

УДК: 616.858-008.6:615.214.2

Изучение влияния гимантана на уровень провоспалительных цитокинов в nigrocaudate complex мозга мышей при экспериментальном паркинсонизме

Воронина Н.А.¹, Кучеряну В.Г.¹, Ветрилэ Л.А.¹, Голоборщцева В.В.¹, Капица И.Г.², Воронина Т.А.², Морозов С.Г.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»,

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Целью данных исследований явилось изучение влияния гимантана (*N*-(2-адамантил)-гексаметиленмина гидрохлорида) на уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, интерферона- γ (ИФН- γ) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в nigrocaudate complex мозга мышей на ранней и поздней клинической фазе экспериментального паркинсонического синдрома (ПС), для выяснения его антипаркинсонического эффекта.

Методы исследования: Раннюю и позднюю клиническую фазу ПС создавали у мышей линии C57BL/6J внутрибрюшинным введением пронеуротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) в дозах 12 мг/кг или 20 мг/кг по 4 инъекции с интервалом 2 часа, соответственно. Гимантан вводили мышам внутрибрюшинным в дозе 20 мг/кг, предварительно каждый раз за 30 мин до введения МФТП. Содержание цитокинов в структурах мозга мышей определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства «Cloud-Clone Corporation», США и считывающего устройства «ИФА-reader» прибора «ImmunoChem-2100», США.

Результаты: Показано, что уровень IL-1 β , IL-6, ИФН- γ и ФНО- α в nigrocaudate complex мозга мышей возрастает как на ранней, так и на поздней фазах развития ПС. Предварительное применение гимантана снижало в nigrocaudate complex мозга мышей содержание цитокинов IL-1 β , ИФН- γ и ФНО- α на ранней фазе, и только одного из 4 изученных (IL-6) – на поздней фазе развития ПС. Предполагается, что антипаркинсонический эффект гимантана на ранней клинической стадии МФТП-индуцированного ПС осуществляется за счёт снижения уровня провоспалительных цитокинов в nigrostriatal system, предупреждая снижение жизнеспособности дофаминергических нейронов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; паркинсонический синдром; гимантан; провоспалительные цитокины; IL-1 β ; IL-6; ИФН- γ ; ФНО- α ; МФТП; мыши.

Для цитирования: Воронина Н.А., Кучеряну В.Г., Ветрилэ Л.А., Голоборщцева В.В., Капица И.Г., Воронина Т.А., Морозов С.Г. Изучение влияния гимантана на уровень провоспалительных цитокинов в nigrocaudate complex мозга мышей при экспериментальном паркинсонизме. Патогенез. 2021; 19(2): 45-49.

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.45-49

Для корреспонденции: Кучеряну Валериян Григорьевич, e-mail: kucheryanu@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 17.05.2021

The effect of hemantane on the level of pro-inflammatory cytokines in the nigrocaudate complex of the brain of mice with experimental parkinsonism

Voronina N.A.¹, Kucheryanu V.G.¹, Vetrile L.A.¹, Goloborshchova V.V.¹, Kapitsa I.G.², Voronina T.A.², Morozov S.G.¹

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² V.V. Zakusov Institute of Pharmacology, Baltijskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

The aim of this work was to study the effect of Hemantane (*N*-(2-adamantyl)-hexamethyleneimine hydrochloride) on the level of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, interferon- γ (IFN- γ), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the nigrocaudate complex of mice in early and late clinical phases of experimental Parkinsonian syndrome (PS) to elucidate its antiparkinsonian effect.

Material and methods: The early and late clinical phases of PS were created in C57BL/6J mice by 4 intraperitoneal injections at 2-h intervals of a proneurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), at a dose of 12 mg/kg or 20 mg/kg. Hemantane was injected intraperitoneally at a dose of 20 mg/kg 30 min before each MPTP administration. Concentrations of cytokines in mouse brain structures were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using Cloud-Clone Corporation (USA) test systems and an ImmunoChem-2100 (USA) ELISA reader.

Results: Concentrations of IL-1 β , IL-6, IFN- γ , and TNF- α in the nigrocaudate complex were increased both in the early and late phases of PS. Prior administration of hemantane reduced the content of IL-1 β , IFN- γ , and TNF- α in the nigrocaudate complex at the early phase and the content of only one of the 4 studied cytokines (IL-6) at the late phase of PS. It was assumed that the antiparkinsonian effect of hemantane at the early clinical stage of MPTP-induced PS involves a decrease

in proinflammatory cytokines in the nigrostriatal system, which prevents the impairment of the viability of dopaminergic neurons.

Key words: Parkinson's disease; parkinsonian syndrome; hemantane; pro-inflammatory cytokines; IL-1 β ; IL-6; IFN- γ ; TNF- α ; MPTP; mice.

For citation: Voronina N.A., Kucheryanu V.G., Vetrile L.A., Goloborshchova V.V., Kapitsa I.G., Voronina T.A., Morozov S.G. [The effect of hemantane on the level of pro-inflammatory cytokines in the nigrocaudate complex of the brain of mice with experimental parkinsonism]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(2): 45-49 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.45-49

For correspondence: Kucheryanu Valerian Grigorevich, e-mail: kucheryanu@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 17.05.2021

Болезнь Паркинсона (БП) является тяжёлым нейродегенеративным заболеванием, часто приводящим к инвалидности, которая характеризуется повреждением и гибелью дофаминергических нейронов в чёрной субстанции (ЧС), и резким снижением уровня дофамина (ДА) в стриатуме головного мозга. Одним из главных механизмов гибели нигростриатных нейронов при паркинсонизме является нейровоспаление в результате активации микроглии, что приводит к усиленному выделению провоспалительных цитокинов в мозге, которые активируют фермент циклооксигеназа-2 и транскрипционный фактор NF- κ B, вызывающий апоптоз [1, 2].

В предыдущих наших исследованиях было показано, что производное адамантана — гимантан (N-(2-адамантил)-гексаметиленмина гидрохлорид) — оказывал антипаркинсонический и нейропротективный эффекты, снижая выраженность паркинсонической симптоматики на ранней фазе развития экспериментального паркинсонического синдрома (ПС) у мышей, вызванного введением пронеуротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) [3]. Гимантан на экспериментальной модели нейровоспаления, индуцированного инъекцией липополисахарида, предотвращал потерю массы тела, развитие акинезии животных, а также снижал уровень цитокина IL-6 в крови [4, 5].

Для выяснения механизма нейропротективного эффекта гимантана изучали его воздействие на уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, интерферона- γ (ИФН- γ) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в нигрокаудатном комплексе мозга на ранней и поздней клинической фазе ПС у мышей. Ранняя клиническая фаза ПС характеризуется появлением двигательных расстройств и снижением концентрации ДА в стриатуме до 75% [6]. При таких условиях для человека наступает симптомная стадия БП [7]. При моделировании поздней (развернутой) симптомной стадии ПС 4-кратным введением МФТП в дозе 20 мг/кг отмечается более выраженные моторные нарушения, резкая потеря ДАергических нейронов (до 67%) в ЧС и снижение плотности ДАергических волокон в стриатуме (до 60%) по сравнению с контрольной группой [6, 8].

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводили на мышцах-самцах линии C57Bl/6 в возрасте 3–4 месяцев и массой тела 26–30 г.

Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пищи и 12-часовом световом режиме. При выполнении экспериментальных работ соблюдались требования, изложенные в Директивах Совета Европейского сообщества 86\609\ЕЕС об использовании животных для экспериментальных исследований. Раннюю и позднюю клиническую фазу ПС создавали у мышей линии C57BL/6J внутрибрюшинным введением МФТП: 4 раза в дозе 12 мг/кг, или 4 раза в дозе 20 мг/кг с интервалом 2 часа, соответственно [6].

Гимантан вводили мышам внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг, предварительно каждый раз за 30 мин до введения МФТП. Уровень цитокинов в нигрокаудатном комплексе определяли через 2 недели от начала введения МФТП, поскольку именно к этому времени наиболее выражен дегенеративный процесс нигральных ДАергических нейронов [9]. После извлечения мозга отделяли нигрокаудатный комплекс, взвешивали и гомогенизировали в буфере для лизиса следующего состава: 150 mM NaCl, 5 mM ЭДТА, 50 mM Tris, 1,0% NP-40 (IGEPAL CA-630, 0,5% диоксихолат натрия, 0,1% SDS. После центрифугирования 10000 g в течение 5 мин супернатанты замораживали и хранили при температуре – 85°C. Содержание цитокинов в структурах мозга мышей определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства «Cloud-Clone Corporation», США и считывающего устройства «ИФА-reader» прибора «ImmunoChem-2100», США при длине волны $\lambda = 450$ нм. Чувствительность метода для каждого цитокина составлял 3,0 пг/мл. Концентрацию цитокинов в нигрокаудатном комплексе нормировали на мг ткани.

Статистический анализ результатов проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA 10.0, с помощью однофакторного дисперсионного анализа One-Way ANOVA, с пост-хок тестом Ньюмена-Куллза. Нормальность распределения массивов данных подтверждали по тесту Колмогорова-Смирнова.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты по влиянию предварительного введения гимантана на содержание цитокинов в нигрокаудатном комплексе мозга мышей на разных стадиях развития ПС представлены в табл. 1.

Содержание провоспалительных цитокинов в nigрокаудатном комплексе мозга мышей на разных стадиях развития ПС у животных разных групп

Экспериментальные группы	Уровень цитокинов, пг/мг ткани			
	IL-1 β	IL-6	ИФН- γ	ФНО- α
Контроль (NaCl) (n = 7)	1,70 \pm 0,15	0,53 \pm 0,06	0,080 \pm 0,020	3,44 \pm 0,26
МФТП (4 \times 12 мг/кг) (n = 8)	2,56 \pm 0,20 *	0,90 \pm 0,02 *	0,130 \pm 0,015*	5,8 \pm 0,5 *
МФТП (4 \times 12 мг/кг) + гимантан (n = 7)	2,10 \pm 0,10 #	0,98 \pm 0,13	0,070 \pm 0,013 #	4,6 \pm 0,27 #
МФТП (4 \times 20 мг/кг) (n = 7)	2,54 \pm 0,10 *	1,20 \pm 0,10 *	0,200 \pm 0,150 *	7,3 \pm 0,34 *
МФТП (4 \times 20 мг/кг) + гимантан (n = 8)	2,37 \pm 0,20	0,80 \pm 0,10 +	0,150 \pm 0,020	6,7 \pm 1,5

Примечания: В описании групп указано число животных. Статистическая значимость отличий: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой контрольных животных; # – $p < 0,05$ в сравнении с группой МФТП 4 \times 12 мг/кг; + – $p < 0,05$ в сравнении с группой МФТП 4 \times 20 мг/кг.

На ранней клинической фазе ПС, вызванной введением МФТП (4 раза по 12 мг/кг) в nigрокаудатном комплексе мышей было обнаружено статистически значимое увеличение уровня всех изученных цитокинов (IL-1 β , IL-6, ИФН- γ и ФНО- α) по сравнению с контролем. Предварительное введение гимантана не предотвращало рост продукции IL-6 ($p = 0,380$), но достоверно препятствовало возрастанию содержания IL-1 β ($p = 0,380$), ИФН- γ ($p = 0,020$) и ФНО- α ($p = 0,024$) соответственно.

На поздней клинической фазе ПС, вызванной введением МФТП в дозе 4 \times 20 мг/кг, также наблюдали возрастание уровня всех изученных цитокинов. Предварительное введение гимантана препятствовало увеличению только уровня цитокина IL-6 ($p = 0,020$).

Таким образом, гимантан, при предварительном применении, был способен более эффективно предотвращать образование провоспалительных цитокинов на ранней клинической стадии паркинсонизма, чем на поздней. На поздней клинической фазе ПС, моделируемой введением МФТП (4 \times 20 мг/кг), на которой отмечается обильное разрушение nigростриатных DAергических нейронов, предварительное применение гимантана только предотвращало резкое повышение уровня IL-6. Содержание этого цитокина часто коррелирует с прогрессированием БП [10]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, ИФН- γ и ФНО- α в мозге также было выявлено у мышей линии C57BL/6J с ярко выраженным ПС, вызванным введением МФТП в дозе 30 мг/кг, 1 раз в день в течение 7-и дней [11].

Нейровоспаление – важная часть патогенеза БП. Микроглия играет роль в деградации α -синуклеина и фагоцитозе поврежденных нейронов, что является нейропротекторным свойством микроглии при сбалансированной активации. Первоначальная активность про- и противовоспалительных факторов, которые включают цитокины, хемокины и активные формы кислорода и азота, запускают процессы восстановления

нейронов, позволяющие контролировать удаление клеточного дебриса и агрегированных форм α -синуклеина. Однако постоянное присутствие агрегатов белка α -синуклеина приводит к длительной активации воспалительного процесса в мозге [1, 2, 12, 13].

Исследования *in vitro* дали основания предположить, что отложение α -синуклеина и воспалительные изменения усиливают патогенную активность друг друга и участвуют в прогрессировании нейродегенерации при БП [14]. Активация микроглии отмечалась у крыс после избыточной экспрессии α -синуклеина в DAергических нейронах среднего мозга [15]. Исследования на базе неинвазивной позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием РК-11195, лиганда периферического бензодиазепинового рецептора (PBR), также известного как митохондриальный транслокаторный белок 18 кДа или TSPO, который селективно экспрессируется активированной микроглией, дополнительно подтвердили возникновение активации микроглии у пациентов с БП [16].

На основании полученных результатов можно предположить, что антипаркинсонический эффект гимантана на раннюю клиническую стадию экспериментального МФТП-индуцированного ПС, обнаруженный нами ранее [3], осуществляется, в том числе, за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов в nigростриатной системе, предупреждая снижение жизнеспособности DAергических нейронов.

Список литературы

1. Кучеряну В.Г., Бочаров Е.В., Крыжановский Г.Н., Бочарова О.А., Полещук В.В. Механизмы нейродегенерации при болезни Паркинсона. Активация микроглии. *Патогенез*. 2012; 10(3): 30–34.
2. Pajares M., Rojo A.I., Manda G., Boscá L., Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*. 2020; 9(7): 1687. DOI: 10.3390/cells9071687
3. Воронина Н.А., Кучеряну В.Г., Капица И.Г., Воронина Т.А. Эффекты производных адамантана на поведенческую активность

- мышей на разных стадиях экспериментального паркинсонизма. *Патогенез*. 2019; 17(4): 57-62. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.04.57-62
- Таллерова А.В., Иванова Е.А., Капица И.Г., Коваленко Л.П., Вальдман Е.А., Воронина Т.А. Влияние противопаркинсонического препарата гимантан на уровень цитокинов в эксперименте. *Иммунология*. 2013; 34(5): 254-257.
 - Ivanova E.A., Kapitsa I.G., Nepoklonov A.V., Kokshenev I. I., Val'dman E.A., Voronina T.A. Anti-inflammatory activity of heman-tane on peripheral inflammation and lipopolysaccharideinduced neuro-inflammation models. *Pharm. Chem. J.* 2014; 47(10): 517-520. DOI: 10.1007/s11094-014-0994-x
 - Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Klodt P.M., Rayevsky K.S., Pronina T.S. Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice. *Neurosci.* 2011; 181: 175-188. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.007
 - Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O., Jellinger K., Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J. Neurol. Sci.* 1973; 20(4): 415-455. DOI: 10.1016/0022-510x(73)90175-5
 - Song M.K., Lee J.H., Kim J., Kim J.H., Hwang S., Kim Y.S., Kim Y.J. Neuroprotective effect of NXP031 in the MPTP-induced Parkinson's disease model. *Neurosci. Lett.* 2021; 740: 135425. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135425
 - Mitsumoto Y., Watanabe A., Mori A., Koga N. Spontaneous regeneration of nigrostriatal dopaminergic neurons in MPTP-treated C57BL/6 mice. *Biochemchem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 248: 660-663. DOI: 10.1006/bbrc.1998.8986
 - Pereira J.R., Santos L.V.D., Santos R.M.S., Campos A.L.F., Pimenta A.L., de Oliveira M.S., Bachelletti G.G., Rocha N.P., Teixeira A.L., Christo P.P., Scalzo P.L. IL-6 serum levels are elevated in Parkinson's disease patients with fatigue compared to patients without fatigue. *J. Neurol. Sci.* 2016; 370: 153-156. DOI: 10.1016/j.jns.2016.09.030
 - Rodríguez-Cruz A., Romo-Mancillas A., Mendiola-Precoma J., Escobar-Cabrera J.E., García-Alcocer G., Berumen L.C. Effect of valerenic acid on neuroinflammation in a MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease. *IBRO Rep.* 2019; 8: 28-35. DOI: 10.1016/j.ibror.2019.12.002
 - Phani S., Loike J.D., Przedborski S. Neurodegeneration and inflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; Suppl 1: 207-209. DOI: 10.1016/S1353-8020(11)70064-5
 - Goswami P., Joshi N., Singh S. Neurodegenerative signaling factors and mechanisms in Parkinson's pathology. *Toxicol. In Vitro.* 2017; 43: 104-112. DOI: 10.1016/j.tiv.2017.06.008
 - Gao H.M., Zhang F., Zhou H., Kam W., Wilson B., Hong J.S. Neuroinflammation and α -synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Environ. Health Perspect.* 2011; 119(6): 807-814. DOI: 10.1289/ehp.1003013
 - Ulusoy A., Decressac M., Kirik D., Björklund A. Viral vector-mediated overexpression of α -synuclein as a progressive model of Parkinson's disease. *Prog. Brain Res.* 2010; 184: 89-111. DOI: 10.1016/S0079-6123(10)84005-1
 - Gerhard A., Pavese N., Hotton G., Turkheimer F., Es M., Hammers A., Eggert K., Oertel W., Banati R.B., Brooks D.J. In vivo imaging of microglial activation with [¹¹C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2006; 21(2): 404-412. DOI: 10.1016/j.nbd.2005.08.002
 - Pajares M., Rojo A.I., Manda G., Boscá L., Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells.* 2020; 9(7): 1687. DOI: 10.3390/cells9071687
 - Voronina N.A., Kucheryanu V.G., Kapitsa I.G., Voronina T.A. [Effects of adamantane derivatives on behavioral activity of mice with different stages of experimental parkinsonian syndrome]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(4): 57-62. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.04.57-62 (in Russian).
 - Tallerova A.V., Ivanova E.A., Kapitsa I.G., Kovalenko L.P., Val'dman E.A., Voronina T.A. [Influence of antiparkinsonian drug heman-tane on the level of cytokines in experimental models]. *Immunologia [Immunology]*. 2013; 34(5): 254-257. (in Russian)
 - Ivanova E.A., Kapitsa I.G., Nepoklonov A.V., Kokshenev I. I., Val'dman E.A., Voronina T.A. Anti-inflammatory activity of heman-tane on peripheral inflammation and lipopolysaccharideinduced neuro-inflammation models. *Pharm. Chem. J.* 2014; 47(10): 517-520. DOI: 10.1007/s11094-014-0994-x
 - Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Klodt P.M., Rayevsky K.S., Pronina T.S. Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice. *Neurosci.* 2011; 181: 175-188. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.007
 - Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O., Jellinger K., Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J. Neurol. Sci.* 1973; 20(4): 415-455. DOI: 10.1016/0022-510x(73)90175-5
 - Song M.K., Lee J.H., Kim J., Kim J.H., Hwang S., Kim Y.S., Kim Y.J. Neuroprotective effect of NXP031 in the MPTP-induced Parkinson's disease model. *Neurosci. Lett.* 2021; 740: 135425. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135425
 - Mitsumoto Y., Watanabe A., Mori A., Koga N. Spontaneous regeneration of nigrostriatal dopaminergic neurons in MPTP-treated C57BL/6 mice. *Biochemchem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 248: 660-663. DOI: 10.1006/bbrc.1998.8986
 - Pereira J.R., Santos L.V.D., Santos R.M.S., Campos A.L.F., Pimenta A.L., de Oliveira M.S., Bachelletti G.G., Rocha N.P., Teixeira A.L., Christo P.P., Scalzo P.L. IL-6 serum levels are elevated in Parkinson's disease patients with fatigue compared to patients without fatigue. *J. Neurol. Sci.* 2016; 370: 153-156. DOI: 10.1016/j.jns.2016.09.030
 - Rodríguez-Cruz A., Romo-Mancillas A., Mendiola-Precoma J., Escobar-Cabrera J.E., García-Alcocer G., Berumen L.C. Effect of valerenic acid on neuroinflammation in a MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease. *IBRO Rep.* 2019; 8: 28-35. DOI: 10.1016/j.ibror.2019.12.002
 - Phani S., Loike J.D., Przedborski S. Neurodegeneration and inflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; Suppl 1: 207-209. DOI: 10.1016/S1353-8020(11)70064-5
 - Goswami P., Joshi N., Singh S. Neurodegenerative signaling factors and mechanisms in Parkinson's pathology. *Toxicol. In Vitro.* 2017; 43: 104-112. DOI: 10.1016/j.tiv.2017.06.008
 - Gao H.M., Zhang F., Zhou H., Kam W., Wilson B., Hong J.S. Neuroinflammation and α -synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Environ. Health Perspect.* 2011; 119(6): 807-814. DOI: 10.1289/ehp.1003013
 - Ulusoy A., Decressac M., Kirik D., Björklund A. Viral vector-mediated overexpression of α -synuclein as a progressive model of Parkinson's disease. *Prog. Brain Res.* 2010; 184: 89-111. DOI: 10.1016/S0079-6123(10)84005-1
 - Gerhard A., Pavese N., Hotton G., Turkheimer F., Es M., Hammers A., Eggert K., Oertel W., Banati R.B., Brooks D.J. In vivo imaging of microglial activation with [¹¹C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2006; 21(2): 404-412. DOI: 10.1016/j.nbd.2005.08.002

References

- Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N. Bocharova O.A., Poleschuk V.V. [Mechanisms of neurodegeneration in Parkinson's disease. Microglia activation]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2012; 10(3): 30-32. (in Russian)

Сведения об авторах:

Воронина Наталья Александровна — аспирант лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-1764-6444>

Кучеряну Валериян Григорьевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-5071-3581>

Ветрилэ Лучия Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-9783-4711>

Голоборщев Валерия Владимировна — аспирант, младший научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0003-2540-4303>

Капица Инга Геннадьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»; <https://orcid.org/0000-0003-4487-0991>

Воронина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»; <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

Морозов Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-5822-5729>