

УДК 577.25, 616-092

## Токсические модели болезни Паркинсона *in vivo* как тест-системы для первичного скрининга антиоксидантных соединений

Бурова А.Е.<sup>1</sup>, Араджян Г.М.<sup>2</sup>, Унанян О.А.<sup>2</sup>, Горлова А.В.<sup>1</sup>, Свири́н Е.П.<sup>1</sup>, Стрекалова Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения

Республика Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, д. 26

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся гибелью дофаминергических нейронов компактной части чёрной субстанции и снижением уровня дофамина в стриатуме. Эти процессы приводят к возникновению характерных моторных симптомов и широкому спектру сопутствующих немоторных проявлений. Хотя не все механизмы БП известны, установлено, что ключевыми факторами её развития являются окислительный стресс и митохондриальная дисфункция. Современная терапия носит преимущественно симптоматический характер, что обуславливает необходимость поиска новых лекарственных подходов, направленных на замедление или предотвращение нейродегенеративного процесса при БП. Важнейшую роль в исследованиях играет выбор адекватных экспериментальных моделей для скрининга потенциальных терапевтических соединений. Среди существующих подходов к моделированию БП особое значение имеют токсические модели с использованием нейротоксинов 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) и ротенона. В отличие от генетических и воспалительных моделей, данные системы характеризуются возможностью быстрой и выраженной патогенетической индукции нейродегенеративного процесса, характерного для БП, а также экономической эффективностью их использования. При этом накоплены данные о достоинствах и преимуществах острых, подострых и хронических протоколов введения токсинов, об особенностях схем с различной кратностью и длительностью введения и их влиянии на выраженность нейродегенерации, а также соответствии различным стадиям заболевания.

На основе проведённого в данной работе сравнения можно предположить, что ротенон-индуцированная модель больше подходит для изучения патогенеза БП, тогда как моделирование БП с использованием МФТП может быть более целесообразной для быстрой оценки эффективности различных соединений-кандидатов в лекарственные средства. При этом полученные результаты следует рассматривать с учётом ограничений исследования, а сделанные выводы – как предварительные, требующие подтверждения в дальнейших работах. Обе модели продемонстрировали высокую эффективность в идентификации потенциальных терапевтических агентов с антиоксидантной активностью, включая соединения природного и синтетического происхождения. На этих моделях изучались различные антиоксиданты, включая коэнзим Q10 (убихинон), N-ацетилцистеин (НАС), витамин E (α-токоферол), MitoQ (производное CoQ10, воздействующее на митохондрии), ресвератрол, эдаравон, липоевая кислота (α-липоевая кислота) и другие. Взвешенный подход к выбору экспериментальных условий способствует оптимальному выбору эффективной стратегии для доклинического тестирования новых нейропротекторов при лечении БП в будущем.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; нейродегенерация; дофамин; МФТП; ротенон; окислительный стресс; митохондриальная дисфункция; антиоксиданты; MAO-B; животные модели.

**Для цитирования:** Бурова А.Е., Араджян Г.М., Унанян О.А., Горлова А.В., Свири́н Е.П., Стрекалова Т.В. Токсические модели болезни Паркинсона *in vivo* как тест-системы для первичного скрининга антиоксидантных соединений. Патогенез. 2025; 25(2): 14–21

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.02.14-21

**Для корреспонденции:** Стрекалова Татьяна Валерьевна, e-mail: tatslova@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 13.04.2025.

## Toxin-induced *in vivo* models of Parkinson's disease for primary antioxidant drug screening

Burova A.E.<sup>1</sup>, Arajyan G.M.<sup>2</sup>, Hunanyan H.A.<sup>2</sup>, Gorlova A.V.<sup>1</sup>, Svirin E.P.<sup>1</sup>, Strekalova T.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology  
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of National Academy of Sciences of the Republic of Armenia  
Azatutyan Ave. 26, Yerevan 0014, Republic of Armenia

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and decreased dopamine levels in the striatum. These pathological

changes result in characteristic motor symptoms and a wide range of non-motor manifestations. Although the complete mechanisms of PD remain unclear, oxidative stress and mitochondrial dysfunction have been established as key contributors to its pathogenesis. Current therapies are predominantly symptomatic, highlighting the critical need for novel treatment strategies aimed at slowing or preventing neurodegeneration in PD. The choice of appropriate experimental models for screening potential therapeutic compounds plays a pivotal role in PD research. Among existing approaches, toxin-based models utilizing 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and rotenone are particularly valuable. In contrast to genetic and inflammatory models, these systems enable rapid and pronounced induction of PD-like neurodegeneration with high pathogenic relevance and cost-effectiveness. Extensive data are available on the advantages and limitations of acute, subacute, and chronic toxin administration protocols, including variations in dosing frequency, duration of exposure, their impact on neurodegeneration severity, and relevance to different disease stages. Comparative analysis suggests that rotenone-induced models may be more suitable for studying PD pathogenesis, while MPTP-based models are optimal for rapid efficacy evaluation of candidate compounds. Both systems have demonstrated high efficiency in identifying potential therapeutic agents with antioxidant properties, including both natural and synthetic compounds. Several antioxidants were studied in these models, including Coenzyme Q10 (Ubiquinone), N-Acetylcysteine (NAC), Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol), MitoQ (Mitochondria-targeted CoQ10 derivative), Resveratrol, Edaravone, Lipoic Acid ( $\alpha$ -Lipoic Acid) and others. A well-considered selection of experimental conditions will facilitate the development of optimal preclinical strategies for testing novel neuroprotective treatments for PD.

**Keywords:** Parkinson's disease; neurodegeneration; dopamine; MPTP; rotenone; oxidative stress; mitochondrial dysfunction; antioxidants; MAO-B; animal models.

**For citation:** Burova A.E., Arajyan G.M., Hunanyan H.A., Gorlova A.V., Svirin E.P., Strekalova T.V. [Toxin-induced in vivo models of Parkinson's disease for primary antioxidant drug screening]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2025; 23(2): 14–21 (in Russian)

**DOI:** 10.48612/path/2310-0435.2025.02.14-21

**For correspondence:** Strekalova Tatyana Valerievna, e-mail: tatslova@gmail.com

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Received:** 13.04.2025.

## Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – это хроническое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов чёрной субстанции (substantia nigra pars compacta, SNpc), приводящей к снижению уровня дофамина в стриатуме – ключевой структуре регуляции моторики и позы [1]. Около 1% людей в мире страдают болезнью Паркинсона. Это второе по распространенности возрастное дегенеративное заболевание мозга (в 2021 году выявлено 149 случаев на 100 000 человек), наносящее колоссальный экономический ущерб. Нарушение дофаминергической передачи и снижение уровня дофамина в стриатуме лежит в основе развития типичных моторных симптомов БП, таких как тремор в покое, мышечная ригидность, брадикинезия и постуральная нестабильность [2]. Важно отметить, что эти двигательные расстройства проявляются только после того, как утрачено более 60% дофаминергических нейронов и уровень дофамина в стриатуме снижается на 70%, что указывает на наличие мощных компенсаторных механизмов на ранних стадиях болезни [1]. Помимо моторных нарушений, БП сопровождается разнообразными немоторными симптомами, такими как когнитивные и психоэмоциональные расстройства, нарушения сна и функций вегетативной нервной системы, что отражает мультисистемный характер патологии [3]. Помимо нарушений в дофаминергической системе, в патогенезе БП играют роль дисфункция холинергических, серотонинергических и норадренергических систем, что объясняет широкую палитру немоторных симптомов БП [3]. Таким образом, БП представляет собой мультисистемное нейро-

дегенеративное заболевание, что затрудняет разработку эффективных методов его лечения.

На клеточном уровне основными механизмами, ведущими к нейродегенерации, являются окислительный стресс и нарушение функций митохондрий [4]. Повышенное образование супероксидных радикалов вследствие окисления дофамина приводит к гибели нейронов чёрной субстанции [4]. Важно отметить, что последние результаты мета-анализа свидетельствуют об эффективности соединений с антиокислительными свойствами в лечении и профилактике БП [5, 6]. Про-окислительные процессы усугубляются избыточным накоплением ионов железа и активностью моноаминоксидазы-B (MAO-B), что ускоряет дегенеративные изменения [4]. Важную роль играет оксид азота (NO), синтез которого регулируется NO-синтазами (NOS), усиливающий повреждение нейронов за счет эксайтотоксичности, повреждения ДНК и модификации белков вследствие образования пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>) – агрессивного окислителя [7]. В связи с важной ролью окислительного стресса антиоксидантные соединения рассматриваются как перспективный терапевтический инструмент для защиты нейронов и замедления развития БП [8]. Учитывая, что актуальные методы терапии БП являются симптоматическими, разработка препаратов, замедляющих дегенерацию нейронов, в частности, на основе антиоксидантов, остается важнейшей задачей современной нейрофармакологии [9].

Животные модели БП играют ключевую роль в изучении этой болезни, позволяя как исследовать (порядок слов) молекулярные механизмы патогенеза, так и тестировать потенциальные терапевтические воздействия, в том числе направленные на нивелирование окислительного стресса [5, 6, 8, 10]. Существует широкий спектр животных моде-

лей, включая грызунов, приматов, дрозофил (*Drosophila melanogaster*), нематод (*Caenorhabditis elegans*), а также рыбок данио и овец [11]. Каждая из этих моделей используется для решения конкретных исследовательских задач: от быстрого генетического скрининга в низших организмах до оценки поведенческих и нейрохимических изменений у приматов. Основные типы моделей включают генетические, токсические и воспалительные, каждая из которых воспроизводит лишь отдельные аспекты болезни (эндофенотипы), и связана с отдельными элементами её патогенеза, такими как потеря дофаминергических нейронов, агрегация  $\alpha$ -синуклеина, митохондриальные нарушения, окислительный стресс или нейровоспаление [11].

Несмотря на наличие моделей на различных видах организмов, моделирование БП на мышах остаётся наиболее широко используемым, благодаря относительной практичности, возможности применения генетических модификаций, достаточной валидности. В этой связи их особенно часто используют для скрининга лекарственных препаратов. Среди них важное место занимают токсические модели, позволяющие исследование веществ с антиоксидантной активностью.

Генно-модифицированные модели БП основаны на мутациях в ключевых генах, таких как: SNCA, кодирующий  $\alpha$ -синуклеин; LRRK2, отвечающий за функции лейцин-обогащенной киназы 2; и PINK1/Parkin, регулирующие функции митохондрий [12]. Эти модели позволяют исследовать молекулярные механизмы наследственных форм БП [13]. Однако, несмотря на их значимость, они не полностью воспроизводят спорадические формы БП, которые составляют более 90% всех клинических случаев [12]. Одной из главных проблем этих моделей является трудность в воспроизведении спонтанной агрегации  $\alpha$ -синуклеина у мышей, что делает невозможным моделирование патологоанатомического признака БП – накопления телец Леви [12, 14]. Более того, у многих генетических моделей отсутствует выраженная дегенерация дофаминергических нейронов, что ограничивает их применимость в исследованиях лекарственных воздействий [12]. Таким образом, хотя генетические модели полезны для изучения механизмов патогенеза, они малоприменимы к скринингу лекарств и малопригодны для исследования потенциальных антиоксидантных эффективных при БП [12].

Многие недостатки этих моделей могут быть преодолены при использовании токсических моделей, которые включают в себя воздействие нейротоксинов, таких как ротенон, 6-гидроксидофамин (6-OHDA) и 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП), вызывающих избирательное повреждение дофаминергических нейронов [11].

6-OHDA не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и для воспроизведения локальной нейродегенерации требуется его прямое введение в стриатум, что усложняет моделирование [15]. МФТП и ротенон проходят ГЭБ, ингибируют митохондриальный комплекс I в дофаминергических нейронах, имитируя митохондриальную дисфункцию при БП [15, 16].

Таким образом, токсические модели позволяют индуцировать быстрые и ярко выраженные нейродегенеративные изменения, связанные с окислительным стрессом. В отличие от них, генетические и воспалительные модели БП позволяют изучать долгосрочные изменения, и обычно требуют больше времени для проявления характерных симптомов и не воспроизводят в должной мере нейродегенеративных проявлений и активацию окислительного стресса при БП, уступая токсическим моделям.

### Модель на основе введения МФТП

Наиболее широко используемая экспериментальная модель БП основана на использовании МФТП и часто применяется для изучения механизмов нейродегенерации и тестирования новых терапевтических средств [17]. МФТП проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), попадая в головной мозг и накапливается в дофаминергических нейронах, где под действием моноаминоксидазы-B (МАО-B) превращается в токсичный метаболит МФП<sup>+</sup> [18]. МФП<sup>+</sup> активно транспортируется внутрь нейронов через дофаминовый транспортер (DAT), накапливается в митохондриях и ингибирует комплекс I дыхательной цепи, что приводит к истощению запасов АТФ и активному образованию свободных радикалов, вызывая окислительный стресс и гибель клеток [19]. Как упомянуто выше, МФТП избирательно поражает дофаминергические нейроны чёрной субстанции, приводя к дефициту дофамина и двигательным расстройствам, схожим с симптомами БП [17].

Модели на основе использования МФТП используются для скрининга нейропротекторов и противовоспалительных препаратов при лечении БП [20]. Однако у модели есть ограничения: она не воспроизводит накопление  $\alpha$ -синуклеина и хроническую нейродегенерацию при БП, что ограничивает её использование для изучения поздних стадий заболевания [21].

Существуют разные модификации модели в зависимости от режима и способа введения МФТП, который может вводиться: внутривентриально, подкожно или внутривенно, а выбор режима определяет выраженность, характер и длительность нейродегенерации [22, **табл. 1**]. Различают острые, подострые и хронические протоколы введения, каждый из которых обладает специфическими особенностями и применяется в зависимости от целей исследования. Острое введение высоких доз (например, 4 инъекции по 20 мг/кг в течение одного дня) вызывает быструю гибель дофаминергических нейронов [23]. Однократное введение МФТП, например 30 мг/кг, также эффективно индуцирует острую нейротоксичность и позволяет быстро оценить потенциальный эффект нейропротекторных соединений [24]. Этот подход имеет ряд преимуществ, включая простоту, низкую стоимость и быстроту реализации, что делает его особенно ценным для доклинического скрининга новых препаратов.

Подострые схемы, включающие ежедневные инъекции на протяжении 5-7 дней, создают условия для более постепенного развития патологических процессов и по-

Таблица 1.

## Основные подходы к применению модификаций моделей БП, основанных на различных режимах введения МФТП.

| Метод введения                    | Режим введения (доза × кратность / длительность) | Преимущества                                                                                               | Недостатки                                                                                                   | Валидность                                                                                         |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Однократное острое введение [24]  | 30 мг/кг × 1 (в/б) / 1 день                      | Простота реализации, высокая воспроизводимость, возможность быстрого тестирования потенциальных препаратов | Не воспроизводит прогрессирующее течение заболевания                                                         | Подходит для первичного скрининга и оценки выраженных нейротоксических эффектов                    |
| Многократное острое введение [26] | 20 мг/кг × 4 (в/б) / 1 день                      | Быстрая индукция нейродегенерации, высокая воспроизводимость результатов                                   | Не отражает хроническое течение патологии, усложненная схема применения по сравнению с однократной инъекцией | Эффективна для изучения выраженных патофизиологических механизмов БП                               |
| Подострое введение [27]           | 30 мг/кг × 5 (в/б) / 5 дней                      | Моделирование ранней стадии нейродегенерации, умеренная выраженность симптомов                             | Менее выраженные нейрпатологические изменения по сравнению с острой моделью                                  | Подходит для тестирования лекарственных соединений с предполагаемым нейропротекторным действием    |
| Хроническое введение [28]         | 30 мг/кг × 3 в нед. / 4-5 нед.                   | Моделирование прогрессирующего течения болезни, возможность отслеживания долговременных изменений          | Большая длительность эксперимента, вариабельность ответов                                                    | Применима для изучения механизмов БП и для оценки долгосрочной эффективности терапий               |
| Низкодозовое хроническое [25]     | 4 мг/кг × 20 (в/б) / 20 дней                     | Высокая физиологическая релевантность, сходство со спорадической формой БП                                 | Требуется длительного времени, эффекты воздействия проявляются менее выражено, большой разброс данных        | Подходит для изучения медленно развивающихся патологических изменений и механизмов БП              |
| Непрерывная инфузия [29]          | 0,2-0,3 мг/кг/ч (п/к, мини-насос) / 7-14 дней    | Постоянная концентрация токсина, точный контроль дозировки                                                 | Необходимость хирургической имплантации, высокая затратность                                                 | Применяется для моделирования стабильного токсического воздействия имитирующего развитие БП        |
| Модель на приматах [30]           | Индивидуальный режим                             | Максимальная клиническая сопоставимость с человеческой формой БП                                           | Этические ограничения, высокая стоимость, длительность проведения эксперимента                               | Используется в трансляционных исследованиях и доклинических исследованиях эффективности препаратов |

**Примечание.** Способы введения: в/б – внутривенное, п/к – подкожное.

зволяют смоделировать ранние стадии БП у экспериментальных животных [22]. Хронические модели, основанные на низкодозовом длительном введении животным МФТП, обеспечивают долговременное воздействие токсина и лучше воспроизводят хроническое течение заболевания [25]. При этом различия в интенсивности и длительности введения МФТП определяют не только выраженность нейродегенерации, но и характер клеточной гибели, которая может происходить путём апоптоза или некроза, а также степень вовлечения воспалительных процессов [23].

### Ротенон-индуцированная модель БП

Ротенон – изофлавоноид, оказывающий токсическое воздействие на митохондрии клеток; модели на основе его введения являются важным инструментом для моделирования БП. Одним из достоинств ротеноновой модели БП является её этиологическая значимость, поскольку введение ротенона экспериментальным животным имитирует формы БП, связанные с воздействием на человека пести-

цидов. Эпидемиологические исследования показали связь между воздействием ротенона и других сходных пестицидов, в частности параквата, и риском развития БП [31, 32].

Ротенон также содержится в нескольких видах растений, включая корни и листья туба (*Derris elliptica*), стебли и листья «каранжвел» (*Derris trifoliata*), плоды и семена *Millettia pachycarpa* и семена ямбина/хикамы (*Pachyrhizus erosus*) [33]. Ротенон был использован впервые в исследованиях БП в 1980-х годах после открытия МФТП [34]. Ротеноновые модели БП привлекли наибольшее внимание после того, как Гринэммер и его коллеги сообщили, что хроническое воздействие ротенона может воспроизводить гистологические, нейрхимические, поведенческие и нейрпатологические признаки БП [35-37].

Ротенон обладает высокой липофильностью и поэтому легко проникает через биологические мембраны, включая гематоэнцефалический барьер [38]. Известно, что ротенон селективно ингибирует митохондриальный комплекс I, что приводит к снижению уровня АТФ и утечке электронов с последующим образованием активных форм кислорода [6, 38, 39].

Ротеноновая модель БП воспроизводит многие особенности болезни, включая системное митохондриальное нарушение [39], окислительное повреждение, активацию микроглии [1], избирательную дегенерацию дофаминергических нейронов nigrostriatalной системы, моторные нарушения, чувствительные к введению L-допа [3], накопление и агрегацию  $\alpha$ -синуклеина с образованием включений, похожих на тельца Леви, нарушение функции убиквитин-протеасомной системы, окислительный стресс и митохондриальную транслокацию DJ-1 [3], накопление железа в чёрной субстанции и желудочно-кишечную дисфункцию, связанную с накоплением и агрегацией  $\alpha$ -синуклеина [40]. Ряд исследований показал, что ротенон вызывает нейрпатологические изменения не только в ЦНС, но и в периферической нервной системе (ПНС) [38]. Существенно, что

ротенон обладает довольно избирательной токсичностью в отношении дофаминергических клеток *in vitro* и *in vivo*. Ротенон, ингибируя митохондриальное дыхание, вызывает гибель клеток в первичной культуре дофаминергических нейронов [41].

Существует несколько вариантов ротеноновой модели БП на крысах и мышах, различающихся по способу введения, дозе, продолжительности воздействия ротенона и степени развития нейродегенерации стриатума у экспериментальных животных [38, 42]. Наиболее часто используют внутривентрикулярное введение ротенона [43–45]. Дозу ротенона варьируют от 0,5 мг/кг до 10 мг/кг в зависимости от дизайна эксперимента [3, табл. 2].

Ротенон вводят 4–8 недель, что приводит к развитию нейрхимических и функциональных нарушений, типич-

Таблица 2.

**Основные подходы к применению модификаций моделей БП, основанных на разных режимах введения Ротенона.**

| Метод введения                                     | Режим введения (доза $\times$ кратность / длительность) | Преимущества                                                                                                                                                                                       | Недостатки                                                                                                                                    | Валидность                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Однократное острое введение [2]                    | 2–10 мкг/мкл $\times$ 1 (в/м) / 1 день                  | Простота реализации, высокая надежность результатов, возможность быстрой оценки препаратов.                                                                                                        | Малое количество информации о поздних стадиях заболевания                                                                                     | Подходит для первичного скрининга и оценки выраженных нейротоксических эффектов                                                                                                                 |
| Многократное острое введение [37]                  | 10 мг/кг $\times$ 5 (в/б) / 1 день                      | Эффективность дозирования, быстрая индукция нейродегенерации, высокая воспроизводимость результатов,                                                                                               | Риски для животных, вызывание стресс у животных                                                                                               | Эффективна для изучения выраженных патофизиологических механизмов БП                                                                                                                            |
| Подострое введение [36]                            | 1–5 мг/кг $\times$ 2 (в/б) / 14 дней                    | Моделирование ранней стадии нейродегенерации, умеренная выраженность симптомов, подходит для анализа патофизиологических механизмов                                                                | Менее выраженные нейрпатологические изменения по сравнению с острой моделью, необходимость строгой стандартизации                             | Подходит для тестирования лекарственных соединений с предполагаемым нейропротекторным действием                                                                                                 |
| Хроническое пероральное введение [46]              | 1–5 мг/кг в день, (пероральное) / 4 нед.                | Пероральный метод, естественное течение болезни Паркинсона                                                                                                                                         | Может иметь низкую биодоступность, может развиваться медленнее по сравнению с инъекционными методами, точного контроля дозы                   | Хронических патофизиологических изменений в мозге, нейродегенерация прогрессирует со временем                                                                                                   |
| Внутрижелудочковое введение (i.c.v.) ротенона [37] | 1–5 мкг/мкл $\times$ 1–2 (в/ж) / 1–3 дня                | Точное локальное воздействие на ЦНС, позволяет моделировать избирательное повреждение дофаминергических структур; малая доза обеспечивает высокую эффективность при минимальных системных эффектах | Инвазивность, необходимость стереотаксической хирургии, ограниченное распределение вещества, не моделирует системное прогрессирование БП      | Подходит для изучения локальных механизмов нейротоксичности и начальных стадий нейродегенерации; ограниченно применима для оценки системных или хронических эффектов антиоксидантных препаратов |
| Низкодозовое хроническое [43]                      | 0,75 или 1,5 мг/кг в день, (в/б) / 3 нед.               | Высокая физиологическая релевантность, позволяет исследовать долгосрочные и постепенные изменения в мозге, меньший уровень стресса для животных                                                    | Требует длительного времени, эффекты воздействия проявляются менее выражено, необходимость строгого контроля дозировки большой разброс данных | Не моделирует острые фазы заболевания, подходит для оценки эффективности длительного лечения                                                                                                    |
| Непрерывная инфузия посредством мини-помп [3]      | 2,5 мг/кг/ в день, (п/к, мини-насос) / 7–33 дней        | Долговременные эффекты, постоянная концентрация токсина, точный контроль дозировки, моделирует стабильное токсическое воздействие                                                                  | Риски, связанные с устройством, необходимость хирургической имплантации, высокая затратность                                                  | Применяется для моделирования стабильного токсического воздействия                                                                                                                              |

**Примечание.** Способы введения: в/м - внутримозговое, в/б –внутрибрюшинное, в/ж - внутрижелудочковое, п/к – подкожное.

ных для БП [44]. Этот вариант модели приводит к избирательной дегенерации дофаминергических нейронов, особенно в чёрной субстанции, и вызывает симптомы, характерные для БП [3]. Помимо внутрибрюшинного введения, ротенон вводят перорально хронически [43]. При этом ротенон смешивают с кормом или питьевой водой в низкой дозе около 1-5 мг/кг/день и подают в течение 4 недель [44, 46]. У мышей, получавших ротенон перорально, наблюдалось нарушение экспрессии  $\alpha$ -синуклеина и снижение количества нейронов в чёрной субстанции, иммунореактивных к тирозиназа-гидроксилазе (TH) [43, 44].

Метод внутримозговых или интратриатальных инъекций предполагает стереотаксическое введение ротенона в стриатум, чтобы сосредоточить его воздействие непосредственно на дофаминергических нейронах [2, 34]. При этом практикуют однократное или многократное введение, обычно 2-10 мкг/мкл ротенона, в несколько точек чёрной субстанции или полосатого тела. Этот метод приводит к локализованному повреждению нейронов, обеспечивая более точное моделирование БП и вызывает характерные моторные нарушения [7, 37].

Описан вариант ротеноновой модели на мышах, при котором подачу ротенона производили путем имплантации осмотических мини-помп [3]. При этом имплантированные помпы выделяли низкие дозы ротенона (2,5 мг/кг/день) системно в течение 4 недель [3]. Это приводило к снижению числа дофаминергических нейронов в чёрной субстанции и нейродегенерации полосатого тела, моторным нарушениям в открытом поле, тесте ротарод и тесте «цилиндр», а также желудочно-кишечным расстройствам [3, 37]. Примечательно, что в этой модели было описано сокращение числа холинергических нейронов в дорсальном моторном ядре блуждающего нерва (DMV) и Ауэрбахова сплетения [37]. Предположительно, данный вариант модели позволяет воспроизводить поведенческие, центральные и периферические нейродегенеративные особенности БП с большой приближенностью и быть крайне полезным для исследования патогенеза БП [37].

### **Исследование кандидатов в новые лекарственные средства БП: роль антиоксидантов**

Несмотря на широкие исследования по поиску новых лекарственных средств для лечения БП, эффективных препаратов, способных полностью остановить прогрессирование БП, пока не существует. В этой связи крайне важно разрабатывать новые лекарственные средства, направленные на нейропротекцию и замедление дегенеративных процессов при БП. Учитывая ведущую роль окислительного стресса в патогенезе БП, антиоксиданты рассматриваются как перспективные кандидаты для нейропротекции при этом заболевании [5, 6, 8, 9, 47].

В связи с этим целесообразным считается исследование природных антиоксидантов, таких как флавоноиды, полифенолы и каротиноиды, обладающих выраженными нейропротекторными свойствами [47]. Например, эхинакозид – фенилэтаноидный гликозид, полученный из эхи-

нацеи, продемонстрировал значительный нейропротекторный эффект в модели БП, индуцированной МФТП, снижая уровень АФК и улучшая активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза (CAT). Результаты, полученные с использованием метода ВЭЖХ с электрохимическим детектированием, указывают на то, что эхинакозид способствует поддержанию уровня дофамина и его метаболитов в стриатуме, что может свидетельствовать о его нейропротективном потенциале [43].

Другим перспективным направлением является изучение синтетических антиоксидантов, таких как производные фуллеренов, способные стабилизировать митохондриальные мембраны и предотвращать перекисное окисление липидов. В частности, показано, что фуллереновые наночастицы эффективно снижают уровень АФК, защищая дофаминергические нейроны от токсического воздействия МФТП [47]. Аналогичные эффекты были отмечены при применении тауроурсодезоксихолевой кислоты (TUDCA), которая также обладает мощными антиоксидантными свойствами и продемонстрировала нейропротекторный эффект в хронической модели БП [48].

Еще одним подходом, направленным на снижение окислительного стресса, потенциально является ингибирование моноаминоксидазы-В (МАО-В) – фермента, ответственного за катаболизм дофамина и других биогенных аминов в центральной нервной системе [47]. Ингибиторы МАО-В, такие как селегилин и разагилин, снижают продукцию свободных радикалов, тем самым уменьшая окислительное повреждение нейронов. Комбинированное применение ингибиторов МАО-В с антиоксидантами предполагает их терапевтический потенциал при БП, позволяя достичь более выраженного нейропротекторного эффекта [47].

Наконец, такие антиоксиданты, как метилсульфонилметан (MSM), витамин Е и ресвератрол, также могут быть изучены на предмет их способности снижать окислительный стресс, уменьшать воспаление и замедлять прогрессию нейродегенеративных процессов при БП [4, 49].

### **Заключение**

Дальнейшие исследования по поиску новых терапевтических средств лечения БП, в частности на основе антиоксидантов, предполагают выбор оптимальных моделей данного заболевания на животных. Такой моделью может служить, например, модель с вживлением осмотических мини-помп, обеспечивающая системную подачу низких доз ротенона мышам и воспроизводящая ключевые признаки БП. Помимо этого, высокая воспроизводимость и быстрое развитие симптомов при применении МФТП делают эту модель ещё более потенциально важным инструментом для доклинических исследований нейропротекторов с антиоксидантными свойствами [17]. Для первичной оценки кандидатов в лекарственные препараты при БП возможно более приемлемой представляется модель с однократной инъекцией МФТП, которая позволяет индуцировать быструю и стабильную нейродегенерацию, что делает её

удобной и экономически целесообразной для первичного скрининга большого числа потенциальных терапевтических соединений. Однако, следует учитывать, что быстрое развитие нейродегенерации при этом подходе снижает вероятность выявления эффектов веществ с отсроченным или опосредованным действием, что повышает риск ложноположительных результатов. Кроме того, такая модель не отражает хроническое течение БП и связанные с ним патогенетические механизмы, включая воспаление и глиальную реакцию. В связи с этим острое введение МФТП целесообразно использовать на раннем этапе оценки эффективности потенциальных препаратов для лечения БП, дополняя его более комплексными моделями для последующего подтверждения их активности. Таким образом, как МФТП, так и ротенон продолжают широко применяться в экспериментальной практике.

### Список литературы / References

- Blesa J., Foffani G., Dehay B., Bezdard E. Motor and non-motor circuit disturbances in early Parkinson disease: which happens first? *Nat. Rev. Neurosci.* 2022; 23: 115–128. DOI: 10.1038/s41583-021-00533-y
- Migueluez C., De Deurwaerdere P., Sgambato V. Editorial: Non-Dopaminergic Systems in Parkinson's Disease. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 593822. DOI: 10.3389/fphar.2020.593822
- Kim C. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic basis or not? *Neurol. Sci.* 2019; 40: 2635–2636. DOI: 10.1007/s10072-019-04019-y
- Dias V., Junn E., Mouradian M.M. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2013; 3(4): 461–491. DOI: 10.3233/JPD-130230
- Jávega-Cometto M., Naranjo-Viteri A.J., Champarini L.G., Hereñú C.B., Crespo R. Plant-Derived Monoterpene Therapies in Parkinson's Disease Models: Systematic Review and Meta-Analysis. *Plants (Basel)*. 2025; 14(7): 999. DOI: 10.3390/plants14070999
- Su C.F., Jiang L., Zhang X.W., Iyaswamy A., Li M. Resveratrol in Rodent Models of Parkinson's Disease: A Systematic Review of Experimental Studies. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 644219. DOI: 10.3389/fphar.2021.644219
- Zhang L., Dawson V.L., Dawson T.M. Role of nitric oxide in Parkinson's disease. *Pharmacol. Ther.* 2006; 109(1–2): 33–41. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.06.003
- Gogna T., Housden B.E., Houldsworth A. Exploring the Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's and Parkinson's Disease and the Efficacy of Antioxidant Treatment. *Antioxidants (Basel)*. 2024; 13(9): 1138. DOI: 10.3390/antiox13091138
- Talebi S., Ghoreishy S.M., Jayedi A., Travica N., Mohammadi H. Dietary Antioxidants and Risk of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Observational Studies. *Adv. Nutr.* 2022; 13(5): 1493–1504. DOI: 10.1093/advances/nmac001
- Koszła O., Stępnicki P., Zięba A., Grudzińska A., Matosiuk D., Kaczor A.A. Current Approaches and Tools Used in Drug Development against Parkinson's Disease. *Biomolecules*. 2021; 11(6): 897. DOI: 10.3390/biom11060897
- Dovonou A., Bolduc C., Soto Linan V., Leclerc L., Lévesque M., Hébert S.S. Animal models of Parkinson's disease: bridging the gap between disease hallmarks and research questions. *Transl. Neurodegener.* 2023; 12: 36. DOI: 10.1186/s40035-023-00368-8
- Chia S.J., Tan E.K., Chao Y.X. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(7): 2464. DOI: 10.3390/ijms21072464
- Khan E., Hasan I., Haque M.E. Parkinson's Disease: Exploring Different Animal Model Systems. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(1): 9088. DOI: 10.3390/ijms24109088
- Shadrina M., Slominsky P. Modeling Parkinson's Disease: Not Only Rodents? *Front. Aging Neurosci.* 2021; 13: 695718. DOI: 10.3389/fnagi.2021.695718
- Machado V., Zöller T., Attaai A., Spittau B. Microglia-Mediated Neuroinflammation and Neurotrophic Factor-Induced Protection in the MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease—Lessons from Transgenic Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(2): 151. DOI: 10.3390/ijms17020151
- Ugalde-Muñiz P., Fetter-Prunedo I., Navarro L., García E., Chavarría A. Chronic Systemic Inflammation Exacerbates Neurotoxicity in a Parkinson's Disease Model. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020; 2020: 4807179. DOI: 10.1155/2020/4807179
- Jackson-Lewis V., Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nat. Protoc.* 2007; 2(1): 141–151. DOI: 10.1038/nprot.2006.342
- Tillerson J.L., Miller G.W. Detection of Behavioral Impairments Correlated to Neurochemical Deficits in Mice Treated with Moderate Doses of 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Exp. Neurol.* 2002; 178(1): 80–90. DOI: 10.1006/exnr.2002.8007
- Prasad E.M., Hung S.Y. Behavioral Tests in Neurotoxin-Induced Animal Models of Parkinson's Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(10):1007. DOI: 10.3390/antiox9101007
- Qiao C., Zhang Q., Jiang Q., Ma L., Tian Y., Wang Y. Inhibition of the hepatic Nlrp3 protects dopaminergic neurons via attenuating systemic inflammation in a MPTP/p mouse model of Parkinson's disease. *J. Neuroinflammation*. 2018; 15: 193. DOI: 10.1186/s12974-018-1236-z
- Klemann C.J.H.M., Martens G.J.M., Poelmans G., Visser J.E. Validity of the MPTP-Treated Mouse as a Model for Parkinson's Disease. *Mol. Neurobiol.* 2016; 53: 1625–1636. DOI: 10.1007/s12035-015-9103-8
- Masilamoni G.J., Smith Y. Chronic MPTP administration regimen in monkeys: a model of dopaminergic and non-dopaminergic cell loss in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 2017; 125(3): 337–363. DOI: 10.1007/s00702-017-1827-2
- Bezard E., Dovero S., Imbert C., Boraud T., Gross C.E., Bloch B. Effects of Different Schedules of MPTP Administration on Dopaminergic Neurodegeneration in Mice. *Exp. Neurol.* 1997; 148(1): 288–292. DOI: 10.1006/exnr.1997.6632
- Battaglia G., Busceti C.L., Molinaro G., Biagioni F., Traficante A., Nicoletti F., Bruno V. Pharmacological activation of mGlu4 metabotropic glutamate receptors reduces nigrostriatal degeneration in mice treated with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *J. Neurosci.* 2006; 26(27): 7222–7229. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1595-06.2006
- Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell Tissue Res.* 2004; 318: 215–224. DOI: 10.1007/s00441-004-0938-y
- Mustapha M., Taib C.N.M. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: A promising direction for therapeutic interventions. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2021; 21(4): 422–433. DOI: 10.17305/bjbm.2020.4974
- Ma Y., Rong Q. Effect of Different MPTP Administration Intervals on Mouse Models of Parkinson's Disease. *Contrast Media Mol. Imaging*. 2022; 2022: 2112146. DOI: 10.1155/2022/2112146
- Muñoz-Manchado A.B., Villadiego J., Romo-Madero S., Bermejo-Navas A., Bermejo-Pareja F., López-Barneo J. Chronic and progressive Parkinson's disease MPTP model in adult and aged mice. *J. Neurochem.* 2016; 136(2): 373–387. DOI: 10.1111/jnc.13409
- Pain S., Gochard A., Bodard S., Gulhan Z., Prunier-Aesch C., Chalon S. Toxicity of MPTP on neurotransmission in three mouse models of Parkinson's disease. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2013; 65(5): 689–694. DOI: 10.1016/j.etp.2012.09.001
- Jenner P. The contribution of the MPTP-treated primate model to the development of new treatment strategies for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2003; 9(3): 131–137. DOI: 10.1016/S1353-8020(02)00115-3
- Dhillon A.S., Tarbuton G., Levin J.L., Kelley M., Kabadi S., Bach S.B., et al. Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *J. Agromedicine*. 2008; 13: 37–48. DOI: 10.1080/10599240801986215
- Nandipati S., Litvan I. Environmental Exposures and Parkinson's Disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016; 13(9): 881. DOI: 10.3390/ijerph13090881
- Tat J., Heskett K., Boss G.R. Acute rotenone poisoning: A scoping review. *Heliyon*. 2024; 10(7): e28334. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e28334
- Heikkilä R.E., Nicklas W.J., Vyas I., Duvoisin R.C. Dopaminergic toxicity of rotenone and the 1-methyl-4-phenylpyridinium ion after their stereotaxic administration to rats. *Neurosci. Lett.* 1985; 62(3): 389–394. DOI: 10.1016/0304-3940(85)90580-4
- Greenamyre J.T. Intersecting pathways to neurodegeneration in Parkinson's disease: effects of the pesticide rotenone on DJ-1, alpha-synuclein, and the ubiquitin-proteasome system. *Neurobiol. Dis.* 2006; 22: 404–420. DOI: 10.1016/j.nbd.2005.12.003
- Sherer T.B., Betarbet R., Testa C.M., Seo B.B., Richardson J.R., Kim J.H., Miller G.W., Yagi T., Matsuno-Yagi A., Greenamyre J.T. Mechanism of

- toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 2003; 23: 10756–10764. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-34-10756.2003
37. Miyazaki I., Asanuma M. The Rotenone Models Reproducing Central and Peripheral Features of Parkinson's Disease. *NeuroSci.* 2020; 1(1): 1–14. DOI: 10.3390/neurosci1010001
  38. Sherer T.B., Kim J.H., Betarbet R., Greenamyre J.T. Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and alpha-synuclein aggregation. *Exp. Neurol.* 2003; 179: 9–16. DOI: 10.1006/exnr.2002.8072
  39. Cannon J.R., Tapias V.M., Na H.M., Honick A.S., Drolet R.E., Greenamyre J.T. A highly reproducible rotenone model of Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2009; 34(2): 279–290. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.01.016
  40. Sakai K., Gash D.M. Effect of bilateral 6-OHDA lesions of the substantia nigra on locomotor activity in the rat. *Brain Res.* 1994; 633: 144–150. DOI: 10.1016/0006-8993(94)91533-4
  41. Khaled R., Reichmann H., Gille G. Rotenone induces cell death in primary dopaminergic culture by increasing ROS production and inhibiting mitochondrial respiration. *Neurochem. Int.* 2006; 49(4): 379–386. DOI: 10.1016/j.neuint.2006.02.002
  42. Konnova E., Swanberg M. *Animal Models of Parkinson's Disease*. In: *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Codon Publications 2018; Chapter 5. DOI: 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch5
  43. Zhang D., Li S., Hou L., Wang Z., Wang C., Liu Y., Zhang J., Li H. Microglial activation contributes to cognitive impairments in rotenone-induced mouse Parkinson's disease model. *J. Neuroinflammation.* 2021; 18: 4. DOI: 10.1186/s12974-020-02065-z
  44. Tieu K. A guide to neurotoxic animal models of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2011; 1(1): a009316. DOI: 10.1101/cshperspect.a009316
  45. Ibarra-Gutiérrez M.T., Serrano-García N., Orozco-Ibarra M. Rotenone-Induced Model of Parkinson's Disease: Beyond Mitochondrial Complex I Inhibition. *Mol. Neurobiol.* 2023; 60: 1929–1948. DOI: 10.1007/s12035-022-03193-8
  46. Tasselli M., Maggioli E., De Giorgio R., Blandizzi C., Fornai M. Effects of oral administration of rotenone on gastrointestinal functions in mice. *Neurogastroenterol. Motil.* 2013; 25(3): e183–93. DOI: 10.1111/nmo.12070
  47. Riederer P., Müller T. Monoamine oxidase-B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease: clinical-pharmacological aspects. *J. Neural. Transm.* 2018; 125: 1751–1757. DOI: 10.1007/s00702-018-1876-2
  48. Cuevas E., Burks S., Raymick J., Robinson B., Gómez-Crisóstomo N.P., Escudero-Lourdes C., Sarkar S. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) is neuroprotective in a chronic mouse model of Parkinson's disease. *Nutr. Neurosci.* 2022; 25(7): 1374–1391. DOI: 10.1080/1028415X.2020.1859729
  49. Meng T., Xiao D., Muhammed A., Deng J., Chen L., He J. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. *Molecules.* 2021; 26(1): 229. DOI: 10.3390/molecules26010229

### Сведения об авторах:

**Бурова Алиса Евгеньевна** — лаборант лаборатории когнитивных дисфункций Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0009-0005-3236-7952>

**Араджян Гоар Мкртычевна** — кандидат биологических наук, доцент, научный сотрудник лаборатории фармакологии и патогистологии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения; <https://orcid.org/0009-0002-7638-4162>

**Унанян Оганес Ашотович** — младший научный сотрудник лаборатории фармакологии и патогистологии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения; <https://orcid.org/0000-0002-6954-0297>

**Горлова Анна Вячеславовна** — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории когнитивных дисфункций Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-9345-7880>

**Свирин Евгений Павлович** — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории когнитивных дисфункций Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0003-3501-574X>

**Стрекалова Татьяна Валерьевна** — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией когнитивных дисфункций Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-9937-5600>