

УДК 616-092

Моделирование МФТП-индуцированного паркинсонизма на генетически модифицированных мышах

Голоборщева В.В.¹, Воронина Н.А.¹, Овчинников Р.К.^{2,3}, Кучеряну В.Г.¹, 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 учреждение науки «Институт физиологически активных веществ» Российской академии наук.

142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Использование экспериментальных моделей на животных является чрезвычайно ценным методом изучения патогенеза заболеваний человека и используется для разработки их эффективной терапии. В отличие от изолированных моделей in vitro, использование животных в качестве модельной системы оказалось более продуктивным для изучения мультифакториальных заболеваний или болезней, влияющих на несколько систем организма. Данный метод особенно актуален в отношении использования моделей in vivo для понимания патофизиологических механизмов расстройств центральной нервной системы, включая эпилепсию, рассеянный склероз и нейродегенеративные заболевания. Одним из ключевых среди нейродегенеративных расстройств является болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее заболевание, вызванное недостатком дофамина в стриатуме головного мозга в результате гибели дофаминергических (ДА) нейронов чёрной субстанции (ЧС). В настоящее время для воспроизведения у животных основных характеристик БП, включая двигательные нарушения, прогрессирующую потерю ДА-ергических нейронов в компактной части черной субстанции и образование телец Леви, широко используют соединение 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП). В этом обзоре будут охарактеризованы популярные экспериментальные модели для изучения БП, в которых в рамках исследований вводили нейротоксин МФТП, с целью систематизировать уже имеющийся научный опыт, а также способствовать развитию моделирования паркинсонического синдрома.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; нейродегенерация; моделирование паркинсонического синдрома; генетически модифицированные мыши; МФТП.

Для цитирования: Голоборщева В.В., Воронина Н.А., Овчинников Р.К., Кучеряну В.Г., Морозов С.Г. Моделирование МФТП-индуцированного паркинсонизма на генетически модифицированных мышах. *Патогенез*. 2021; 19(2): 12-23.

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.12-23

Для корреспонденции: Голоборщева Валерия Владимировна, e-mail: educadobelleza@gmail.com

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 12.04.2021

MPTP-induced Parkinsonism in genetically modified mice

Goloborshcheva V.V.¹, Voronina N.A.¹, Ovchinnikov R.K.^{2,3}, Kucheryanu V.G.¹, Morozov S.G.¹

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

² Institute of Physiologically Active Substances of the Russian Academy of Sciences, Severniy pr. 1, Chernogolovka of Moscow Region 142432, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianova Str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

The use of experimental animal models to understand human diseases and the potential treatments has been extremely valuable and has led to many significant advances in medicine. In contrast to isolated in vitro models, the use of animals as a model system has proven to be more productive for studying of multi-factorial diseases or diseases that affect several human systems. This method is particularly relevant for the use of animal models to understand the pathophysiology of central nervous system disorders such as meningitis, multiple sclerosis, and neurodegenerative disorders. Parkinson's disease (PD), a chronic progressive illness, caused by a lack of dopamine (DA) in the striatum due to the death of DAergic neurons in the substantia nigra (SN), is one of the neurodegenerative key disorders. Nowadays, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) is a widely used compound to reproduce the main characteristics of PD in animals, which include motor disorders, progressive loss of DA-neurons in the substantia nigra pars compacta and the formation of Lewy bodies. In this review, we observe MPTP-treated popular mouse models for the PD studying in order to systematize the existing scientific experience, as well as to promote the development of parkinsonian syndrome modeling.

Key words: Parkinson's disease; neurodegeneration; parkinsonian syndrome modeling; genetically modified mice; MPTP.

For citation: Goloborshcheva V.V., Voronina N.A., Ovchinnikov R.K., Kucheryanu V.G., Morozov S.G. [MPTP-induced Parkinson-

For correspondence: Goloborshcheva Valeriya Vladimirovna, e-mail: educadobelleza@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 12.04.2021

Введение

Согласно современным представлениям, адекватная экспериментальная модель патологического процесса должна воспроизводить основные клинические признаки моделируемого заболевания, а также сопровождаться структурными и динамическими изменениями в соответствующих органах и тканях [1, 2].

Накопленный опыт многочисленных клинических и лабораторных исследований паркинсонизма подтолкнул учёных к созданию экспериментальной модели на животных для более детального изучения патологических путей болезни Паркинсона (БП) путём использования особых цитонейротоксинов — химических соединений, вызывающих нейродегенерацию компактной части чёрной субстанции и угнетение нигростриатного пути реализации дофамина (ДА). Выявление у моделей *in vivo* механизмов селективного повреждения ДА-ергических нейронов в чёрной субстанции (ЧС) является важной фундаментальной задачей в изучении патогенеза БП, что в конечном итоге может стать основой для разработки методов ранней диагностики, а также для создания эффективной патогенетической терапии БП. В настоящее время для моделирования катехоламиндефицитных состояний широко используется пронеуротоксин 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП), который, успешно проникая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), воспроизводит большинство клинических, биохимических и патогистологических особенностей БП. МФТП отличается от других нейротоксинов тем, что он последовательно вызывает избирательную дегенерацию нигростриатного пути. В данном обзоре мы рассмотрим актуальные способы моделирования МФТП-индуцированного паркинсонического синдрома на генетически модифицированных мышах, а также на животных с неизменённым геномом.

Открытие нейротоксических свойств МФТП

Открытие липофильного соединения МФТП, вызывающего селективное разрушение ДА-ергических нейронов нигростриатного пути, оказало значительное влияние на понимание и лечение болезни Паркинсона за последние 30 лет [3], однако история его появления имеет, можно сказать, эвристическое значение. В 1979 году был впервые зарегистрирован случай паркинсонизма, вызванный смесью пиридиновых соединений (1-метил-4-гидрокси-4-фенилпиперидин, 1-метил-4-пропионоксипиперидин

и 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин), которую студенты синтезировали для получения наркотического эффекта. Исследование аутопсийного материала больного, принимавшего наркотическую смесь, указало на деструктивные изменения в области чёрной субстанции среднего мозга, а также на клеточные формирования, напоминающие патогистологические включения при паркинсонизме — тельца Леви [4]. В 1982 году семь молодых людей приобрели тяжёлую форму паркинсонизма после того, как сами внутривенно использовали «синтетический героин». Введение прекурсора дофамина L-ДОФА в сочетании с бромкриптином купировало симптомы, однако в течение нескольких месяцев у пяти из семи пациентов наблюдались дискинезии или синдром «включения-выключения» [5, 6]. Позже методом химического анализа было установлено, что МФТП является побочным продуктом «синтетического героина» 1-метил-4-фенил-4-пропионоксипиперидина (МФПП), который появился в конце XX века на улицах многих городов Северной Калифорнии. Вещество МФПП было синтезировано ещё в 1947 году Зирингом и Ли [7], однако с тех пор его производство, распространение и даже продажа не контролировались соответствующими органами управления. На основании результатов собственных исследований и предыдущих работ, посвященных изучению «синтетического героина», учёные Медицинского центра долины Санта-Клара в Сан-Хосе (Калифорния) предположили, что именно МФТП является специфическим нейротоксином, способным избирательно поражать ДА-ергические нейроны [5, 8]. В конечном итоге эта находка стала новым инструментом для изучения нигростриатной дегенерации и способов ее предотвращения, а также послужила поводом для создания новой экспериментальной модели БП [9].

Открытие МФТП-индуцированного паркинсонического синдрома спровоцировало целый ряд научных исследований во всём мире, направленных на определение патофизиологических механизмов, лежащих в основе избирательного поражения дофаминергических нейронов компактной части чёрной субстанции, а также подняло на новый уровень изучение вопросов нейробиологии и нейробиологии.

Предполагаемый механизм патологического действия МФТП

К концу XX века было установлено, что МФТП вызывает обширную избирательную гибель ДА-ергических

нейронов в ЧС [10]. Результаты биохимических исследований, а также анализ цитоархитектоники компактной части ЧС выявили снижение содержания ДА в полосатом теле и уменьшение количества нигростриатных ДА-ергических нейронов у некоторых видов животных, обработанных МФТП, а именно – у обезьян [11], собак [12], кошек [13], мышей [14] и даже лягушек [15]. Вследствие локальной нейродегенерации, вызванной введением инъекций МФТП в относительно небольших дозах (5-10 мг/кг для собак и кошек; 30 мг/кг для мышей), у этих животных возникает симптомокомплекс (гипокинезия, мышечная ригидность и тремор), типичный для идиопатического паркинсонизма. Стоит отметить, что высокой чувствительностью к МФТП обладают не все лабораторные животные. Так, для проявления неврологических признаков дисфункции экстрапирамидной системы большинство линий крыс, кроликов и морских свинок обрабатывают относительно более высокими дозами нейротоксина (50-70 мг/кг), что приводит к развитию неспецифических для паркинсонизма нарушений [2].

В настоящее время многие биохимические и патофизиологические особенности, лежащие в основе механизма нейротоксического действия МФТП, еще не выяснены [16]. Метаболизм МФТП представляет собой сложный, многоступенчатый процесс (рис. 1). Это вещество само по себе не токсично, однако, будучи липофильным соединением, способно проникать в головной мозг. После системного введения протоксин МФТП быстро пересекает ГЭБ и в глиальных клетках превращается сначала в 1-метил-4-фенил-2,3-дигидропиридин (МФДП⁺), а затем в свою нейротоксическую форму, конечный метаболит МФТП в ионном состоянии – 1-метил-4-фенилпиридиний (МФП⁺) в результате опосредованного окис-

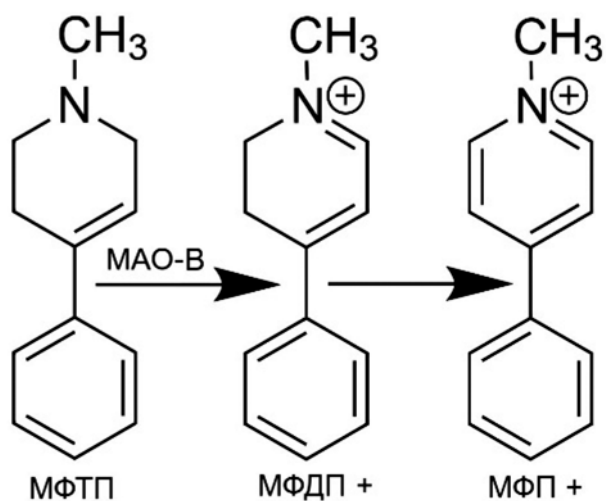


Рис. 1. Структурная биотрансформация пронеуротоксина МФТП посредством фермента моноаминоксидазы типа Б (MAO-B). МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин); МФДП⁺ (1-метил-4-фенил-2,3-дигидропиридин); МФП⁺ (1-метил-4-фенилпиридиний).

ления ферментом моноаминоксидазы типа Б (MAO-B) [3, 17]. Поскольку МФП⁺ является полярной молекулой и, в отличие от своего предшественника (МФТП), не может свободно проникать внутрь клеток, её доступ будет зависеть от сродства к каналам клеточной мембраны. МФП⁺ обладает высокой аффинностью к плазматическому мембранному транспортеру ДА (DAT) [18], а также к транспортерам норадреналина и серотонина [19]. Таким образом, подчеркнём, что избирательное патологическое действие соединения МФП⁺, структурно схожего с нейромедиатором ДА-ергических нейронов – дофамином, основывается на способности нейронов к обратному захвату нейротрансмиттера из синаптической щели для восполнения внутриклеточных запасов и формирования новых везикул [2].

После трансформации МФТП в нейроглии (рис. 2), токсический метаболит МФП⁺ высвобождается по неизвестному механизму во внеклеточное пространство и поглощается ДА-ергическими нейронами через DAT [20-22]. Далее МФП⁺ активно концентрируется в митохондриях ДА-ергических нейронов посредством энергозависимых механизмов, где в последствии ингибирует комплекс I митохондриальной цепи переноса электронов (сайт связывания НАДН-дегидрогеназы), что приводит к снижению потребления кислорода, угнетению синтеза молекул АТФ, нарушению ионного гомеостаза и в конечном итоге – к гибели нейронов [23, 24]. Другие исследования показывают, что нейротоксичность МФП⁺ частично опосредована увеличением продукции активных форм кислорода (АФК), особенно супероксида O₂⁻ [25, 26], который может вступать в реакцию с экзогенным и эндогенным оксидом азота (NO), образуя еще один мощный окислитель – пероксинитрит (ONOO⁻) [27, 28], способный повредить липиды, белки, ДНК, что также вызывает гибель нейронов.

Хоть и существуют убедительные доказательства, подтверждающие гипотезу о том, что специфическое повреждающее действие МФТП на катехоламинергические нейроны обусловлено двумя основными признаками – энергетическим кризисом и окислительным стрессом [29, 30], в последнее время стало очевидно, что МФП⁺-индуцированная митохондриальная дисфункция также связана с активацией специфических факторов клеточного апоптоза [31, 32]. Установлено, что поврежденная ДНК стимулирует работу протеазозависимых рецепторов (PARS), что еще больше истощает запасы АТФ. В то же время МФП⁺ может индуцировать высвобождение цитохрома С из митохондрий в цитозоль, где тот инициирует каскад активации протеолитических ферментов – каспаз, играющих важную роль в процессах апоптоза [19]. Некоторые другие работы также демонстрируют, что МФП⁺ может непосредственно ингибировать комплексы дыхательной цепи III (убихинол-цитохром С оксидоредуктаза) и IV (цитохром С-оксидаза) [33].

Таким образом, все эти факторы могут участвовать в каскаде патогенетических событий, которые в конеч-

ном итоге приводят к прогрессивной гибели ДА-ергических нейронов ЧС и снижению уровня ДА в стриатуме после введения МФТП [34, 35]. Экспериментальное моделирование МФТП-индуцированного паркинсонического синдрома на животных показало сходный патогенез с идиопатическим паркинсонизмом человека [25]. Поэтому очень важно найти надёжные молекулярные биомаркёры, которые помогут отличить БП от других нейродегенеративных состояний, а также отследить его прогрессию, или указать на положительный ответ терапевтического вмешательства.

Моделирование МФТП-индуцированного паркинсонического синдрома на генетически модифицированных мышах и животных с неизменённым (интактным) геномом

БП является уникальным заболеванием человека, поскольку не возникает спонтанно в популяциях животных, а этиология БП остается неизвестной. Таким образом, ни одна экспериментальная модель БП никогда не сможет воспроизвести в точности то заболевание, которое встречается у человека. Однако невропатология, определяющая паркинсонический синдром, то есть дегенерацию ДА-ергических нейронов ЧС и истощение запасов ДА в стриатуме, может воспроизводиться у раз-

личных видов животных с помощью введения нейротоксина МФТП.

МФТП-токсическая модель БП на мышах линии C57BL/6J с немодифицированным геномом используется, в первую очередь, для изучения патогенных механизмов, лежащих в основе нарушения экстрапирамидной системы и способствующих развитию БП, а также для разработки стратегий нейропротекции. За последние десятилетия было создано множество протоколов для моделирования токсического паркинсонизма непосредственно на мышах, которые объединили по принципу скорости и тяжести проявления клинических признаков на три основные группы: протоколы «острого введения» токсина (то есть несколько доз МФТП за один день), «субхронического введения» (обычно 1-2 дозы в день в течение 5-дневного периода), и протоколы «хронического» введения (в течение 1 месяца и более). В обзоре мы выделим некоторые протоколы введения нейротоксина и обобщим различные модели мышей, на которых воспроизводили МФТП-индуцированный паркинсонизм. Естественно, в одной статье невозможно проанализировать всю литературу, посвященную использованию МФТП. Далее будут рассмотрены актуальные исследования, связанные с моделированием БП (индукцией паркинсонического синдрома) на генетически модифицированных мышах и животных дикого

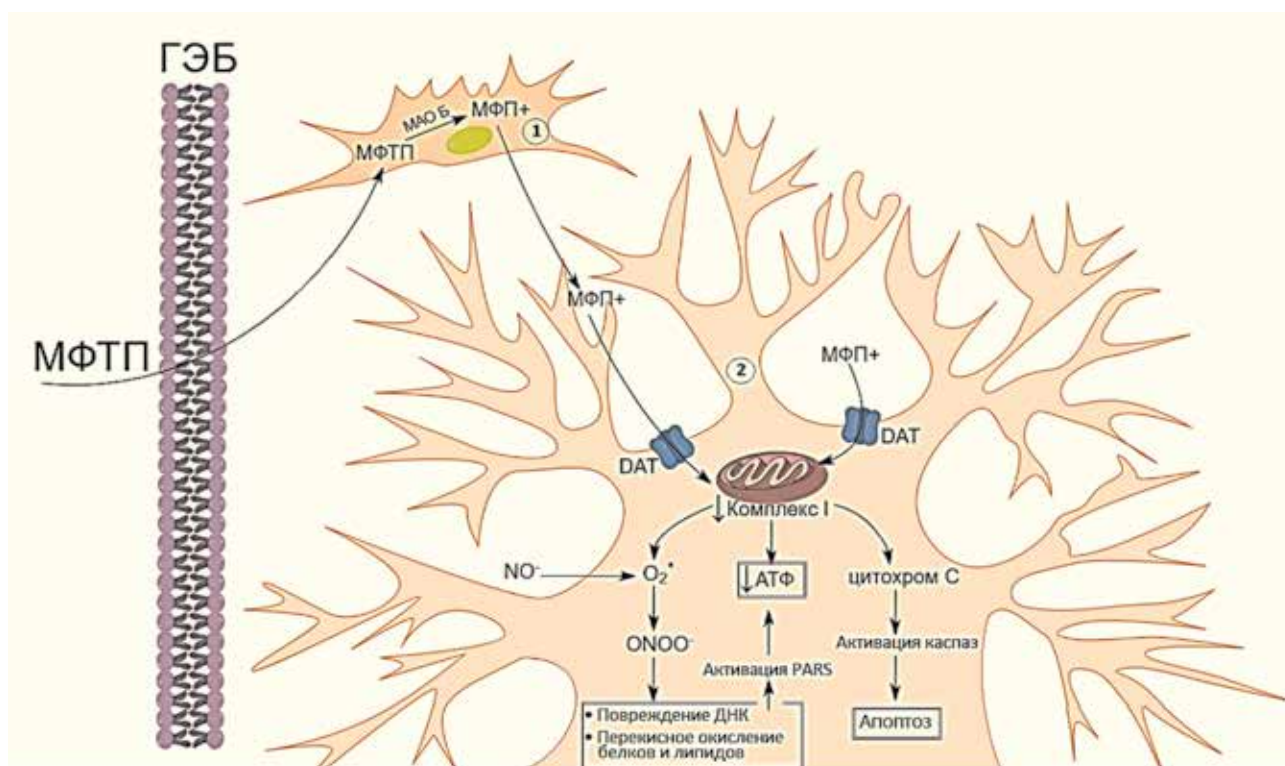


Рис. 2. Механизмы поражения ДА-ергических нейронов в ЧС при МФТП-индуцированном паркинсонизме. Липофильное соединение МФТП пересекает ГЭБ, после чего метаболизируется посредством MAO-B в глияльных клетках (1) до токсического МФП⁺. ДА-ергические нейроны компактной части ЧС (2) с помощью мембранного переносчика DAT избирательно захватывают МФП⁺ из межклеточного пространства. МФП⁺ накапливается в митохондриях, где ингибирует комплекс I цепи переноса электронов, что приводит к угнетению клеточного дыхания, снижению выработки АТФ, окислительному стрессу, активации каспазного каскада и в конечном итоге – к гибели клетки.

типа, которые являются наиболее репрезентативными для поиска биомаркёров нарушения экстрапирамидной системы, а также для разработки потенциальной патогенетической терапии паркинсонизма.

Использование животных с немодифицированным геномом

Массовые исследования показали (табл. 1), что интраперитонеальные инъекции МФТП, которые вводили по острому (12–20 мг/кг с интервалом в 2 часа) и субхроническому протоколу (15–20 мг/кг в течение нескольких дней), не только вызывали гибель ДА-ергических нейронов и снижали запасы ДА в стриатуме, но и значительно нарушали двигательную активность экспериментальных мышей [36–40].

Стоит заметить, что использование подобных протоколов обычно не приводит к образованию патогенных цитоплазматических включений у модельных животных. Однако, Gibrat и соавт (2009) обнаружили, что хроническое внутрибрюшинное введение МФТП (46 мг/кг в сутки) в течение 14 дней воспроизводило образование нейрональных включений, что сопровождалось экспрессией белка альфа-синуклеина в цитоплазме ДА-ергических нейронов чёрной субстанции [41].

Viju и соавт (2018) вводили 125 мг/кг МФТП (25 мг/кг – доза при 3,5-дневном интервале в течение 5 недель) подкожно самцам линии C57BL/6J и оценивали терапевтическое влияние метиленового синего (1 мг/кг/сут с 11-го по 100-й день с питьевой водой) на фоне МФТП-индуцированной нейротоксичности. Лечение метиленовым синим улучшило двигательную дисфункцию, оцененную посредством теста открытого поля, вертикального шеста, горизонтальной штанги, анали-

за обонятельной функции и способности формировать гнёзда [42].

Zheng и соавт (2017) производили инъекции МФТП самцам линии C57BL/6J внутрибрюшинно в концентрации 30 мг/кг в сутки в течение 8 дней и оценивали эффекты пеонифлорина, биоактивного соединения из корня Radix Paeonia Alba. Двигательные нарушения животных, полученные вследствие субхронического введения МФТП, нивелировались введением пеонифлорина и Мадопара® внутримышечно [43].

Использование генетически модифицированных мышей

В результате исследований токсического воздействия МФТП на альфа-синуклеин дефицитных животных было установлено (табл. 2), что количество утилизированного ДА в стриатуме превышает количество новосинтезированных молекул нейромедиатора, что обусловлено гибелью ДА-ергических нейронов вследствие обработки МФТП [21, 44].

Стоит отметить, что дефицит ДА-ергических нейронов, наблюдаемый в линиях мышей с инактивированным альфа-синуклеином, действительно вызван отсутствием функционального белка, так как были обнаружены статистически значимые различия в процессе сравнительного анализа числа ДА-ергических нейронов ЧС у линий мышей с конститутивным нокаутом гена альфа-синуклеина и у животных дикого типа [45]. Эти результаты согласуются с ранее опубликованными данными для линии AβelKO [46], в то время как моделирование паркинсонического синдрома на мышцах ΔFlox KO было произведено впервые. Примечательно, что у альфа- и гамма-синуклеин-нокаутных животных (AβelKO

Таблица 1

Доза, пути введения и характер поражения у животных дикого типа при МФТП-индуцированном паркинсоническом синдроме у мышей линии C57Bl/6J (номер линии в каталоге The Jackson Laboratory 000664) (мыши с немодифицированным геномом)

Дозировка МФТП	Способ введения нейротоксина	Патологический эффект	Ссылки
12 мг/кг – ранняя стадия; 20 мг/кг – поздняя стадия (4 инъекции; интервал – 2 часа)	и/п	↓числа ДА-нейронов ЧС, ↓содержание дофамина и его метаболитов, ↑мышечная ригидность, ↑олигокинезия с повышением дозы	[36–38]
15–20 мг/кг (3 инъекции; интервал – 1 сутки)	и/п	↓числа ДА-нейронов ЧС, ↓содержания дофамина, отсутствие телец Леви, олигокинезия	[39, 40]
25 мг/кг (10 инъекций; интервал – 3,5 дня)	подкожно	↓числа ДА-нейронов в дорзолатеральной части стриатума (STR dl), ↓числа ДА-нейронов в ЧС, олигокинезия, дизосмия	[42]
30 мг/кг (8 инъекций; интервал – 1 сутки)	и/п	↓спонтанная двигательная активность, ↓содержание дофамина и его метаболитов, ↓уровней экспрессии генов, кодирующих ТГ и DAT, ↑активность MAO-B, ↑активность каспаз 3 и 9	[43]
46 мг/кг (14 инъекций; интервал – 1 сутки)	и/п инфузия	↓числа ДА-нейронов ЧС, ↓содержания дофамина, ↓плотности стриатных ТГ(+)-волокон, олигокинезия, ↑телец Леви	[41]

Примечания: ↓ - снижение, ↑ - увеличение, и/п – интраперитонеально, ТГ - тирозингидроксилаза.

Доза, пути введения и характер поражения у генетически модифицированных животных при МФТП-индуцированном паркинсоническом синдроме

Линия	Описание линии	Дозировка МФТП	Способ введения нейротоксина	Патологический эффект	Ссылки
ΔFlox KO (JAX# 028559)	Конститутивный нокаут гена альфа-синуклеина (Park4); BG: C57Bl/6J	30 мг/кг (5 инъекций; интервал – 1 сутки)	и/п	↓ содержания ДА и его метаболитов, изменение показателей походки	[21, 45]
AbeIKO (JAX# 003692)	Генетический нокаут альфа-синуклеина (Park4); BG: C57Bl/6J	30 мг/кг (5 инъекций; интервал – 1 сутки)	и/п	*проявление резистентности ДА-нейронов ЧС к МФТП; ↓ содержания ДА и его метаболитов, изменение показателей походки	[21, 44]
γ-syn KO (JAX# 008843)	Генетический нокаут гамма-синуклеина; BG: C57Bl/6J	30 мг/кг (5 инъекций; интервал – 1 сутки)	и/п	*проявление резистентности ДА-нейронов ЧС к МФТП	[44]
G2019S-LRRK2 (JAX# 018785)	Трансгенные мыши, в геноме которых экспрессируется мутантная форма LRRK2 человека (Park8); BG: C57Bl/6J	2,5 мг/кг (2 инъекции; интервал – 1 сутки)	подкожно	↓ числа ДА-нейронов ЧС, астроглиоз, тяжелые двигательные нарушения, *терапевтический ответ на введение L-ДОФА	[47]
LRRK2 KO (JAX# 016121)	Генетический нокаут лейцин-богатой повторяющейся киназы 2 (Park8); BG: C57Bl/6J	20 мг/кг (4 инъекции; интервал – 2 часа)	и/п	↓ числа ДА-нейронов ЧС, ↓ содержания ДА и его метаболитов	[48]
A53T (JAX# 004479)	Трансгенные мыши, в геноме которых экспрессируется мутантная форма альфа-синуклеина человека (A53T); BG: B6/C3H	10 мг/кг (5 инъекций; интервал – 1 сутки)	и/п	↓ числа ДА-нейронов ЧС, *выраженные сенсо- и локомоторные нарушения	[49]
A30P [50]	Трансгенные мыши, в геноме которых экспрессируется мутантная форма альфа-синуклеина человека (A30P); BG: C57Bl/6J	30-35 мг/кг (5 инъекций; интервал – 1 сутки)	и/п	↓ числа ДА-нейронов ЧС, ↓ экспрессии DAT, ↓ содержания ДА и его метаболитов, ↓ количества альфа-синуклеина в синапсах, *введение L-ДОФА => ↓ ДА-нейронов ЧС	[51-53]
Pink1 KO (JAX# 017946)	Генетический нокаут PTEN-индуцированной киназы-1 (Park6); BG: C57Bl/6J	25 мг/кг (5 инъекций; интервал – 1 сутки)	и/п	↓ числа ДА-нейронов ЧС, ↓ плотности DAT, ↓ содержания ДА и его метаболитов	[54]
DJ-1 KO (JAX# 023968)	Генетический нокаут дегликазы 1 (Park7); BG: C57Bl/6J	30 мг/кг (4-5 инъекций; интервал – 1 сутки)	и/п	↓ числа ДА-нейронов ЧС, ↓ содержания дофамина, олигокинезия, ↓ плотности стриатных ТГ(+)-волокон	[55, 56]
GBA ^{+/L444P} (MMRRC# 000117-UNC)	Гетерозиготные мыши линии GBA ^{L444P} с делецией гена глюкоцереброзидазы; BG: C57Bl/6J	20 мг/кг (4 подхода; интервал – 2 часа)	и/п	↓ числа ДА-нейронов ЧС, ↓ плотности стриатных ТГ(+)-волокон, ↓ содержания ДА и его метаболитов, *выраженные митохондриальные и моторные дисфункции	[57]
TLR4 KO (NBRI# 000192)	Генетический нокаут Toll-подобного рецептора 4 (PRR-группы); BG: C57Bl/6J	25 мг/кг (10 инъекций; интервал – 4 дня)	подкожно	*проявление резистентности ДА-нейронов ЧС к МФТП, ↓ активации астроцитов и микроглии, ↓ олигокинезии, ↓ образования АФК, ↓ мутаций альфа-синуклеина	[58]
σ1R KO [59]	Генетический нокаут трансмембранного белка сигма-1R; BG: C57Bl/6J	25 мг/кг (10 инъекций; интервал – 3,5 дня)	подкожно	*проявление резистентности ДА-нейронов ЧС к МФТП, ↓ активации астроцитов и микроглии, ↓ олигокинезии, ↓ экспрессии DAT	[60]

Примечания: ↓ – снижение, BG – генетический фон, и/п – интраперитонеально, ТГ – тирозингидроксилаза, JAX# – номер линии в каталоге The Jackson Laboratory, MMRRC# – номер линии в каталоге Mutant Mouse Resource & Research Centers, NBRI# – номер линии в каталоге Nanjing Biomedical Research Institute.

и γ -syn KO) повышалась резистентность DA-ергических нейронов ЧС к токсическому воздействию МФТП [44]. Также было обнаружено изменение некоторых параметров локомоторной функции на высокотехнологичной установке CatWalk XT, а именно достоверное уменьшение интенсивности нажатия всех четырёх конечностей на поверхность пластины (в среднем на 20%), а параметр «расстояние между шагами по осям движения» количественно описал общую для всех альфа-синуклеин дефицитных линий, получавших МФТП, особенность нарушения походки.

Трансгенные 4-месячные мыши G2019S-LRRK2, в геноме которых экспрессируется мутантная форма человеческого гена LRRK22 (Park8), после двух инъекций МФТП подкожно продемонстрировали тяжелые двигательные нарушения, потерю DA-ергических нейронов и астроглиоз в головном мозге, а также терапевтический ответ на L-ДОФА и ингибитор киназы LRRK2-in-1 [47]. Следует отметить, что сверхэкспрессия мутантного гена LRRK2 у мышей увеличивает уязвимость DA-ергических нейронов к дегенерации при воздействии подострых доз МФТП. Эта модель, сочетающая генетическую модификацию и избирательное цитотоксическое действие МФТП, может помочь прояснить роль белка LRRK2 как при спорадической, так и при семейной БП, а также имеет потенциал для тестирования новых лекарственных средств.

Andres-Mateos и соавт (2009) впервые показали, что инактивация гена LRRK2 у мышей не приводит к потере DA-ергических нейронов. Более того, мыши LRRK2 KO жизнеспособны и имеют продолжительность жизни, неотличимую от животных дикого типа. По всей видимости, у мышей ген LRRK2 не является ключевым для развития и поддержания функции DA-ергических нейронов [48]. Проведённое иммуногистохимическое исследование срезов среднего мозга мышей линии LRRK2 KO и животных дикого типа после введения МФТП выявило снижение числа TГ(+)-нейронов в сравнении с контролем, получавшим физраствор. ВЭЖХ-анализ продемонстрировал значительное сокращение уровня DA и его метаболитов (ДОФУК и ГВК) в стриатуме у мышей LRRK2 KO, которым вводили МФТП, относительно животных с немодифицированным геномом. Однако статистически значимых различий в оценке числа TГ(+)-нейронов ЧС и уровней стриатного DA после введения МФТП между контрольными мышами и генетическим нокаутом LRRK2 не обнаружено. Необходимы дальнейшие исследования, способствующие выяснению роли LRRK2 в патогенезе БП.

Установлено, что трансгенные линии мышей A53T и A30P экспрессируют различные мутантные формы человеческого гена альфа-синуклеина во всем мозге, включая ЧС, гиппокамп и неокортекс. У модельных животных A53T и A30P сверхэкспрессия мутантного альфа-синуклеина оказывает токсический эффект на DA-ергические нейроны [49-52]. Выраженная DA-ергическая дегенерация, сопровождаемая истощением

TГ(+)-волокон в дорзальном и вентральном стриатуме, а также снижением содержания DA и его производных у гомозиготных мышей линии A30P после введения МФТП [53], значительно усугублялась в процессе хронического введения L-ДОФА. Подобное терапевтическое вмешательство приводило также к повышению уровней экспрессии фактора апоптоза p53 [51].

В работе Lee и соавт (2017) продемонстрировано, что введение МФТП в дозе 10 мг/кг индуцировало потерю DA-ергических нейронов у гемизиготных трансгенных мышей A53T, но не у контрольных животных дикого типа. Кроме того, гомозиготные трансгенные особи проявляли более высокую чувствительность к введению МФТП. Поведенческие тесты также выявили достоверно значимое проявление сенсо- и локомоторных нарушений у мутантных мышей [49].

PTEN-индуцированная киназа-1 (Pink1, Park6) – последний идентифицированный ген, который в рецессивном гомозиготном состоянии приводит к БП. Экспрессия эндогенной Pink1 предотвращает гибель стриатных нейронов вследствие воздействия патогенных факторов, включая МФТП⁺. Naqе и соавт (2012) изучили, как потеря функциональной Pink1 может повлиять на выживаемость DA-ергических нейронов при МФТП воздействии. Полученные результаты продемонстрировали: (а) животные с дефицитом Pink1 от рождения более восприимчивы к МФТП по сравнению с животными дикого типа, и (б) это, вероятно, не связано с компенсаторными механизмами в онтогенезе, поскольку конвенционный нокаут Pink1, у которого прижизненно производят инактивацию PTEN-индуцированной киназы-1, демонстрирует аналогичные результаты [54].

DJ-1 был впервые идентифицирован группой учёных университета Хоккайдо в качестве онкогена, а позже было установлено его непосредственное участие в формировании семейной формы БП (Park7). Введение МФТП в концентрации 30 мг/кг влияло на DJ-1 дефицитных мышей сильнее, чем на контрольных животных, получавших физраствор, с точки зрения времени удержания на стержне в «Rota-rod» тесте (снижение на 40%), потерю DA-ергических нейронов и содержания DA в стриатуме [55, 56].

Результаты Yun и соавт (2018) показали, что гетерозиготная мутация L444P глюкоцереброзидазы (GBA) сделала nigростриатную DA-ергическую систему более восприимчивой к МФТП. Гетерозиготные мыши GBA+/L444P продемонстрировали худшую Паркинсон-подобную патологию в ответ на МФТП-интоксикацию (значительное снижение числа nigростриатных DA-ергических нейронов, истощение DA, выраженная моторная дисфункция, митохондриальные дефекты и глиальная пролиферация) по сравнению с контрольными животными дикого типа. Модель GBA+/L444P представляет собой ценную систему для изучения молекулярного механизма, который определяет, какую роль играют факторы окружающей среды в патогенезе БП [57].

Toll-подобные рецепторы (TLR) – это семейство паттерн-распознающих рецепторов (PRR), которые определяют консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ, а также высоко экспрессируются на мембране микроглии и активно участвуют в процессе нейровоспаления при повреждении ЦНС. В рамках исследования роли недостаточности TLR4 при МФТП-индуцированном паркинсонизме Shao и соавт (2019) было установлено, что TLR4-дефицитные мыши более устойчивы к токсическому воздействию нейротоксина. У этих животных наблюдали снижение количества патогенного альфа-синуклеина, ослабление моторных нарушений, степени нейровоспаления и окислительного стресса. Дальнейшие исследования все еще необходимы для изучения того, является ли фармакологическая модуляция TLR4 перспективной стратегией для терапии БП [58].

Сигма-1 рецептор ($\sigma 1R$, опиоидный рецептор сигма-1) в основном обнаруживается в мотонейронах, локализованных в стволе головного и спинного мозга, а также в ДА-ергических нейронах и астроцитах. В работе Hong и соавт (2015) было исследовано избирательное цитотоксическое действие МФТП на моделях *in vivo* с генетическим нокаутом $\sigma 1R$ [59]. Установлено, что дефицит $\sigma 1R$ может облегчить МФТП-индуцированный паркинсонический синдром, а именно уменьшить гибель ДА-ергических нейронов, снизить экспрессию DAT в ЧС, нивелировать моторные нарушения, ослабить активацию астроцитов и микроглии [60].

Заключение

Болезнь Паркинсона – наиболее распространенная форма паркинсонического синдрома и этиопатогенетически обозначается, как первичный или идиопатический паркинсонизм, являющийся результатом взаимодействия наследственности и окружающей среды. Многие исследования показали, что агрегация альфа-синуклеина, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и нейровоспаление играют фундаментальную роль в возникновении и прогрессировании патогенеза БП. Нейротоксин МФТП воздействует на митохондрии ДА-ергических нейронов ЧС, ингибируя активность комплекса I цепи переноса электронов, и, таким образом, в дальнейшем инициирует избирательную нейродегенерацию нигральных ДА-ергических нейронов, которая приводит к развитию паркинсонического синдрома. В настоящее время существуют различные протоколы введения нейротоксина МФТП для моделирования нигростриатной дисфункции на лабораторных животных. Создание идеальной экспериментальной модели для воспроизведения фенотипических и патологических особенностей БП человека в настоящее время остается ключевой и трудной задачей. Безусловно, такая модель была бы полезна для полного понимания патогенеза БП, а также для разработок методов ранней диагностики начальных стадий патологии

ДА-ергических нейронов и для выявления потенциальных молекулярных мишеней, на основе которых может быть разработана стратегия создания патогенетической терапии БП и других экстрапирамидных расстройств.

Список литературы

1. Kinemuchi H., Fowler C.J., Tipton K.F. The neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (mptp) and its relevance to parkinson's disease. *Neurochem. Int.* 1987; 11(4): 359-373. DOI: 10.1016 / 0197-0186 (87) 90024-6
2. Волошин М.Я. Экспериментальное воспроизведение катехоламиндефицитных состояний и проблема паркинсонизма. *Нейрофизиология.* 1990; 22(3): 401-414.
3. Langston J.W. The MPTP Story. *J. Parkinsons Dis.* 2017; 7(s1): 1-9. DOI: 10.3233/JPD-179006
4. Атаджанов М.А. Паркинсонизм и 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин. Обзор. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 1991; 4: 117-121.
5. Langston J.W., Ballard P., Tetrud J.W., Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science.* 1983; 219(4587): 9799-80. DOI: 10.1126/science.6823561
6. Ballard P.A., Tetrud J.W., Langston J.W. Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology.* 1985; 35(7): 949-956. DOI: 10.1212/wnl.35.7.949
7. Ziering A., Lee J. Piperidine derivatives; 1,3-dialkyl-4-aryl-4-acyloxy piperidines. *J. Org. Chem.* 1947; 12(6): 911-914. DOI: 10.1021/jo01170a024
8. Langston J.W. MPTP: insights into the etiology of Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 1987; 26 Suppl 1: 2-10. DOI: 10.1159/000116349
9. Biagioni F., Vivacqua G., Lazzeri G., Ferese R., Iannacone S., Onori P. Chronic MPTP in Mice Damage-specific Neuronal Phenotypes within Dorsal Laminae of the Spinal Cord. *Neurotox. Res.* 2021; 39(2): 156-169. DOI: 10.1007/s12640-020-00313-x
10. Vivacqua G., Biagioni F., Busceti C., Ferrucci M., Madonna M., Ryskalin L. Motor Neurons Pathology After Chronic Exposure to MPTP in Mice. *Neurotoxicol. Res.* 2020; 37(2): 298-313. DOI: 10.1007/s12640-019-00121-y
11. Fox S.H., Brotchie J.M. The MPTP-lesioned non-human primate models of Parkinson's disease. Past, present, and future. *Prog. Brain Res.* 2010; 184: 133-157. DOI: 10.1016/S0079-6123 (10) 84007-5
12. Johannessen J.N., Sobotka T.J., Weise V.K., Markey S.P. Prolonged alterations in canine striatal dopamine metabolism following subtoxic doses of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and 4'-amino-MPTP are linked to the persistence of pyridinium metabolites. *J. Neurochem.* 1991; 57(3): 981-990. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb08247.x
13. Aznavour N., Cendres-Bozzi C., Lemoine L., Buda C., Sastre J.P., Mincheva Z., Zimmer L., Lin J.-S. MPTP animal model of Parkinsonism: dopamine cell death or only tyrosine hydroxylase impairment? A study using PET imaging, autoradiography, and immunohistochemistry in the cat. *CNS Neurosci. Ther.* 2012; 18(11): 934-941. DOI: 10.1111/cns.12009
14. Tarasova T.V., Lytkina O.A., Goloborshcheva V.V., Skuratovskaya L.N., Antohin A.I., Ovchinnikov R.K., et al. Genetic inactivation of alpha-synuclein affects embryonic development of dopaminergic neurons of the substantia nigra, but not the ventral tegmental area, in mouse brain. *PeerJ.* 2018; 6: e4779. DOI: 10.7717/peerj.4779
15. Sokolowski A.L., Larsson B.S., Lindquist N.G. Distribution of 1-(3H)-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (3H-MPTP) in the frog: uptake in neuromelanin. *Pharmacol. Toxicol.* 1990; 66(4): 252-258. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1990.tb00743.x
16. Yang W., Hao W., Meng Z., Ding S., Li X., Zhang T. Molecular Regulatory Mechanism and Toxicology of Neurodegenerative Processes in MPTP/Probenecid-Induced Progressive Parkinson's Disease Mice Model Revealed by Transcriptome. *Mol. Neurobiol.* 2021; 58(2): 603-616. DOI: 10.1007/s12035-020-02128-5
17. Sablin S.O., Krueger M.J., Bachurin S.O., Solyakov L.S., Efange S.M., Singer T.P. Oxidation products arising from the action of monoamine oxidase B on 1-methyl-4-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, a nonneurotoxic analogue of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *J. Neurochem.* 1994; 62(5): 2012-2016. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1994.62052012.x

18. Mayer R.A., Kindt M.V., Heikkilä R.E. Prevention of the nigrostriatal toxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine by inhibitors of 3,4-dihydroxyphenylethylamine transport. *J. Neurochem.* 1986; 47(4): 1073-1079. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1986.tb00722.x
19. Przedborski S., Chen Q., Vila M., Giasson B.I., Djaldatti R., Vukosavic S., et al. Oxidative post-translational modifications of alpha-synuclein in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2001; 76(2): 637-640. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00174.x
20. Marti Y., Matthaeus F., Lau T., Schloss P. Methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) differentially affects monoamine release and re-uptake in murine embryonic stem cell-derived dopaminergic and serotonergic neurons. *Mol. Cell. Neurosci.* 2017; 83: 37-45. DOI: 10.1016/j.mcn.2017.06.009
21. Чапров К.Д., Тетерина Е.В., Роман А.Ю., Иванова Т.А., Голоборшчева В.В., Кучеряну В.Г., Морозов С.Г., Лыскова Е.А., Лыткина О.А., Королева И.В., Попова Н.Я., Антохин А.И., Овчинников Р.К., Кухарский М.С. Сравнительный анализ нейротоксического эффекта МФТП у мышей с конститутивным нокаутом гена альфа-синуклеина. *Молекулярная биология.* 2021; 55(1): 152-163. DOI: 10.31857/S0026898421010031
22. Chia S.J., Tan E.K., Chao Y.X. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(7). DOI: 10.3390/ijms21072464
23. Gluck M.R., Krueger M.J., Ramsay R.R., Sablin S.O., Singer T.P., Nicklas W.J. Characterization of the inhibitory mechanism of 1-methyl-4-phenylpyridinium and 4-phenylpyridine analogs in inner membrane preparations. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(5): 3167-3174. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)41844-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)41844-8)
24. Vyas I., Heikkilä R.E., Nicklas W.J. Studies on the neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine: inhibition of NAD-linked substrate oxidation by its metabolite, 1-methyl-4-phenylpyridinium. *J. Neurochem.* 1986; 46(5): 1501-1507. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1986.tb01768.x
25. 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
26. Rossetti Z.L., Sotgiu A., Sharp D.E., Hadjiconstantinou M., Neff N.H. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and free radicals in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 1988; 37(23): 4573-4574. DOI: 10.1016/0006-2952(88)90674-0
27. Schulz J.B., Matthews R.T., Muqit M.M., Browne S.E., Beal M.F. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase by 7-nitroindazole protects against MPTP-induced neurotoxicity in mice. *J. Neurochem.* 1995; 64(2): 936-939. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.64020936.x
28. Przedborski S., Jackson-Lewis V., Yokoyama R., Shibata T., Dawson V.L., Dawson T.M. Role of neuronal nitric oxide in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced dopaminergic neurotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93(10): 4565-4571. DOI: 10.1073/pnas.93.10.4565
29. Cleeter M.W., Cooper J.M., Schapira A.H. Irreversible inhibition of mitochondrial complex I by 1-methyl-4-phenylpyridinium: evidence for free radical involvement. *J. Neurochem.* 1992; 58(2): 786-789. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1992.tb09789.x
30. Hasegawa E., Takeshige K., Oishi T., Murai Y., Minakami S. 1-Methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) induces NADH-dependent superoxide formation and enhances NADH-dependent lipid peroxidation in bovine heart submitochondrial particles. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; 170(3): 1049-1055. DOI: 10.1016/0006-291x(90)90498-c
31. Mustapha M., Mat Taib C.N. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: A promising direction of therapeutic strategies. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2020; 1-12. DOI: 10.17305/bjms.2020.5181
32. Wu W.J., Lu C.W., Wang S.E., Lin C.L., Su L.Y., Wu C.H. MPTP toxicity causes vocal, auditory, orientation and movement defects in the echolocation bat. *Neuroreport.* 2021; 32(2): 125-134. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001574
33. Mizuno Y., Sone N., Suzuki K., Saitoh T. Studies on the toxicity of 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP+) against mitochondria of mouse brain. *J. Neurol. Sci.* 1988; 86(1): 97-110. DOI: 10.1016/0022-510x(88)90010-x
34. Bezdard E., Gross C.E., Fournier M.C., Dovero S., Bloch B., Jaber M. Absence of MPTP-induced neuronal death in mice lacking the dopamine transporter. *Exp. Neurol.* 1999; 155(2): 268-273. DOI: 10.1006/exnr.1998.6995
35. Ugrumov M.V. Development of early diagnosis of Parkinson's disease: Illusion or reality? *CNS Neurosci. Ther.* 2020; 26(10): 997-1009. DOI: <https://doi.org/10.1111/cns.13429>
36. Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N. Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice. *Neuroscience.* 2011; 181: 175-188. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.007
37. Воронина Н.А., Кучеряну В.Г., Капица И.Г., Воронина Т.А. Эффекты производных адамантана на поведенческую активность мышей на разных стадиях экспериментального паркинсонического синдрома. *Патогенез.* 2019; 17(4): 57-62. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.04.57-62
38. Козина Е.А., Колачева А.А., Кудрин В.С., Кучеряну В.Г., Хайндрова В.Г., Угрюмов М.В. Хронические модели доклинической и ранней клинической стадий болезни Паркинсона на мышах. *Нейрохимия.* 2016; 33(3): 222-9. DOI: 10.7868/S1027813316030092
39. Wu K.C., Lu Y.H., Peng Y.H., Tsai T.F., Kao Y.H., Yang H.T., Lin C.-J. Decreased expression of organic cation transporters, Oct1 and Oct2, in brain microvessels and its implication to MPTP-induced dopaminergic toxicity in aged mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015; 35(1): 37-47. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.162
40. Xu Q., Langley M., Kanthasamy A.G., Reddy M.B. Epigallocatechin Gallate Has a Neurorescue Effect in a Mouse Model of Parkinson Disease. *J. Nutr.* 2017; 147(10): 1926-1931. DOI: 10.3945/jn.117.255034
41. Gibrat C., Saint-Pierre M., Bousquet M., Levesque D., Rouillard C., Cicchetti F. Differences between subacute and chronic MPTP mice models: investigation of dopaminergic neuronal degeneration and alpha-synuclein inclusions. *J. Neurochem.* 2009; 109(5): 1469-1482. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06072.x
42. Biju K.C., Evans R.C., Shrestha K., Carlisle D.C.B., Gelfond J., Clark R.A. Methylene Blue Ameliorates Olfactory Dysfunction and Motor Deficits in a Chronic MPTP/Probenecid Mouse Model of Parkinson's Disease. *Neuroscience.* 2018; 380: 111-122. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.04.008
43. Zheng M., Liu C., Fan Y., Yan P., Shi D., Zhang Y. Neuroprotection by Paeoniflorin in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology.* 2017; 116: 412-420. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.009
44. Robertson D.C., Schmidt O., Ninkina N.N., Jones P.A., Sharkey J., Buchman V.L. Developmental loss and resistance to MPTP toxicity of dopaminergic neurones in substantia nigra pars compacta of gamma-synuclein, alpha-synuclein and double alpha/gamma-synuclein null mutant mice. *J. Neurochem.* 2004; 89(5): 1126-1136. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02378.x
45. Goloborsheva V.V., Chaprov K.D., Teterina E.V., Ovchinnikov R., Buchman V.L. Reduced complement of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta of mice with a constitutive "low footprint" genetic knockout of alpha-synuclein. *Mol. Brain.* 2020; 13(1): 75. DOI: 10.1186/s13041-020-00613-5
46. Connor-Robson N., Peters O.M., Millership S., Ninkina N.N., Buchman V.L. Combinational losses of synucleins reveal their differential requirements for compensating age-dependent alterations in motor behavior and dopamine metabolism. *Neurobiol. Aging.* 2016; 46: 107-112. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.06.020
47. Arbez N., He X., Huang Y., Ren M., Liang Y., Nucifora F.C., Wang X., Pei Z., Tessarolo L., Smith W.W., Ross C.A. G2019S-LRRK2 mutation enhances MPTP-linked Parkinsonism in mice. *Hum. Mol. Genet.* 2020; 29(4): 580-590. DOI: 10.1093/hmg/ddz271
48. Andres-Mateos E., Mejias R., Sasaki M., Li X., Lin B.M., Biskup S., Zhang L., Banerjee R., Thomas B., Yang L., Liu G., Beal M.F., Huso D.L., Dawson T.M., Dawson V.L. Unexpected lack of hypersensitivity in LRRK2 knock-out mice to MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine). *J. Neurosci.* 2009; 29(50): 15846-15850. DOI: 10.1093/hmg/ddz271
49. Lee S., Oh S.T., Jeong H.J., Pak S.C., Park H.J., Kim J., Cho H.-S., Jeon S. MPTP-induced vulnerability of dopamine neurons in A53T alpha-synuclein overexpressed mice with the potential involvement of DJ-1 downregulation. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2017; 21(6): 625-632. DOI: 10.4196/kjpp.2017.21.6.625
50. Kahle P.J., Neumann M., Ozmen L., Muller V., Jacobsen H., Schindzielorz A., Okochi M., Leimer U., van Der Putten H., Probst A., Kremmer E., Kretschmar H.A., Haass C. Subcellular localization of wild-type and Parkinson's disease-associated mutant alpha-synuclein in human and transgenic mouse brain. *J. Neurosci.* 2000; 20(17): 6365-6373. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-17-06365.2000

51. Szezo E.M., Gerhardt E., Kermer P., Schulz J.B. A30P alpha-synuclein impairs dopaminergic fiber regeneration and interacts with L-DOPA replacement in MPTP-treated mice. *Neurobiol. Dis.* 2012; 45(1): 591-600. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.09.017
52. Szezo E.M., Outeiro T.F., Kermer P., Schulz J.B. Impairment of the septal cholinergic neurons in MPTP-treated A30P alpha-synuclein mice. *Neurobiol. Aging.* 2013; 34(2): 589-601. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.012
53. Komnig D., Dagli T.C., Habib P., Zeyen T., Schulz J.B., Falkenburger B.H. Fingolimod (FTY720) is not protective in the subacute MPTP mouse model of Parkinson's disease and does not lead to a sustainable increase of brain-derived neurotrophic factor. *J. Neurochem.* 2018; 147(5): 678-691. DOI: 10.1111/jnc.14575
54. Haque M.E., Mount M.P., Safarpour F., Abdel-Messih E., Callaghan S., Mazerolle C., et al. Inactivation of Pink1 gene *in vivo* sensitizes dopamine-producing neurons to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and can be rescued by autosomal recessive Parkinson disease genes, Parkin or DJ-1. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(27): 23162-23170. DOI: 10.1074/jbc.M112.346437
55. Takahashi-Niki K., Inafune A., Michitani N., Hatakeyama Y., Suzuki K., Sasaki M., et al. DJ-1-dependent protective activity of DJ-1-binding compound no. 23 against neuronal cell death in MPTP-treated mouse model of Parkinson's disease. *J. Pharmacol. Sci.* 2015; 127(3): 305-310. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.01.010
56. Aleyasin H., Rousseaux M.W., Marcogliese P.C., Hewitt S.J., Irrcher I., Joselin A.P., Parsanejad M., Kim R.H., Rizzo P., Callaghan S.M., Slack R.S., Mak T.W., Park D.S. DJ-1 protects the nigrostriatal axis from the neurotoxin MPTP by modulation of the AKT pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107(7): 3186-3191. DOI: 10.1073/pnas.0914876107
57. Yun S.P., Kim D., Kim S., Kim S., Karuppagounder S.S., Kwon S.H., Lee S., Kam T.-I., Lee S., Ham S., Park J.H., Dawson V.L., Dawson T.M., Lee Y., Ko H.S. alpha-Synuclein accumulation and GBA deficiency due to L444P GBA mutation contributes to MPTP-induced parkinsonism. *Mol. Neurodegener.* 2018; 13(1): 1. DOI: 10.1186/s13024-017-0233-5
58. Shao Q.H., Chen Y., Li F.F., Wang S., Zhang X.L., Yuan Y.H., Chen N.-H. TLR4 deficiency has a protective effect in the MPTP/probenecid mouse model of Parkinson's disease. *Acta Pharmacol. Sin.* 2019; 40(12): 1503-1512. DOI: 10.1038/s41401-019-0280-2
59. Sabino V., Cottone P., Parylak S.L., Steardo L., Zorrilla E.P. Sigma-1 receptor knockout mice display a depressive-like phenotype. *Behav. Brain Res.* 2009; 198(2): 472-476. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.11.036
60. Hong J., Sha S., Zhou L., Wang C., Yin J., Chen L. Sigma-1 receptor deficiency reduces MPTP-induced parkinsonism and death of dopaminergic neurons. *Cell Death Dis.* 2015; 6: e1832. DOI: 10.1038/cddis.2015.194
9. Biagioni F., Vivacqua G., Lazzeri G., Ferese R., Iannacone S., Onori P. Chronic MPTP in Mice Damage-specific Neuronal Phenotypes within Dorsal Laminae of the Spinal Cord. *Neurotox. Res.* 2021; 39(2): 156-169. DOI: 10.1007/s12640-020-00313-x
10. Vivacqua G., Biagioni F., Busceti C., Ferrucci M., Madonna M., Ryskalin L. Motor Neurons Pathology After Chronic Exposure to MPTP in Mice. *Neurotox. Res.* 2020; 37(2): 298-313. DOI: 10.1007/s12640-019-00121-y
11. Fox S.H., Brotchie J.M. The MPTP-lesioned non-human primate models of Parkinson's disease. Past, present, and future. *Prog. Brain Res.* 2010; 184: 133-157. DOI: 10.1016/S0079-6123(10)84007-5
12. Johannessen J.N., Sobotka T.J., Weise V.K., Markey S.P. Prolonged alterations in canine striatal dopamine metabolism following subtoxic doses of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and 4'-amino-MPTP are linked to the persistence of pyridinium metabolites. *J. Neurochem.* 1991; 57(3): 981-990. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb08247.x
13. Aznavour N., Cendres-Bozzi C., Lemoine L., Buda C., Sastre J.P., Mincheva Z., Zimmer L., Lin J.-S. MPTP animal model of Parkinsonism: dopamine cell death or only tyrosine hydroxylase impairment? A study using PET imaging, autoradiography, and immunohistochemistry in the cat. *CNS Neurosci. Ther.* 2012; 18(11): 934-941. DOI: 10.1111/cns.12009
14. Tarasova T.V., Lytkina O.A., Goloborshecheva V.V., Skuratovskaya L.N., Antohin A.I., Ovchinnikov R.K., et al. Genetic inactivation of alpha-synuclein affects embryonic development of dopaminergic neurons of the substantia nigra, but not the ventral tegmental area, in mouse brain. *PeerJ.* 2018; 6: e4779. DOI: 10.7717/peerj.4779
15. Sokolowski A.L., Larsson B.S., Lindquist N.G. Distribution of 1-(3H)-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (3H-MPTP) in the frog: uptake in neuromelanin. *Pharmacol. Toxicol.* 1990; 66(4): 252-258. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1990.tb00743.x
16. Yang W., Hao W., Meng Z., Ding S., Li X., Zhang T. Molecular Regulatory Mechanism and Toxicology of Neurodegenerative Processes in MPTP/Probenecid-Induced Progressive Parkinson's Disease Mice Model Revealed by Transcriptome. *Mol. Neurobiol.* 2021; 58(2): 603-616. DOI: 10.1007/s12035-020-02128-5
17. Sablin S.O., Krueger M.J., Bachurin S.O., Solyakov L.S., Efange S.M., Singer T.P. Oxidation products arising from the action of monoamine oxidase B on 1-methyl-4-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, a nonneurotoxic analogue of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *J. Neurochem.* 1994; 62(5): 2012-2016. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1994.62052012.x
18. Mayer R.A., Kindt M.V., Heikkilä R.E. Prevention of the nigrostriatal toxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine by inhibitors of 3,4-dihydroxyphenylethylamine transport. *J. Neurochem.* 1986; 47(4): 1073-1079. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1986.tb00722.x
19. Przedborski S., Chen Q., Vila M., Giasson B.I., Djaldatti R., Vukosavic S., et al. Oxidative post-translational modifications of alpha-synuclein in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2001; 76(2): 637-640. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00174.x
20. Marti Y., Matthaeus F., Lau T., Schloss P. Methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) differentially affects monoamine release and re-uptake in murine embryonic stem cell-derived dopaminergic and serotonergic neurons. *Mol. Cell. Neurosci.* 2017; 83: 37-45. DOI: 10.1016/j.mcn.2017.06.009
21. Chaprov K.D., Teterina E.V., Roman A.Yu., Ivanova T.A., Goloborshecheva V.V., Kucheryanu V.G., Morozov S.G., Lysikova E.A., Lytkina O.A., Koroleva I.V., Popova N.Ya., Antohin A.I., Ovchinnikov R.K., Kukharsky M.S. [Comparative Analysis of MPTP Neurotoxicity in Mice with a Constitutive Knockout of the alpha-Synuclein Gene]. *Molekulyarnaya biologiya [Molecular Biology]*. 2021; 55(1): 152-163. DOI: 10.31857/S0026898421010031 (in Russian)
22. Chia S.J., Tan E.K., Chao Y.X. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(7). DOI: 10.3390/ijms21072464
23. Gluck M.R., Krueger M.J., Ramsay R.R., Sablin S.O., Singer T.P., Nicklas W.J. Characterization of the inhibitory mechanism of 1-methyl-4-phenylpyridinium and 4-phenylpyridine analogs in inner membrane preparations. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(5): 3167-3174. DOI: https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)41844-8
24. Vyas I., Heikkilä R.E., Nicklas W.J. Studies on the neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine: inhibition of NAD-linked substrate oxidation by its metabolite, 1-methyl-4-phenylpyr-

References

1. Kinemuchi H., Fowler C.J., Tipton K.F. The neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (mptp) and its relevance to parkinson's disease. *Neurochem. Int.* 1987; 11(4): 359-373. DOI: 10.1016 / 0197-0186 (87) 90024-6
2. Voloshin M. Ya. [Experimental reproduction of catecholamine deficient states and the problem of parkinsonism]. *Neirofiziologia [Neurophysiology]*. 1990; 22(3): 401-414. (in Russian)
3. Langston J.W. The MPTP Story. *J. Parkinsons Dis.* 2017; 7(s1): S1-S9. DOI: 10.3233/JPD-179006
4. Atadjanov M.A. [Parkinsonism and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Overview]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 1991; 4: 117-121. (in Russian)
5. Langston J.W., Ballard P., Tetrud J.W., Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science.* 1983; 219(4587): 9799-80. DOI: 10.1126/science.6823561
6. Ballard P.A., Tetrud J.W., Langston J.W. Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology.* 1985; 35(7): 949-956. DOI: 10.1212/wnl.35.7.949
7. Ziering A., Lee J. Piperidine derivatives; 1,3-dialkyl-4-aryl-4-acyloxypiperidines. *J. Org. Chem.* 1947; 12(6): 911-914. DOI: 10.1021/jo01170a024
8. Langston J.W. MPTP: insights into the etiology of Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 1987; 26 Suppl 1: 2-10. DOI: 10.1159/000116349

- idinium. *J. Neurochem.* 1986; 46(5): 1501-1507. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1986.tb01768.x
25. 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
 26. Rossetti Z.L., Sotgiu A., Sharp D.E., Hadjiconstantinou M., Neff N.H. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and free radicals in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 1988; 37(23): 4573-4574. DOI: 10.1016/0006-2952(88)90674-0
 27. Schulz J.B., Matthews R.T., Muqit M.M., Browne S.E., Beal M.F. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase by 7-nitroindazole protects against MPTP-induced neurotoxicity in mice. *J. Neurochem.* 1995; 64(2): 936-939. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.64020936.x
 28. Przedborski S., Jackson-Lewis V., Yokoyama R., Shibata T., Dawson V.L., Dawson T.M. Role of neuronal nitric oxide in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced dopaminergic neurotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93(10): 4565-4571. DOI: 10.1073/pnas.93.10.4565
 29. Cleeter M.W., Cooper J.M., Schapira A.H. Irreversible inhibition of mitochondrial complex I by 1-methyl-4-phenylpyridinium: evidence for free radical involvement. *J. Neurochem.* 1992; 58(2): 786-789. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1992.tb09789.x
 30. Hasegawa E., Takeshige K., Oishi T., Murai Y., Minakami S. 1-Methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) induces NADH-dependent superoxide formation and enhances NADH-dependent lipid peroxidation in bovine heart submitochondrial particles. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; 170(3): 1049-1055. DOI: 10.1016/0006-291x(90)90498-c
 31. Mustapha M., Mat Taib C.N. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: A promising direction of therapeutic strategies. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2020; 1-12. DOI: 10.17305/bjbm.2020.5181
 32. Wu W.J., Lu C.W., Wang S.E., Lin C.L., Su L.Y., Wu C.H.. MPTP toxicity causes vocal, auditory, orientation and movement defects in the echolocation bat. *Neuroreport.* 2021; 32(2): 125-134. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001574
 33. Mizuno Y., Sone N., Suzuki K., Saitoh T. Studies on the toxicity of 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP+) against mitochondria of mouse brain. *J. Neurol. Sci.* 1988; 86(1): 97-110. DOI: 10.1016/0022-510x(88)90010-x
 34. Bezdard E., Gross C.E., Fournier M.C., Dovero S., Bloch B., Jaber M. Absence of MPTP-induced neuronal death in mice lacking the dopamine transporter. *Exp. Neurol.* 1999; 155(2): 268-273. DOI: 10.1006/exnr.1998.6995
 35. Ugrumov M.V. Development of early diagnosis of Parkinson's disease: Illusion or reality? *CNS Neurosci. Ther.* 2020; 26(10): 997-1009. DOI: https://doi.org/10.1111/cns.13429
 36. Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N. Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice. *Neuroscience.* 2011; 181: 175-188. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.007
 37. Voronina N.A., Kucheryanu V.G., Kapitsa I.G., Voronina T.A. [Effects of adamantane derivatives on the behavioral activity of mice at different stages of experimental parkinsonian syndrome]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(4): 57-62. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.04.57-62 (in Russian)
 38. Kozina E.A., Kolacheva A.A., Kudrin V.S., Kucheryanu V.G., Khaindrava V.G., Ugrumov M.V. [Chronic models of preclinical and early clinical stages of Parkinson's disease in mice]. *Neirokhiimia [Neurochemistry]*. 2016; 33(3): 222-229. DOI: 10.7868/S1027813316030092 (in Russian)
 39. Wu K.C., Lu Y.H., Peng Y.H., Tsai T.F., Kao Y.H., Yang H.T., Lin C.-J. Decreased expression of organic cation transporters, Oct1 and Oct2, in brain microvessels and its implication to MPTP-induced dopaminergic toxicity in aged mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015; 35(1): 37-47. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.162
 40. Xu Q., Langley M., Kanthasamy A.G., Reddy M.B. Epigallocatechin Gallate Has a Neurorescue Effect in a Mouse Model of Parkinson Disease. *J. Nutr.* 2017; 147(10): 1926-1931. DOI: 10.3945/jn.117.255034
 41. Gibrat C., Saint-Pierre M., Bousquet M., Levesque D., Rouillard C., Cicchetti F. Differences between subacute and chronic MPTP mice models: investigation of dopaminergic neuronal degeneration and alpha-synuclein inclusions. *J. Neurochem.* 2009; 109(5): 1469-1482. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06072.x
 42. Biju K.C., Evans R.C., Shrestha K., Carlisle D.C.B., Gelfond J., Clark R.A. Methylene Blue Ameliorates Olfactory Dysfunction and Motor Deficits in a Chronic MPTP/Probenecid Mouse Model of Parkinson's Disease. *Neuroscience.* 2018; 380: 111-122. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.04.008
 43. Zheng M., Liu C., Fan Y., Yan P., Shi D., Zhang Y. Neuroprotection by Paeoniflorin in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology.* 2017; 116: 412-420. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.009
 44. Robertson D.C., Schmidt O., Ninkina N.N., Jones P.A., Sharkey J., Buchman V.L. Developmental loss and resistance to MPTP toxicity of dopaminergic neurons in substantia nigra pars compacta of gamma-synuclein, alpha-synuclein and double alpha/gamma-synuclein null mutant mice. *J. Neurochem.* 2004; 89(5): 1126-1136. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02378.x
 45. Goloborscheva V.V., Chaprov K.D., Teterina E.V., Ovchinnikov R., Buchman V.L. Reduced complement of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta of mice with a constitutive "low footprint" genetic knockout of alpha-synuclein. *Mol. Brain.* 2020; 13(1): 75. DOI: 10.1186/s13041-020-00613-5
 46. Connor-Robson N., Peters O.M., Millership S., Ninkina N.N., Buchman V.L. Combinational losses of synucleins reveal their differential requirements for compensating age-dependent alterations in motor behavior and dopamine metabolism. *Neurobiol. Aging.* 2016; 46: 107-112. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.06.020
 47. Arbez N., He X., Huang Y., Ren M., Liang Y., Nucifora F.C., Wang X., Pei Z., Tessarolo L., Smith W.W., Ross C.A. G2019S-LRRK2 mutation enhances MPTP-linked Parkinsonism in mice. *Hum. Mol. Genet.* 2020; 29(4): 580-590. DOI: 10.1093/hmg/ddz271
 48. Andres-Mateos E., Mejias R., Sasaki M., Li X., Lin B.M., Biskup S., Zhang L., Banerjee R., Thomas B., Yang L., Liu G., Beal M.F., Huso D.L., Dawson T.M., Dawson V.L. Unexpected lack of hypersensitivity in LRRK2 knock-out mice to MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine). *J. Neurosci.* 2009; 29(50): 15846-15850. DOI: 10.1093/hmg/ddz271
 49. Lee S., Oh S.T., Jeong H.J., Pak S.C., Park H.J., Kim J., Cho H.-S., Jeon S. MPTP-induced vulnerability of dopamine neurons in A53T alpha-synuclein overexpressed mice with the potential involvement of DJ-1 downregulation. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2017; 21(6): 625-632. DOI: 10.4196/kjpp.2017.21.6.625
 50. Kahle P.J., Neumann M., Ozmen L., Muller V., Jacobsen H., Schindzielorz A., Okochi M., Leimer U., van Der Putten H., Probst A., Kremmer E., Kretschmar H.A., Haass C. Subcellular localization of wild-type and Parkinson's disease-associated mutant alpha-synuclein in human and transgenic mouse brain. *J. Neurosci.* 2000; 20(17): 6365-6373. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-17-06365.2000
 51. Szego E.M., Gerhardt E., Kermer P., Schulz J.B. A30P alpha-synuclein impairs dopaminergic fiber regeneration and interacts with L-DOPA replacement in MPTP-treated mice. *Neurobiol. Dis.* 2012; 45(1): 591-600. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.09.017
 52. Szego E.M., Outeiro T.F., Kermer P., Schulz J.B. Impairment of the septal cholinergic neurons in MPTP-treated A30P alpha-synuclein mice. *Neurobiol. Aging.* 2013; 34(2): 589-601. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.012
 53. Komnig D., Dagli T.C., Habib P., Zeyen T., Schulz J.B., Falkenburger B.H. Fingolimod (FTY720) is not protective in the subacute MPTP mouse model of Parkinson's disease and does not lead to a sustainable increase of brain-derived neurotrophic factor. *J. Neurochem.* 2018; 147(5): 678-691. DOI: 10.1111/jnc.14575
 54. Haque M.E., Mount M.P., Safarpour F., Abdel-Messih E., Callaghan S., Mazerolle C., et al. Inactivation of Pink1 gene *in vivo* sensitizes dopamine-producing neurons to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and can be rescued by autosomal recessive Parkinson disease genes, Parkin or DJ-1. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(27): 23162-23170. DOI: 10.1074/jbc.M112.346437
 55. Takahashi-Niki K., Inafune A., Michitani N., Hatakeyama Y., Suzuki K., Sasaki M., et al. DJ-1-dependent protective activity of DJ-1-binding compound no. 23 against neuronal cell death in MPTP-treated mouse model of Parkinson's disease. *J. Pharmacol. Sci.* 2015; 127(3): 305-310. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.01.010
 56. Aleyasin H., Rousseaux M.W., Marcogliese P.C., Hewitt S.J., Irrcher I., Joselin A.P., Parsanejad M., Kim R.H., Rizzo P., Callaghan S.M., Slack R.S., Mak T.W., Park D.S. DJ-1 protects the nigrostriatal axis from the neurotoxin MPTP by modulation of the AKT pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107(7): 3186-3191. DOI: 10.1073/pnas.0914876107
 57. Yun S.P., Kim D., Kim S., Kim S., Karuppagounder S.S., Kwon S.H., Lee S., Kam T.-I., Lee S., Ham S., Park J.H., Dawson V.L.,

- Dawson T.M., Lee Y., Ko H.S. alpha-Synuclein accumulation and GBA deficiency due to L444P GBA mutation contributes to MPTP-induced parkinsonism. *Mol. Neurodegener.* 2018; 13(1): 1. DOI: 10.1186/s13024-017-0233-5
58. Shao Q.H., Chen Y., Li F.F., Wang S., Zhang X.L., Yuan Y.H., Chen N.-H. TLR4 deficiency has a protective effect in the MPTP/probenecid mouse model of Parkinson's disease. *Acta Pharmacol. Sin.* 2019; 40(12): 1503-1512. DOI: 10.1038/s41401-019-0280-2
59. Sabino V., Cottone P., Parylak S.L., Steardo L., Zorrilla E.P. Sigma-1 receptor knockout mice display a depressive-like phenotype. *Behav. Brain Res.* 2009; 198(2): 472-476. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.11.036
60. Hong J., Sha S., Zhou L., Wang C., Yin J., Chen L. Sigma-1 receptor deficiency reduces MPTP-induced parkinsonism and death of dopaminergic neurons. *Cell Death Dis.* 2015; 6: e1832. DOI: 10.1038/cddis.2015.194

Сведения об авторах:

Голоборщеза 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>

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>

Овчинников Руслан Константинович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории генетического моделирования нейродегенеративных процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологически активных веществ» Российской академии наук, доцент кафедры биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кучеряну Валерия 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>

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>