеральная нервная система и обонятельные луковицы головного мозга являются нервными структурами, наиболее подверженными воздействию поллютантов из окружающей среды, соединения, действующие локально на эти нервные структуры, вызывают появление БП-подобной патологии и ее прогрессирование в ЦНС через синаптически-связанные структуры [3]. Однако главным недостатком данной модели является то, что хроническое введение ротенона приводит к мультисистемным повреждениям, не характерным для БП [27].

4. Паракват (N,N' -диметил-4,4'-бипиридиний дихлорид, рис. 1) – это сильнодействующий неселективный гербицид, механизм токсичности которого опосредован через ОС, повышение со-

держания α -син и образование телец Леви. Так как все эти процессы характерны для БП, паракват был одним из первых нейротоксинов, который начали использовать для моделирования БП [33]. Он обладает структурным сходством с МРТР (рис. 2), но при этом отличается по механизму действия. Он так же, как МРТР и ротенон ингибирует цепь переноса электронов в митохондриях, что приводит к развитию ОС и последующему поэтапному апоптозу дофаминергических нейронов [34]. Кроме того, паракват может индуцировать нейротоксический эффект через другие механизмы. Известно, что паракват-индуцированному снижению активности комплекса I митохондрий предшествует респираторная дисфункция в головном мозге. Воздействие параквата приводит к образованию АФК в комплексе III транспортной цепи переноса электронов, что было показано в модельной системе на *Drosophila* [35]. Паракват индуцирует продукцию оксида азота (NO) в головном мозге путем активации синтазы оксида азота и ингибирует антиоксидантную активность некоторых ферментов, что, в свою очередь, приводит к увеличению содержания активных форм кислорода и азота [36]. Лабораторные исследования на животных моделях БП показали, что паракват вызывает гибель дофаминергических нейронов в ЧС при хроническом воздействии низких доз [37].

Клеточные модели

Системы *in vitro* являются очень эффективными инструментами для скрининга и выявления потенциальных нейротоксических соединений среди множества химических веществ из окружающей среды, которым подвергаются люди. Они также представляют множество возможностей для исследования клеточных и молекулярных эффектов токсических веществ и поиска соединений, способных снизить их негативные эффекты. Например, на нейрональных клеточных культурах PC12 и SH-SY5Y было показано, что алюминий, медь и железо, а также некоторые пестициды инициируют структурную трансформацию и фибрилляцию α -син [38]. Множество исследований показало, что ксенобиотики индуцируют ОС, так на первичной культуре гранулярных нейронов мозжечка грызунов бы-

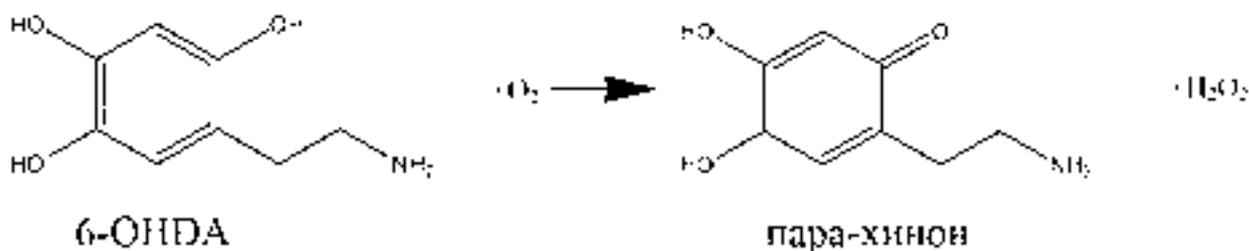


Рис. 2. Схема окисления 6-гидроксидофамина (6-ОНДА) до пара-хинона и перекиси водорода

ло показано развитие ОС вследствие воздействия многочисленных пестицидов и инсектицидов [39; 40], на клетках культуры нейробластомы человека SH-SY5Y вследствие воздействия тяжелых металлов [41], в первичных культурах мезенцефальных нейронов после воздействия фунгицида этилен-бис-дитиокарбамата [42].

В экспериментах *in vitro* также показано, что ксенобиотики вызывают глиальную реактивность, то есть разрастание клеток глии, что является решающим этапом воспалительного процесса в мозге. После субхронического воздействия соединений ртути на агрегированные культуры клеток головного мозга наблюдаются процессы микроглиоза и астроглиоза без каких-либо признаков повреждения нейронов [43].

Общий механизм действия нейротоксинов при моделировании БП

Одним из общих механизмов действия описанных нейротоксинов, является ингибирование НАДН-убихинон оксидоредуктазы I, также известной как комплекс I цепи переноса электронов митохондрий, и образование свободных радикалов, что приводит к развитию ОС в клетке. В то же время посмертное исследование нейронов ЧС больных со спорадической формой БП показало наличие митохондриальной дисфункции и ОС [44]. Кроме того, аналогичные изменения наблюдаются и в тромбоцитах больных БП [45].

Многие токсические вещества вызывают агрегацию и фибрилляцию α -син. При этом интересно, что ротенон вызывает накопление и высвобождение α -син из нейронов кишечника во внеклеточное пространство [3]. Desplat и соавторы показали, что α -син транспортируется между клетками в совместной культуре от нейронов хозяина к привитым нейронам [46]. Таким образом, воздействие нейротоксинов индуцирует распространение и накопление α -син в центральной нервной системе.

Наконец, экзогенные нейротоксины могут вызывать высвобождение провоспалительных сигналов. У пациентов с БП наблюдается усиление

воспалительных реакций с активацией микроглиальных и воспалительных цитокинов [47]. Воспалительный процесс может включать активацию иммунных клеток мозга (микроглии и астроцитов), которые выделяют воспалительные и нейротоксические факторы, что, в свою очередь, приводит к нейродегенерации [48]. Также способствовать возникновению воспалительной реакции может внеклеточный α -син [49].

Заключение. Моделирование конкретных заболеваний необходимо для лучшего понимания их патогенеза и разработки новых терапевтических стратегий. Модель редко отображает все аспекты рассматриваемого заболевания, особенно это актуально, когда патофизиология и этиология заболевания до конца не ясны, как в случае с БП.

Экзогенные нейротоксины могут играть важную роль в появлении и прогрессировании патологии при БП, в особенности при идиопатической форме данного заболевания. Подтверждением может служить то, что в большинстве случаев снижения обоняния [50] (вследствие повреждения обонятельных луковиц, например, при ингаляционном воздействии нейротоксинов) и нарушение работы желудочно-кишечного тракта [51] (вследствие повреждения энтеральной нервной системы при пероральном поступлении нейротоксинов). В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что распространение и прогрессирование патологического процесса от наиболее уязвимых для нейротоксинов структур – обонятельных луковиц и энтеральной нервной системы, может происходить за счет высвобождения и трансклеточного переноса α -син.

В связи с этим, использование экзогенных нейротоксинов в качестве индукторов нейродегенеративного процесса при моделировании БП представляется обоснованным. Данные модели способствуют выяснению механизмов гибели клеток, и как следствие, позволяют разрабатывать и тестировать нейропротекторные вещества.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2015; 20 (4): 4-13.
2. Ахметжанов В.К., Шашкин Ч.С., Джамангаева Б.Д. Болезнь Паркинсона. Патофизиология экстрапирамидной системы. Современные представления о причинах возникновения и патогенезе паркинсонизма. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2016; 43 (2): 44-51.
3. Pan-Montojo F., Schwarz M., Winkler C., Arnold M., O'Sullivan G.A., Pal A., Said J. et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased α -synuclein release from enteric neurons in mice. Scientific Reports. 2012; 2. Article 898. DOI: 10.1038/srep00898.
4. Gatto N.M., Cockburn M., Bronstein J., Manthripragada A.D., Ritz B. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. Environmental Health Perspectives. 2009; (117): 1912-1918. DOI:10.1289/ehp.0900852
5. Похабов Д.В., Абрамов В.Г., Нестерова Ю.В. Эпидемиология паркинсонизма в Красноярском крае. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008; 2 (4) С. 4-9.
6. Priyadarshi A., Khuder S.A., Schaub E.A., Priyadarshi S.S. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. Environmental Research. 2001; 86. (2): P. 122-127. DOI: 10.1006/enrs.2001.4264
7. de Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease. The Lancet Neurology. 2006; 5 (6): 525-535. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9
8. Federico A., Cardaioli E., Da Pozzo P., Formichi P., Gallus G.N., Radi E. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. Journal of the Neurological Sciences. 2012; 322 (1-2): 254-262. DOI: 10.1016/j.jns.2012.05.030
9. Раздорская В.В., Воскресенская О.Н., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2016; 12 (3) 379-384.
10. Ascherio A., Schwarzschild M.A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. The Lancet Neurology. 2016; 15 (12): 1257-1272. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7.
11. Cookson M.R. Parkinsonism due to mutations in PINK1, parkin and DJ-1 and oxidative stress and mitochondrial pathways. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012; 2 (9). Article a009415. DOI: 10.1101/cshperspect.a009415
12. Пчелина С.Н. Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2011; 5 (4): С. 46-51.
13. Goldman S.M. Environmental Toxins and Parkinson's Disease. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2014; 54 (1): 141-164.

- 14. Wirdefeldt K., Adami H. O., Cole P., Trichopoulos D., Mandel J.** Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European journal of epidemiology*. 2011; 26 (Suppl 1): S1-S58.
- 15. Schiesling C., Kieper N., Seidel K., Krüger R.** Familial Parkinson's disease—genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2008; 34 (3): 255-271. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2008.00952.x.
- 16. Beal M.F.** Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annals of Neurology*. 1995; 38 (3): 357-366.
- 17. Jenner P., Olanow C.W.** The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology*. 2006; 66 (10. Suppl 4): S24-S36.
- 18. Liu X., Yamada N., Maruyama W., Osawa T.** Formation of dopamine adducts derived from brain polyunsaturated fatty acids: mechanism for Parkinson's disease. *The Journal of Biological Chemistry*. 2008; 283 (50): 34887-34895. DOI: 10.1074/jbc.M805682200.
- 19. Spillantini M.G., Goedert M.** Neurodegeneration and the ordered assembly of α -synuclein. *Cell and Tissue Research*. 2018; 373 (1): 137-148. DOI: 10.1007/s00441-017-2706-2709.
- 20. Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрин М.И., Багыева Г.Х., Загоровская Т.Б., Маркова Е.Д. и др.** Гетерогенность спорадической болезни Паркинсона: молекулярный подход к решению проблемы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007; 1 (1): 23-31.
- 21. Lee Y., Dawson V.L., Dawson T.M.** Animal models of Parkinson's disease: vertebrate genetics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012; 2 (10): Article a009324. DOI: 10.1101/cshperspect.a009324.
- 22. Kamp F., Exner N., Lutz A.K., Wender N., Hegemann J., Brunner B. et al.** Inhibition of mitochondrial fusion by alpha-synuclein is rescued by PINK1, Parkin and DJ-1. *The EMBO Journal*. 2010; 29 (20): 3571-3589. DOI: 10.1038/emboj.2010.223.
- 23. Bové J., Perier C.** Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2012; (211): 51-76. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.10.057.
- 24. Ungerstedt U., Arbuthnott G.W.** Quantitative recording of rotational behavior in rats after 6-hydroxy-dopamine lesions of the nigrostriatal dopamine system. *Brain Research*. 1970; 24 (3): 485-493.
- 25. Ungerstedt U., Ljungberg T., Steg G.** Behavioral, physiological, and neurochemical changes after 6-hydroxydopamine-induced degeneration of the nigro-striatal dopamine neurons. *Advances in neurology*. 1974; 5: 421-426.
- 26. Richardson J.R., Caudle W.M., Guillot T.S., Watson J.L., Nakamaru-Ogiso E., Seo B.B. et al.** Obligatory role for complex I inhibition in the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Toxicological Sciences*. 2007; 95 (1): 196-204. DOI: 10.1093/toxsci/kf1133
- 27. Hoegliger G.U., Feger J., Prigent A., Michel P.P., Parain K., Champy P. et al.** Chronic systemic complex I inhibition induces a hypokinetic multisystem degeneration in rats. *Journal of Neurochemistry*. 2003; 84 (3): 491-502.
- 28. Shimoji M., Zhang L., Mandir A.S., Dawson V.L., Dawson T.M.** Absence of inclusion body formation in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Brain Research. Molecular Brain Research*. 2005; 134 (1): 103-108. DOI: 10.1016/j.molbrainres.2005.01.012
- 29. Sherer T.B., Betarbet R., Testa C.M., Seo B.B., Richardson J.R., Kim J.H. et al.** Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*. 2003; 23 (34): 10756-10764.
- 30. Inden M., Kitamura Y., Takeuchi H., Yanagida T., Takata K., Kobayashi Y. et al.** Neurodegeneration of mouse nigrostriatal dopaminergic system induced by repeated oral administration of rotenone is prevented by 4-phenylbutyrate, a chemical chaperone. *Journal of Neurochemistry*. 2007; 101 (6): 1491-1504. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04440.x
- 31. Betarbet R., Sherer T.B., MacKenzie G., Garcia-Osuna M., Panov A.V., Greenamyre J.T.** Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature Neuroscience*. 2000; 3 (12): 1301-1306. DOI: 10.1038/81834
- 32. Ferrante R.J., Schulz J.B., Kowall N.W., Beal M.F.** Systemic administration of rotenone produces selective damage in the striatum and globus pallidus, but not in the substantia nigra. *Brain Research*. 1997; 753 (1): 157-162.
- 33. Day B.J., Patel M., Calavetta L., Chang L.Y., Stamler J.S.** A mechanism of paraquat toxicity involving nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1999; 96 (22): 12760-12765.
- 34. Fukushima T., Yamada K., Hojo N., Isoe A., Shiwaku K., Yamane Y.** Mechanism of cytotoxicity of paraquat III. The effects of acute paraquat exposure on the electron transport system in rat mitochondria. *Experimental and Toxicological Pathology*. 1994; 46 (6): 437-441. DOI: 10.1016/S0940-2993(11)80056-4
- 35. Hosamani R., Muralidhara.** Acute exposure of *Drosophila melanogaster* to paraquat causes oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*. 2013; 83 (1): 25-40. DOI: 10.1002/arch.21094
- 36. Djukic M., Jovanovic M.C., Ninkovic M., Vasiljevic I., Jovanovic M.** The role of nitric oxide in paraquat-induced oxidative stress in rat striatum. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2007; 14 (2): 247-252.
- 37. Li X., Yin J., Cheng C.M., Sun J.L., Li Z., Wu Y.L.** Paraquat induces selective dopaminergic nigrostriatal degeneration in aging C57BL/6 mice. *Chinese Medical Journal*. 2005; 118 (16): 1357-1361.
- 38. Uversky V.N., Li J., Fink A.L.** Pesticides directly accelerate the rate of alphasynuclein fibril formation: a possible factor in Parkinson's disease. *FEBS Letters*. 2001; 500 (3): 105-108.
- 39. Giordano G., Afsharinejad Z., Guizzetti M., Vitalone A., Kavanagh T.J., Costa L.G.** Organophosphorus insecticides chlorpyrifos and diazinon and oxidative stress in neuronal cells in a genetic model of glutathione deficiency. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2007; 219 (2-3): 181-189. DOI: 10.1016/j.taap.2006.09.016
- 40. Лопачев А.В., Лопачева О.М., Абаймов Д.А., Королева О.В., Владыченская Е.А., Ерухимович А.А. и др.** Нейропротекторное действие карнозина на первичную культуру клеток мозжечка крысы в условиях окислительного стресса. *Биохимия*. 2016; 81 (5): 678-689.
- 41. Федорова Т.Н., Куликова О.И., Столинский С.Л., Орлова В.С.** Протекторное действие (S)-тролокс-карнозина на культуру клеток нейробластомы человека SH-SY5Y в условиях токсичности тяжелых металлов. *Нейрохимия*. 2016; 33 (1): 63-69. DOI: 10.7868/S1027813316010088
- 42. Domico L.M., Zeevalk G.D., Bernard L.P., Cooper K.R.** Acute neurotoxic effects of maneb and maneb in mesencephalic neuronal cultures are associated with mitochondrial dysfunction. *Neurotoxicology*. 2006; 27 (5): 816-825. DOI: 10.1016/j.neuro.2006.07.009
- 43. Monnet-Tschudi F., Zurich M.G., Honegger P.** Comparison of the developmental effects of two mercury compounds on glial cells and neurons in aggregate cultures of rat telencephalon. *Brain Reserch*. 1996; 741 (1-2): 52-59.
- 44. Kaidey A., Thomas N.** Current perspective of mitochondrial biology in Parkinson's disease. *Neurochemistry International*. 2018; 117: 91-113. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.03.001
- 45. Haas R.H., Nasirian F., Nakano K., Ward D., Pay M., Hill R., Shults C.W.** Low platelet mitochondrial complex I and complex II/III activity in early untreated Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 1995; 37 (6): 714-722. DOI: 10.1002/ana.410370604
- 46. Desplats P., Lee H.J., Bae E.J., Patrick C., Rockenstein E., Crews L. et al.** Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2009; 106 (31): 13010-13015. DOI: 10.1073/pnas.0903691106
- 47. Hirsch E.C., Vyas S., Hunot S.** Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2012; Suppl 1: S210-S212. DOI: 10.1016/S1353-8020(11)70065-7
- 48. Liu B., Hong J.S.** Role of microglia in inflammation-mediated neurodegenerative diseases: mechanisms and strategies for therapeutic intervention. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2003; 304 (1): 1-7. DOI: 10.1124/jpet.102.035048
- 49. McGeer P.L., McGeer E.G.** The alpha-synuclein burden hypothesis of Parkinson disease and its relationship to Alzheimer disease. *Experimental Neurology*. 2008; 212 (2): 235-238. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.04.008
- 50. Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Пономарева Т.А., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А.** Нарушения обоняния при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2012; 1: 10-14.
- 51. Кострюкова Е.С., Алифирова В.М., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Ижболдина О.П., Петров В.А. и др.** Обонятельная дисфункция и изменение микробиоты как ранние немоторные проявления болезни Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (5): 66-74.

REFERENCES:

- 1. Illarioshkin S.N.** Modern view on etiology of Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal*. 2015; 20 (4): 4 - 13. (In Russian)
- 2. Akhmetzhanov V.K., Shashkin ChS, Dzhamaeva BD.** Parkinson's disease. Pathophysiology of extrapyramidal system. Modern concepts of the causes and pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2016; 43 (2): 44 - 51. (In Russian)
- 3. Pan-Montojo F., Schwarz M., Winkler C., Arnold M., O'Sullivan G.A., Pal A., Said J, et al.** Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Scientific Reports*. 2012; 2: 898. doi: 10.1038/srep00898
- 4. Gatto NM, Cockburn M, Bronstein J, Manthirapragada AD, Ritz B.** Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environmental Health Perspectives*. 2009; 117 (12): 1912-8. doi: 10.1289/ehp.0900852.
- 5. Pokhobov D.V., Abramov V.G., Nesterova Yu.V.** Epidemiology of parkinsonism in the Krasnoyarsk region. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2008; 2 (4): 4-9. (In Russian)
- 6. Priyadarshi A., Khuder S.A., Schaub E.A., Priyadarshi S.S.** Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environmental Research*. 2001; 86 (2): 122-7. doi: 10.1006/enrs.2001.4264
- 7. de Lau L.M., Breteler M.M.** Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006; 5 (6): 525 - 535. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9
- 8. Federico A., Cardaioli E., Da Pozzo P., Formichi P., Gallus G.N., Radi E.** Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012; 322 (1-2): 254 - 262. doi: 10.1016/j.jns.2012.05.030.
- 9. Razzorskaya V.V., Voskresenskaya O.N., Yudina G.K.** Parkinson's disease in Russia: prevalence and incidence (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016; 12 (3): 379 - 384. (In Russian)
- 10. Ascherio A., Schwarzschild M.A.** The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*. 2016; 15 (12): 1257 - 1272. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7.
- 11. Cookson M.R.** Parkinsonism due to mutations in PINK1, parkin and DJ-1 and oxidative stress and mitochondrial pathways. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012; 2 (9): a009415. doi: 10.1101/cshperspect.a009415.
- 12. Pchelina S.N.** Alpha-synuclein as a biomarker of Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2011; 5 (4): 46 - 51. (In Russ)
- 13. Goldman S.M.** Environmental Toxins and Parkinson's Disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2014; 54: 141 - 64. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937.
- 14. Wirdefeldt K., Adami H.O., Cole P., Trichopoulos D., Mandel J.** Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European journal of epidemiology*. 2011; Suppl 1: S1-S58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6.
- 15. Schiesling C., Kieper N., Seidel K., Krüger R.** Familial Parkinson's disease—genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2008; 34 (3): 255 - 271. doi: 10.1111/j.1365-2990.2008.00952.x.
- 16. Beal M.F.** Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annals of Neurology*. 1995; 38 (3): 357 - 366.
- 17. Jenner P., Olanow C.W.** The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology*. 2006; 66 (10 Suppl 4): S24 - 36.
- 18. Liu X., Yamada N., Maruyama W., Osawa T.** Formation of dopamine adducts derived from brain polyunsaturated fatty acids: mechanism for Parkinson disease. *The Journal of Biological Chemistry*. 2008; 283 (50): 34887 - 34895. doi: 10.1074/jbc.M805682200.
- 19. Spillantini M.G., Goedert M.** Neurodegeneration and the ordered assembly of α -synuclein. *Cell and Tissue Research*. 2018; 373 (1): 137 - 148. doi: 10.1007/s00441-017-2706-9
- 20. Illarioshkin S.N., Slominsky P.A., Shadrina**

- M.I., Bagyeva G.Kh., T.B. Zagorovskaya, Markova E.D. Heterogeneity of sporadic Parkinson's disease: molecular approach to solving the problem. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007; 1 (1): 23 – 31. (In Russian)
21. Lee Y., Dawson V.L., Dawson T.M. Animal models of Parkinson's disease: vertebrate genetics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012; 2 (10). pii: a009324. doi: 10.1101/cshperspect.a009324
22. Kamp F., Exner N., Lutz A.K., Wender N., Hegemann J., Brunner B. et al. Inhibition of mitochondrial fusion by alpha-synuclein is rescued by PINK1, Parkin and DJ-1. *The EMBO Journal*. 2010; 29 (20): 3571 – 3589. doi: 10.1038/emboj.2010.223
23. Bové J., Perier C. Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2012; 211: 51 – 76. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011
24. Ungerstedt U., Arbuthnot G.W. Quantitative recording of rotational behavior in rats after 6-hydroxy-dopamine lesions of the nigrostriatal dopamine system. *Brain Research*. 1970; 24 (3): 485 – 493.
25. Ungerstedt U., Ljungberg T., Steg G. Behavioral, physiological, and neurochemical changes after 6-hydroxydopamine-induced degeneration of the nigro-striatal dopamine neurons. *Advances in neurology*. 1974; 5: 421 – 426.
26. Richardson J.R., Caudle W.M., Guillot T.S., Watson J.L., Nakamaru-Ogiso E., Seo B.B. et al. Obligatory role for complex I inhibition in the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Toxicological Sciences*. 2007; 95 (1): 196 – 204. doi: 10.1093/toxsci/kf1133
27. Hoeglinger G.U., Feger J., Prigent A., Michel P.P., Parain K., Champy P. et al. Chronic systemic complex I inhibition induces a hypokinetic multisystem degeneration in rats. *Journal of Neurochemistry*. 2003; 84 (3): 491 – 502.
28. Shimoji M., Zhang L., Mandir A.S., Dawson V.L., Dawson T.M. Absence of inclusion body formation in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Brain Research. Molecular Brain Research*. 2005; 134 (1): 103 – 108. doi: 10.1016/j.molbrainres.2005.01.012
29. Sherer T.B., Betarbet R., Testa C.M., Seo B.B., Richardson J.R., Kim J.H. et al. Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*. 2003; 23 (34): 10756 – 10764.
30. Inden M., Kitamura Y., Takeuchi H., Yanagida T., Takata K., Kobayashi Y. et al. Neurodegeneration of mouse nigrostriatal dopaminergic system induced by repeated oral administration of rotenone is prevented by 4-phenylbutyrate, a chemical chaperone. *Journal of Neurochemistry*. 2007; 101 (6): 1491 – 1504. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04440.x
31. Betarbet R., Sherer T.B., MacKenzie G., Garcia-Osuna M., Panov A.V., Greenamyre J.T. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature Neuroscience*. 2000; 3 (12): 1301 – 1306. doi: 10.1038/81834
32. Ferrante R.J., Schulz J.B., Kowall N.W., Beal M.F. Systemic administration of rotenone produces selective damage in the striatum and globus pallidus, but not in the substantia nigra. *Brain Research*. 1997; 753 (1): 157 – 162.
33. Day B.J., Patel M., Calavetta L., Chang L.Y., Stamler J.S. A mechanism of paraquat toxicity involving nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1999; 96 (22): 12760 – 12765.
34. Fukushima T., Yamada K., Hojo N., Isobe A., Shiwaku K., Yamane Y. Mechanism of cytotoxicity of paraquat III. The effects of acute paraquat exposure on the electron transport system in rat mitochondria. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 1994; 46 (6): 437 – 441. doi: 10.1016/S0940-2993(11)80056-4
35. Hosamani R., Muralidhara. Acute exposure of *Drosophila melanogaster* to paraquat causes oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*. 2013; 83 (1): 25 – 40. doi: 10.1002/arch.21094
36. Djukic M., Jovanovic M.C., Ninkovic M., Vasiljevic I., Jovanovic M. The role of nitric oxide in paraquat-induced oxidative stress in rat striatum. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2007; 14 (2): 247 – 252.
37. Li X., Yin J., Cheng C.M., Sun J.L., Li Z., Wu Y.L. Paraquat induces selective dopaminergic nigrostriatal degeneration in aging C57BL/6 mice. *Chinese Medical Journal*. 2005; 118 (16): 1357 – 1361.
38. Uversky V.N., Li J., Fink A.L. Pesticides directly accelerate the rate of alpha-synuclein fibril formation: a possible factor in Parkinson's disease. *FEBS Letters*. 2001; 500 (3): 105 – 108.
39. Giordano G., Afsharinejad Z., Guizzetti M., Vitalone A., Kavanagh T.J., Costa L.G. Organophosphorus insecticides chlorpyrifos and diazinon and oxidative stress in neuronal cells in a genetic model of glutathione deficiency. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2007; 219 (2-3): 181 – 189. doi: 10.1016/j.taap.2006.09.016
40. Lopachev A.V., Lopacheva O.M., Abaimov D.A., Koroleva O.V., Vladychenskaya E.A., Erukhimovich A.A. et al. Neuroprotective Effect of Carnosine on Primary Culture of Rat Cerebellar Cells under Oxidative Stress. *Biochemistry (Moscow)*. 2016; 81 (5): 511 – 520. doi: 10.1134/S0006297916050084. (In Russian)
41. Fedorova T.N., Kulikova O.I., Stvolinsky S.L., Orlova V.S. The protective effect of (S)-Trolox-Carnosine on a Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cell Culture under the Impact of Heavy Metals. *Neurochemical Journal*. 2016; 10 (1): 53 – 58. doi: 10.7868/S1027813316010088. (In Russian)
42. Domico L.M., Zeevalk G.D., Bernard L.P., Cooper K.R. Acute neurotoxic effects of mancozeb and maneb in mesencephalic neuronal cultures are associated with mitochondrial dysfunction. *Neurotoxicology*. 2006; 27 (5): 816 – 825. doi: 10.1016/j.neuro.2006.07.009
43. Monnet-Tschudi F., Zurich M.G., Honegger P. Comparison of the developmental effects of two mercury compounds on glial cells and neurons in aggregate cultures of rat telencephalon. *Brain Reserch*. 1996; 741 (1-2): 52 – 59.
44. Kaidery A., Thomas N. Current perspective of mitochondrial biology in Parkinson's disease. *Neurochemistry International*. 2018; 117: 91 – 113. doi: 10.1016/j.neuint.2018.03.001
45. Haas R.H., Nasirian F., Nakano K., Ward D., Pay M., Hill R., Shults C.W. Low platelet mitochondrial complex I and complex II/III activity in early untreated Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 1995; 37 (6): 714 – 722. doi: 10.1002/ana.410370604
46. Desplats P., Lee H.J., Bae E.J., Patrick C., Rockenstein E., Crews L. et al. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2009; 106 (31): 13010 – 13015. doi: 10.1073/pnas.0903691106
47. Hirsch E.C., Vyas S., Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2012; Suppl 1: S210 – S212. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70065-7
48. Liu B., Hong J.S. Role of microglia in inflammation-mediated neurodegenerative diseases: mechanisms and strategies for therapeutic intervention. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2003; 304 (1): 1 – 7. doi: 10.1124/jpet.102.035048
49. McGeer P.L., McGeer E.G. The alpha-synuclein burden hypothesis of Parkinson disease and its relationship to Alzheimer disease. *Experimental Neurology*. 2008; 212 (2): 235 – 238. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.04.008
50. Alekseeva N.S., Illarionovskii S.N., Ponomareva T.A., Fedotova E.Yu., Ivanova-Smolenskaya I.A. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal*. 2012; 1: 10 – 14. (In Russian)
51. Kostryukova E.S., Alifirova V.M., Zhukova N.G., Zhukova I.A., Izhboldina O.P., Petrov V.A. et al. Olfactory dysfunction and modification in microbiota as early non-motor manifestations of Parkinson's disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (5): 66 – 74. (In Russian)

O.I. Kulikova^{1,2}, T.N. Fedorova², V.S. Orlova¹

MODELING OF PARKINSON'S DISEASE USING ENVIRONMENTAL NEUROTOXINS (REVIEW)

¹ Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Russian Federation

² Research Center of Neurology, 125367, Moscow, Russian Federation

In recent years, there has been an increase in the prevalence of neurodegenerative diseases including Parkinson's disease (PD). It is characterized by progressive degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta, leading to disability of patients and large financial costs of the treatment and rehabilitation. In this regard, the understanding of the environmental factors causing this disease, the development of adequate experimental models for studying its pathogenesis, and the search for strategies to prevent its development, as well as possible neuroprotective drugs, have fundamental scientific value. Although some researchers believe that genetic mutations and aging of the population are the main factors for the development of PD, a lot of studies have shown that PD may be caused by exposure to a number of toxins which enter the body from the environment. This review discusses the main toxic substances that cause the development of PD and, therefore, are used to model this disease in animals and cell cultures, as well as the mechanisms of action of neurotoxins, and the advantages and disadvantages of specific models.

Keywords: Parkinson's disease, neurotoxins, pesticides, modeling, oxidative stress, environmental factors.

Переработанный материал поступил в редакцию 20.03.2019 г.