

УДК 577.2 +616.8-092+612.821(082)

Влияние олигомеров α -синуклеина при хроническом интраназальном введении на двигательную активность и тревожность взрослых и стареющих мышей

Соловьева О.А., Грудень М.А., Шерстнев В.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина»
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

К числу наименее экспериментально изученных аспектов патогенеза α -синуклеинопатий (основными представителями которых являются болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви) относятся возрастные особенности влияния амилоидогенных форм α -синуклеина, образующихся в результате его гиперэкспрессии и мисфолдинга, на поведение и физиологические функции млекопитающих.

Цель исследования состояла в изучении влияния олигомеров α -синуклеина на двигательную активность и тревожность взрослых и стареющих мышей.

Материалы и методы. Опыты проводили на 6- и 12-месячных самцах мышей C57Bl/6, которым на протяжении 14 дней один раз в сутки вводили раствор олигомеров α -синуклеина (суммарная доза 0,48 мг/кг) или физиологический раствор. Для оценки общей двигательной активности и тревожности использовали тесты «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт».

Результаты. Обнаружено, что олигомеры α -синуклеина при хроническом введении вызывают у взрослых мышей возрастание тревожности без общих двигательных нарушений, в то время как у стареющих мышей – нарушение двигательной активности (снижение средней скорости и длины пройденного пути) и рост тревожности.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о возраст зависимом характере поведенческих эффектов олигомеров α -синуклеина в условиях хронического интраназального введения.

Ключевые слова: олигомеры α -синуклеина; старение; болезнь Паркинсона; двигательные нарушения; тревожность; «Открытое поле»; «Приподнятый крестообразный лабиринт»; мыши.

Для цитирования: Соловьева О.А., Грудень М.А., Шерстнев В.В. Влияние олигомеров α -синуклеина при хроническом интраназальном введении на двигательную активность и тревожность взрослых и стареющих мышей. *Патогенез*. 2019; 17(3): 34-40

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.03.34-40

Для корреспонденции: Соловьева Ольга Александровна, e-mail: SAolga@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 16.02.2019

Effect of chronic intranasal administration of α -synuclein oligomers on motor activity and anxiety in adult and middle-aged mice

Solovieva O.A., Gruden M.A., Sherstnev V.V.

P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology,
Moscow, Russian Federation

Among the least experimentally studied aspects of the pathogenesis of α -synucleinopathies (major representatives, Parkinson's disease and Lewy body dementia) are age-related effects of amyloidogenic α -synuclein species resulting from overexpression and misfolding on mammalian behavior and physiological functions. The aim of this study was to evaluate effects of α -synuclein oligomers on motor behavior and anxiety in adult and middle-aged mice.

Methods. Experiments were performed on 6- and 12-month-old male C57Bl/6 mice. A solution of α -synuclein oligomers or saline was administered once a day for 14 days (total dose, 0.48 mg/kg). To evaluate the overall motor activity and anxiety, the open field and elevated plus maze tests were used.

Results. Chronic administration of α -synuclein oligomers to adult mice increased anxiety without overall motor disorders while middle-aged mice demonstrated both changes in their motor activity (decreases in average speed and path length) and increased anxiety.

Conclusions. The study showed that the behavioral effects of α -synuclein oligomers administered chronically, intranasally were age-dependent.

Keywords: α -synuclein oligomers; aging; Parkinson's disease; motor impairment; anxiety; open field test; elevated plus maze; mice.

For citation: Solovieva O.A., Gruden M.A., Sherstnev V.V. [Effect of chronic intranasal administration of α -synuclein oligomers on motor activity and anxiety in adult and middle-aged mice]. *Patogenesis [Pathogenesis]*. 2019; 17(3): 34-40 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.03.34-40

For correspondence: Solovieva Olga Aleksandrovna, e-mail: SAolga@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 16.02.2019

Введение

Отличительными чертами многих нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) является высокая частота и рост встречаемости с возрастом в популяции, «омоложение», а также хроническое течение с тенденцией к прогрессированию. В частности, болезнь Паркинсона (БП), второе по частоте встречаемости НДЗ, выявляется у 0,3% общей популяции жителей США, у 1–2% людей старше 65 и 4–5% людей старше 85 лет [1]. В СССР в масштабном исследовании 1969–1971 годов была документирована средняя распространенность паркинсонизма 63,9 человек на 100000 населения (184,6:100000 после 40 лет). Результаты исследований существенно различаются в зависимости от региона и года, когда они были проведены. Так, одни из самых низких показателей распространенности БП были получены в Москве в 1975 г. (27:100000), самые высокие – в Томске в 2004 г. (238:100000) [2]. В России, как и в других странах, распространенность и заболеваемость БП растет с возрастом [2–4]. По оценкам, сделанным в 2005 году, число людей с БП к 2030 году должно увеличиться в 2 раза [5].

Одним из ключевых звеньев патогенеза БП, деменции с тельцами Леви (ДТЛ) и других синуклеинопатий является гиперэкспрессия и мисфолдинг (нарушение конформации вторичной и третичной структуры) небольшого пресинаптического белка α -синуклеина (α -син) с образованием и накоплением нейротоксичных амилоидогенных форм (олигомеров, фибрилл) [6]. Признано, что агрегированные формы этого белка могут вызывать избирательную гибель групп нервных и/или глиальных клеток: при БП – дофаминергических (ДА-ергических) нейронов черной субстанции (ЧС), стриатума, коры мозга и мотонейронов, при деменции с тельцами Леви – нейронов ствола мозга, гиппокампа, лобных и теменных областей коры, тем самым формируя различные клинические паттерны. В настоящее время считают, что олигомерные (префибриллярные) структуры обладают наибольшим нейротоксическим потенциалом, однако исследованию их поведенческих эффектов посвящено небольшое число работ. Pietro Va Vitola с коллегами показали, что однократное введение олигомеров α -син внутрь желудочков мозга у 8-недельных самцов мышей C57Bl/6N приводит к нарушению распознавания нового объекта через 24 часа (но не 12 дней) после обучения [7]. В исследовании Zane Martin однократное введение олигомеров α -син внутрь желудочков мозга вызывало у мышей C57Bl/6 нарушение контекст-зависимой памяти через 24 часа после обусловливания [8]. Juliana Fortuna с коллегами, используя несколько батарей тестов, показали,

что однократное введение олигомеров α -син внутрь желудочков мозга у 2,5–3-месячных самцов мышей линии Swiss вызывает раннее нарушение способности распознавать знакомые запахи, которое сохраняется на протяжении 45 дней после введения препарата, нарушение обонятельной дискриминации в тесте с ванилином, а также повышение тревожности. Двигательные нарушения у мышей в этой экспериментальной парадигме появлялись отставленно, через 45 дней после введения олигомеров α -син, при тестировании в более ранние сроки (через 4 дня после введения препаратов) поведение животных экспериментальной и контрольной групп значительно не различалось [9].

При том, что исследований влияния олигомерных конформаций α -син на поведение животных относительно немного, их сопоставление значительно затруднено из-за различий в использованных протоколах (способах и режимах введения, экспериментальных моделях, возрасте, виде и половой принадлежности животных), и на данный момент не известно, как влияют те или иные агрегаты α -син на животных разного возраста при использовании одной и той же схемы исследования, что представляется важным как для понимания механизмов развития синуклеинопатий, так и для разработки адекватных животных моделей этих заболеваний.

Цель работы состояла в оценке влияния олигомеров α -син в условиях хронического интраназального введения на двигательную активность и тревожность взрослых и стареющих мышей.

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено на 6- и 12-месячных самцах мышей линии C57Bl/6 (ФГБУН НЦБМТ ФМБА питомник «Столбовая», Россия). Мыши содержались по 3–5 особей в клетках со сменой темной и светлой фаз суток 12/12 часов при свободном доступе к пище и воде. Все манипуляции с животными были проведены с соблюдением требований, изложенных в директиве Европейского парламента и Совета европейского союза (2010/63/ EU от 22 сентября 2010 г.), а также в соответствии с правилами, утвержденными комиссией по биоэтике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина».

Фракция олигомеров α -син была получена и охарактеризована в соответствии с опубликованным ранее протоколом [10]. На протяжении 14 дней экспериментальным группам (6-месячные, $n = 7$, 12-месячные, $n = 10$) животных ежедневно интраназально вводили 15 мкг в 8 мкл раствора олигомеров α -син поочередно в каждую ноздрю, контрольным группам

(6-месячные, n = 8, 12-месячные, n = 7) вводили физиологический раствор (8 мкл). Опыты на 6- и 12-месячных мышах проводили в разное время по одному и тому же протоколу.

На 15-е сутки от начала введения веществ оценивали локомоторную активность мышей, для чего животных однократно тестировали в течение 11 минут в установке «Открытое поле» (ОП) (Columbus Instruments, Огайо, США). При анализе сессию разделяли на «адаптацию» (первые 5 минут) и «тест» (последние 6 минут). Тревожно-подобное поведение исследовали в «Приподнятом крестообразном лабиринте» (ПКЛ) в течение 5 мин с помощью автоматизированной видеосистемы (Columbus Instruments, Огайо, США). Программное обеспечение позволяло определить число заходов в открытые рукава (ОР) и закрытые рукава (ЗР) ПКЛ, время, проведенное в ОР и ЗР, общий пробег и скорость перемещения животного в лабиринте.

Сбор и последующий анализ данных проводили с помощью программы Ethovision XT 8.5 (Noldus, Голландия). На основе треков рассчитывали среднюю скорость (см/с), общую длину пройденного пути (см), а также количество входов и длительность нахождения в зонах интереса (с). Для статистического анализа использовали программу SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc., США). Данные представлены как медианы (*Me*) и квартили [*Q1*, *Q3*]. Парное сравнение проводили с помощью критериев Манна-Уитни (для независимых выборок). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У взрослых 6-месячных мышей, которым на протяжении 2-х недель вводили олигомеры α -син, не документировано статистически значимых изменений средней скорости движения в ОП и ПКЛ, по сравнению с мышами, получавшими физраствор, в то время как у 12-месячных экспериментальных мышей средняя скорость движения была статистически значимо снижена при тестировании в ОП и на уровне тенденции – при адаптации к ОП и при тестировании в ПКЛ (табл. 1).

Также не было обнаружено статистически значимых различий в длине пройденного взрослыми мышами пути. При адаптации к ОП взрослые 6-месячные экспериментальные мыши прошли 1684 [1269; 1757] см (контрольные: 1669 [1430; 1983] см, тест Манна-Уитни, $U = 19,00$, $Z = -1,042$, $p = 0,298$), за последние 6 минут тестирования в ОП взрослые мыши из двух групп прошли 1493 [1058; 1872] и 1436 [1377; 1909] см, соответственно ($U = 28,00$, $Z = 0$, $p = 1,000$). Длина пути, пройденного за 5 минут в ПКЛ, не различалась статистически значимо у животных, получивших олигомеры α -син (1502 [530; 1882] см) или физраствор (1559 [1166; 1962] см, $U = 19,00$, $Z = -0,645$, $p = 0,519$).

Стареющие 12-месячные мыши, которым вводили агрегаты белка, при адаптации к ОП прошли 1114 [827; 1444] см (контроль: 1451 [1039; 2433] см, $U = 15,0$, $Z = -1,952$, $p = 0,051$), при тестировании – 1228 [904; 1550] см (контроль: 1676 [1039; 2061] см,

Таблица 1

Показатели усредненной скорости движения (в см/с) мышей, получивших раствор олигомеров α -син или физраствор в тестах ОП и ПКЛ. Данные представлены как *Me* (*Q1*; *Q3*).

Наименование, время и этапы тестов	Олигомеры α -син	Физиологический раствор	Различия между группами (критерий Манна-Уитни)
6-месячные мыши			
«Открытое поле» адаптация, 1–5 мин	5,6 (4,2; 5,9)	5,6 (4,8; 6,6)	$U = 19,0$, $Z = -1,042$, $p > 0,2$
«Открытое поле» тест, 6–11 мин	4,2 (2,9; 5,2)	4,0 (3,8; 5,3)	$U = 28,0$, $Z = 0$, $p = 1$
«Приподнятый крестообразный лабиринт», 5 мин	5,0 (1,8; 6,4)	5,2 (3,9; 6,6)	$U = 19,0$, $Z = -0,645$, $p > 0,2$
12-месячные мыши			
«Открытое поле» адаптация, 1–5 мин	3,7 (2,8; 4,8)	4,8 (3,5; 8,1)	$U = 15,0$, $Z = -1,952$, $p = 0,051$
«Открытое поле» тест, 6–11 мин	3,4 (2,5; 4,3)	4,7 (4,3; 5,7)	$U = 12,0$, $Z = -2,245$, $p = 0,025$
«Приподнятый крестообразный лабиринт», 5 мин	2,5 (2,0; 3,9)	4,3 (3,0; 4,6)	$U = 16,0$, $Z = -1,854$, $p = 0,064$

$U = 12,0$, $Z = -2,245$, $p = 0,025$). Длина пути в ПКЛ у стареющих мышей составила 752 [599; 1184] см в экспериментальной группе и 1276 [906; 1371] см в контрольной ($U = 16,0$, $Z = -1,854$, $p = 0,064$).

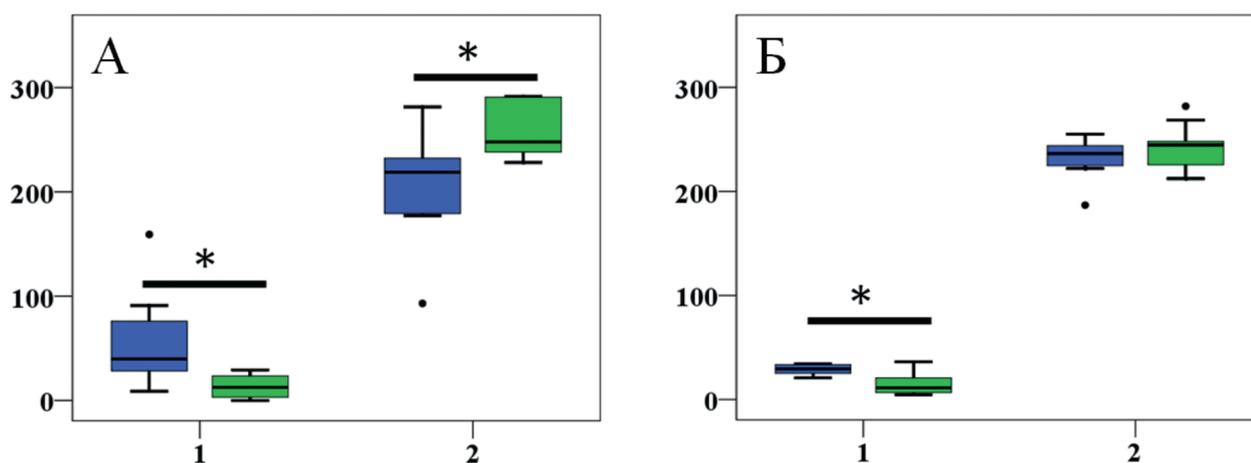
С помощью теста ПКЛ как у 6-, так и у 12-месячных мышей, получавших олигомеры α -син, обнаружено достоверное возрастание тревожности. Взрослые животные, которым вводили олигомеры α -син, меньше времени проводили в открытых рукавах ($U = 5,0$, $Z = -2,453$, $p = 0,014$) и больше – в закрытых ($U = 6,0$, $Z = -2,324$, $p = 0,020$), по сравнению с мышами, которым вводили физраствор; стареющие экспериментальные и контрольные мыши различались только по времени, проведенному в открытых рукавах лабиринта ($U = 9,0$, $Z = -2,537$, $p = 0,011$) (рисунок).

В работе, выполненной нами, показано, что олигомеры α -син вызывали у взрослых мышей рост показателей тревожности, в то время как у стареющих животных были обнаружены как изменения в эмоциональной сфере, так и нарушение общей двигательной активности. В исследовании Fortuna и соавторов также было отмечено, что олигомеры α -син при однократном введении в желудочки мозга 2,5–3-месячным самцам мышей линии Swiss в качестве первичных эффектов инициирует нарушение способности распознавать запах подстилки из домашней клетки, в то время как значимые двигательные (клинические) нарушения были отмечены через 45 дней после введения препаратов в тесте с вертикальным шестом [9].

Связанные с возрастом особенности влияния α -син на поведение были продемонстрированы в исследованиях на трансгенных животных. У мышей с гиперэкспрессией человеческого α -син дикого типа отмечено нарушение способности удерживаться на

вращающемся барабане в 9- и 12-месячном возрасте [11–12]. В работе Nuber и соавторов документированы прогрессирующие нарушения способности к координации, которые возникали у трансгенных мышей уже в 30-недельном возрасте [13] по сравнению с контролем того же возраста и пола. Интересно, что у животных с искусственной мутацией E57K, при которой преимущественно образуются олигомеры, а не фибриллы α -син, нарушение привыкания в ОП отмечали начиная с 3–4-месячного возраста [14].

На доклинической стадии развития БП возникают психоэмоциональные нарушения (такие как депрессия, тревожные расстройства, апатия), которые связывают с изменением активности ряда структур фронтостриарного и нигростриарного ДА-ергических путей [15], а также с нарушением моноаминергической трансмиссии, нейродегенеративными процессами (в частности, гибелью норадренергических нейронов голубого пятна), нейровоспалением, недостатком трофических факторов и снижением нейрогенеза [16]. Экспериментально показано, что олигомерные конформации α -син оказывают влияние на нейрогенез в условиях хронического интраназального введения мышам C57Bl/6 [17]; у 4-месячных мышей с экспрессией мутации E57K (Thy1-E57K) α -син было обнаружено снижение плотности шипиков на дендритах постнатально образованных нейронов гиппокампа, что предполагает нарушение интеграции этих нейронов в предсуществующие нейрональные сети [18]. На данный момент накоплено значительное количество экспериментальных свидетельств связи постнатального нейрогенеза с когнитивными и эмоциональными нарушениями, а также процессами нейровоспаления, характерными для БП [19–20].



Длительность нахождения в зонах ПКЛ взрослых (А) и стареющих (Б) мышей, получивших раствор олигомеров α -син или физраствор. По оси ординат: длительность нахождения в зонах ПКЛ (с). По оси абсцисс указаны зоны ПКЛ: 1 – открытые рукава, 2 – закрытые рукава. Синие блоки – физраствор, зеленые – олигомеры α -син. Данные представлены как медиана (жирная черта), квантили (границы прямоугольника), минимальное и максимальное значения в границах 95% доверительного интервала и выбросы. * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Следует отметить, что клинические симптомы БП появляются только после гибели 50–60% тел дофаминергических нейронов в ЧС и 60–70% аксонов в стриатуме. В данном исследовании моторные нарушения в виде снижения скорости движения были обнаружены у стареющих, но не у взрослых мышей. По-видимому, это связано с истощением компенсаторных процессов дофаминового дефицита при старении [21]. БП считается заболеванием, ассоциированным с возрастом, для которого характерны хронический окислительный стресс, накопление мутаций митохондриальной ДНК, падение уровня глутатиона и других компонентов антиоксидантной защиты, угнетение функции убиквитин-протеасомной системы, снижение способности нейронов к активации стрессорного ответа. Эти факторы по отдельности или в комбинации могут приводить к мисфолдингу α -син с образованием нейротоксических агрегатов [22]. Одновременно при старении снижается способность микроглии обезвреживать токсические конформации α -син [23].

Заключение

Олигомеры α -син при хроническом введении вызывают у взрослых 6-месячных мышей аффективные нарушения (повышение тревожности), возникающие уже на доклинической стадии развития БП, тогда как у стареющих 12-месячных мышей — аффективные и двигательные нарушения, характеризующие клиническую стадию БП [24]. Полученные результаты свидетельствуют о возраст-зависимом характере двигательных и недвигательных нарушений, инициируемых олигомерами α -син при хроническом интраназальном введении.

Список литературы

1. Kowal S.L., Dall T.M., Chakrabarti R., Storm M.V., Jain A. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States. *Mov. Disord.* 2013; 28(3): 311–318. DOI: 10.1002/mds.25292
2. Катунина Е.А., Бездолный Ю.Н. Эпидемиологические исследования паркинсонизма: *Методические рекомендации РГМУ им. Н.И. Пирогова, кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета*. М.: 2010; 52 с.
3. 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.
4. Кривонос О.В., Смоленцева И.Г., Амосова Н.А. Эпидемиологический мониторинг заболеваемости при болезни Паркинсона. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013; 9(4): 873–877.
5. Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M., Holloway R.G., Kieburtz K., Marshall F.J., Ravina B.M., Schifitto G., Siderowf A., Tanner C.M. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007; 68: 384–386. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
6. Ghosh D.S., Mehra S., Sahay S., Singh P.K., Maji S.K. Alpha-synuclein aggregation and its modulation. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017; 100: 37–54. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.10.021
7. La Vitola P., Balducci C., Cerovic M., Santamaria G., Brandi E., Grandi F., Caldinelli L., Colombo L., Morgese M.G., Trabace L., Pollegioni L., Albani D., Forloni G. Alpha-synuclein oligomers impair memory through glial cell activation and via Toll-like receptor 2. *Brain Behav. Immun.* 2018; 69: 591–602. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.02.012

8. Martin Z.S., Neugebauer V., Dinelev L.T., Kaye R., Zhang W., Reese L.C., Tagliavola G. α -Synuclein oligomers oppose long-term potentiation and impair memory through a calcineurin-dependent mechanism: relevance to human synucleopathic diseases. *J. Neurochem.* 2012; 120(3): 440–452. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07576.x
9. Fortuna J.T.S., Gralle M., Beckman D., Neves F.S., Diniz L.P., Frost P.S., Barros-Aragão F., Santos L.E., Gonçalves R.A., Romão L., Zamberlan D.C., Soares F.A.A., Braga C., Foguel D., Gomes F.C.A., De Felice F.G., Ferreira S.T., Clarke J.R., Figueiredo C.P. Brain infusion of alpha-synuclein oligomers induced motor and non-motor Parkinson's disease-like symptoms in mice. *Behav. Brain Res.* 2017; 333: 150–160. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.06.047
10. Gruden M.A., Davydova T.V., Markevich V.B., Fomina V.G., Wang C., Kudrin V.S., Morozova-Roche L.A., Sewell R.D. Intranasal administration of alpha-synuclein aggregates: a Parkinson's disease model with behavioral and neurochemical correlates. *Behav. Brain Res.* 2014; 26: 158–168. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.01.017
11. Masliah E., Rockenstein E., Mante M., Crews L., Spencer B., Adame A., Patrick C., Trejo M., Ubhi K., Rohn T.T., Mueller-Steuern S., Seubert P., Barbour R., McConlogue L., Buttini M., Games D., Schenk D. Passive immunization reduces behavioral and neuropathological deficits in an alpha-synuclein transgenic model of Lewy Body Disease. *PLoS ONE*. 2011; 287: 6:e19338. DOI: 10.1371/journal.pone.0019338
12. Amschl D., Neddens J., Havas D., Flunkert S., Rabl R., Romer H., Rockenstein E., Masliah E., Windisch M., Hutter-Paier B. Time course and progression of wild type alpha-Synuclein accumulation in a transgenic mouse model. *BMC Neurosci.* 2013; 14: 6. DOI: 10.1186/1471-2202-14-6
13. Nuber S., Petrasch-Parwez E., Winner B., Winkler J., von Hörsten S., Schmidt T., Boy J., Kuhn M., Nguyen H.P., Teismann P., Schulz J.B., Neumann M., Pichler B.J., Reischl G., Holzmann C., Schmitt I., Bornemann A., Kuhn W., Zimmermann F., Servadio A., Riess O. Neurodegeneration and motor dysfunction in a conditional model of Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 2008; 28: 2471–2484. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3040-07.2008
14. Rockenstein E., Nuber S., Overk C.R., Ubhi K., Mante M., Patrick C., Adame A., Trejo-Morales M., Gerez J., Picotti P., Jensen P.H., Campioni S., Riek R., Winkler J., Gage F.H., Winner B., Masliah E. Accumulation of oligomer-prone α -synuclein exacerbates synaptic and neuronal degeneration in vivo. *Brain*. 2014; 137 (Pt 5): 1496–1513. DOI: 10.1093/brain/awu057
15. Wen M.-C., Chan L.L., Tan L.C.S., Tan E.K. Depression, anxiety, and apathy in Parkinson's disease: insights from neuroimaging studies. *Eur. J. Neurol.* 2016; 23: 1001–1019. DOI: 10.1111/ene.13002
16. Galts C.P.C., Bettio L.E.B., Jewett D.C., Yang C.C., Brocardo P.S., Rodrigues A.L.S., Thaker J.S., Gil-Mohapel J. Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019; 102: 56–84. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.002
17. Шерстнев В.В., Кедров А.В., Соловьева О.А., Грудень М.А., Коновалова Е.В., Калинин И.А., Прошин А.Т. Эффекты олигомеров белка α -синуклеина на нейрогенез в гиппокампе и поведение у стареющих мышей. *Нейрохимия*. 2017; 34(4): 281–289. DOI: 10.7868/S1027813317040094
18. Regensburger M., Schreglmann S.R., Stoll S., Rockenstein E., Loskarn S., Xiang W., Masliah E., Winner B. Oligomer-prone E57K-mutant alpha-synuclein exacerbates integration deficit of adult hippocampal newborn neurons in transgenic mice. *Brain Struct. Funct.* 2018; 223(3): 1357–1368. DOI: 10.1007/s00429-017-1561-5
19. Marxreiter F., Regensburger M., Winkler J. Adult neurogenesis in Parkinson's disease. *Cell Mol. Life Sci.* 2013; 70: 459–473. DOI: 10.1007/s00018-012-1062-x
20. Lim J., Bang Y., Choi H.J. Abnormal hippocampal neurogenesis in Parkinson's disease: relevance to a new therapeutic target for depression with Parkinson's disease. *Arch. Pharm. Res.* 2018; 41(10): 943–954. DOI: 10.1007/s12272-018-1063-x
21. Угрюмов М.В. Трансляционная и профилактическая медицина как основа для борьбы с болезнью Паркинсона. *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным*

- участием). Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М.: ЗАО «РКИ Соверо пресс», 2014: 14-16.
22. Иллариошкин С.Н. Этиология болезни Паркинсона: новые представления и новые вызовы. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. *Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)*. Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М.: ЗАО «РКИ Соверо пресс», 2014: 5-13.
 23. Bliederhaeuser C., Grozdanov V., Speidel A., Zondler L., Ruf W.P., Bayer H., Martin K., Feiler M.S., Freischmidt A., Brenner D., Witting A., Hengerer B., Fändrich M., Ludolph A.C. Weishaupt J.H., Gillardon F., Danzer K.M. Age-dependent defects of alpha-synuclein oligomer uptake in microglia and monocytes. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(3): 379-391. DOI: 10.1007/s00401-015-1504
 24. Lima M.M.S., Martins E.F., Delattre A.M., Proença M.B., Mori M.A., Carabelli B., Ferraz A.C. Motor and non-motor features of Parkinson's disease – a review of clinical and experimental studies. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2012; 11(4): 439-449. DOI: 10.2174/187152712800792893

References

1. Kowal S.L., Dall T.M., Chakrabarti R., Storm M.V., Jain A. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States. *Mov. Disord.* 2013; 28(3): 311-318. DOI: 10.1002/mds.25292
2. Katunina E.A., Bezdol'nyj Yu.N. [Epidemiological studies of parkinsonism: Methodical recommendation of N.I. Pirogov RSMU, Department of Neurology and Neurosurgery]. М., 2010; 52 p. (in Russian)
3. Razdorskaja V.V., Voskresenskaja O.N., Yudina G.K. [Parkinson's disease in Russia: prevalence and incidence]. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal [Saratov Scientific Medical Journal]*. 2016; 12 (3): 379–384 (in Russian)
4. Krivonos O.V., Smolentseva I.G., Amosova N.A. [Epidemiological monitoring of the incidence of Parkinson's disease]. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal [Saratov Scientific Medical Journal]*. 2013; 9 (4): 873–877 (in Russian)
5. Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M., Holloway R.G., Kiebertz K., Marshall F.J., Ravina B.M., Schifitto G., Siderowf A., Tanner C.M. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007; 68: 384-386. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
6. Ghosh D.S., Mehra S., Sahay S., Singh P.K., Maji S.K. Alpha-synuclein aggregation and its modulation. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017; 100: 37-54. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.10.021
7. La Vitola P., Balducci C., Cerovic M., Santamaria G., Brandi E., Grandi F., Caldinelli L., Colombo L., Morgese M.G., Trabace L., Pollegioni L., Albani D., Forloni G. Alpha-synuclein oligomers impair memory through glial cell activation and via Toll-like receptor 2. *Brain Behav. Immun.* 2018; 69: 591-602. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.02.012
8. Martin Z.S., Neugebauer V., Dinelev L.T., Kaye R., Zhang W., Reese L.C., Tagliavola G. α -Synuclein oligomers oppose long-term potentiation and impair memory through a calcineurin-dependent mechanism: relevance to human synucleinopathies. *J. Neurochem.* 2012; 120(3): 440-452. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07576.x
9. Fortuna J.T.S., Gralle M., Beckman D., Neves F.S., Diniz L.P., Frost P.S., Barros-Aragão F., Santos L.E., Gonçalves R.A., Romão L., Zamberlan D.C., Soares F.A.A., Braga C., Foguel D., Gomes F.C.A., De Felice F.G., Ferreira S.T., Clarke J.R., Figueiredo C.P. Brain infusion of alpha-synuclein oligomers induced motor and non-motor Parkinson's disease-like symptoms in mice. *Behav. Brain Res.* 2017; 333: 150-160. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.06.047
10. Gruden M.A., Davydova T.V., Markevich V.B., Fomina V.G., Wang C., Kudrin V.S., Morozova-Roche L.A., Sewell R.D. Intranasal administration of alpha-synuclein aggregates: a Parkinson's disease model with behavioral and neurochemical correlates. *Behav. Brain Res.* 2014; 26: 158-168. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.01.017
11. Masliah E., Rockenstein E., Mante M., Crews L., Spencer B., Adame A., Patrick C., Trejo M., Ubhi K., Rohn T.T., Muel-ler-Steiner S., Seubert P., Barbour R., McConlogue L., Buttini M., Games D., Schenk D. Passive immunization reduces behavioral and neuropathological deficits in an alpha-synuclein transgenic model of Lewy Body Disease. *PLoS ONE.* 2011; 287: 6:e19338. DOI: 10.1371/journal.pone.0019338
12. Amschl D., Neddens J., Havas D., Flunkert S., Rabl R., Romer H., Rockenstein E., Masliah E., Windisch M., Hutter-Paier B. Time course and progression of wild type alpha-Synuclein accumulation in a transgenic mouse model. *BMC Neurosci.* 2013; 14: 6. DOI: 10.1186/1471-2202-14-6
13. Nuber S., Petrasch-Parwez E., Winner B., Winkler J., von Hörsten S., Schmidt T., Boy J., Kuhn M., Nguyen H.P., Teismann P., Schulz J.B., Neumann M., Pichler B.J., Reischl G., Holzmann C., Schmitt I., Bornemann A., Kuhn W., Zimmermann F., Servadio A., Riess O. Neurodegeneration and motor dysfunction in a conditional model of Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 2008; 28: 2471-2484. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3040-07.2008
14. Rockenstein E., Nuber S., Overk C.R., Ubhi K., Mante M., Patrick C., Adame A., Trejo-Morales M., Gerez J., Picotti P., Jensen P.H., Campioni S., Riek R., Winkler J., Gage F.H., Winner B., Masliah E. Accumulation of oligomer-prone α -synuclein exacerbates synaptic and neuronal degeneration in vivo. *Brain.* 2014; 137 (Pt 5): 1496-1513. DOI: 10.1093/brain/awu057
15. Wen M.-C., Chan L.L., Tan L.C.S., Tan E.K. Depression, anxiety, and apathy in Parkinson's disease: insights from neuroimaging studies. *Eur. J. Neurol.* 2016; 23: 1001-1019. DOI: 10.1111/ene.13002
16. Galts C.P.C., Bettio L.E.B., Jewett D.C., Yang C.C., Brocardo P.S., Rodrigues A.L.S., Thaker J.S., Gil-Mohapel J. Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019; 102: 56-84. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.002
17. Sherstnev V.V., Kedrov A.V., Solov'eva O.A., Gruden' M.A., Konovalova E.V., Kalinin, L.A., Proshin A.T. [Effects of oligomers of α -synuclein protein on hippocampal neurogenesis and behavior in aging mice]. *Nejrokhimiya [Neurochemical Journal]* 2017; 4: 281-289. DOI: 10.7868/S1027813317040094 (in Russian)
18. Regensburger M., Schreglmann S.R., Stoll S., Rockenstein E., Loskarn S., Xiang W., Masliah E., Winner B. Oligomer-prone E57K-mutant alpha-synuclein exacerbates integration deficit of adult hippocampal newborn neurons in transgenic mice. *Brain Struct. Funct.* 2018; 223(3): 1357-1368. DOI: 10.1007/s00429-017-1561-5
19. Marxreiter F., Regensburger M., Winkler J. Adult neurogenesis in Parkinson's disease. *Cell Mol. Life Sci.* 2013; 70: 459-473. DOI: 10.1007/s00018-012-1062-x
20. Lim J., Bang Y., Choi H.J. Abnormal hippocampal neurogenesis in Parkinson's disease: relevance to a new therapeutic target for depression with Parkinson's disease. *Arch. Pharm. Res.* 2018; 41(10): 943-954. DOI: 10.1007/s12272-018-1063-x
21. Ugrjumov M.V. [Translational and preventive medicine as the basis for the fight against Parkinson's disease]. *Parkinson's disease and movement disorders. A guide for doctors based on the materials of the III National Congress on Parkinson's Disease and movement disorders (with international participation)*. Ed. S.N. Illarioshkin, O.S. Levin. М.: CJSC RCI Sovero Press, 2014: 14-16. (in Russian)
22. Illarioshkin S.N. [Etiology of Parkinson's disease: new ideas and new challenges]. *Parkinson's disease and movement disorders. A guide for doctors based on the materials of the III National Congress on Parkinson's Disease and movement disorders (with international participation)*. Ed. S.N. Illarioshkin, O.S. Levin. М.: CJSC RCI Sovero Press, 2014: 5-13 (in Russian)
23. Bliederhaeuser C., Grozdanov V., Speidel A., Zondler L., Ruf W.P., Bayer H., Martin K., Feiler M.S., Freischmidt A., Brenner D., Witting A., Hengerer B., Fändrich M., Ludolph A.C. Weishaupt J.H., Gillardon F., Danzer K.M. Age-dependent defects of alpha-synuclein oligomer uptake in microglia and monocytes. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(3): 379-391. DOI: 10.1007/s00401-015-1504
24. Lima M.M.S., Martins E.F., Delattre A.M., Proença M.B., Mori M.A., Carabelli B., Ferraz A.C. Motor and non-motor features of Parkinson's disease – a review of clinical and experimental studies. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2012; 11(4): 439-449. DOI: 10.2174/187152712800792893

Сведения об авторах:

Соловьева Ольга Александровна — научный сотрудник лаборатории функциональной нейрохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К.Анохина»; <https://orcid.org/0000-0001-5199-6256>

Грудень Марина Алексеевна — кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональной нейрохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К.Анохина»; <https://orcid.org/0000-0001-6066-8908>

Шерстнев Владимир Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории функциональной нейрохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К.Анохина»