

DOI: 10.26693/jmbs06.03.078

УДК 616.8-00:616.858

Ярошенко Д. С.

ТОКСИЧНІ МОДЕЛІ ПАРКІНСОНІЗМУ: ІСТОРІЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Дніпровський державний медичний університет, Україна

В даній оглядовій статті представлено інформацію про історію досліджень дисфункцій екстрапірамідної системи, сучасні уявлення про етіологію та діагностику хвороби Паркінсона, як найпоширенішого захворювання з групи екстрапірамідних розладів. На теперішній час не розроблено концепції ефективної терапії для хворих з дисфункцією екстрапірамідної системи, однак доведено, що ймовірність розвитку хвороби значною мірою залежить від генетичної схильності та рівня забруднення навколишнього середовища. На ранніх стадіях захворювання проходить повільно і безсимптомно, однак поступово більше половини хворих на хворобу Паркінсона вмирають, а інші потребують стороннього догляду. За прогнозами фахівців, найближчим часом хвороба Паркінсона стане проблемою значної частини людей, адже вже сьогодні нею хворіє все більше людей працездатного віку. За таких умов великого значення набуває достовірність та рання діагностика хвороби, що гарантує своєчасне та максимально ефективне лікування.

Методами сучасної терапії не вдається зупинити прогресуючу загибель дофамінергічних нейронів чорної субстанції, однак традиційне лікування дозволяє досягти симптоматичного полегшення. На теперішній час відомо, що ймовірність розвитку хвороби Паркінсона залежить від генетичної схильності та рівня техногенного навантаження на довкілля. Дослідники вважають, що патологічний розвиток хвороби Паркінсона в головному мозку починається в нижніх структурах стовбура мозку з залученням каудально-ростральних ядер, а також залученням кортико-базальних гангліїв – мозочкових шляхів. Патологічний процес впливає на висхідні шляхи та поступово переходить на середній мозок, безпосередньо на чорну субстанцію, поширюється звідти та послаблює мезокортекс і неокортекс. Пошкодження в стовбурі мозку призводять до дезорганізації кортико-базальних гангліїв та мозочкових шляхів з наступним утворенням альтернативних шляхів для компенсації початкових порушень на ранніх стадіях хвороби. При хворобі Паркінсона утворюються внутрішньоклітинні тільця Леві і нейрити, сформовані білком альфа-синуклеїном, які виявляються в аутопсійному матеріалі у більшості хворих.

Незадовільні результати діагностичної оцінки та методів лікування хвороби Паркінсона, як правило, пов'язано з недостатнім розумінням патогенезу хвороби Паркінсона. Вивчення біологічних основ і патогенезу хвороби Паркінсона є важливим завданням цілого комплексу наукових досліджень дисфункцій екстрапірамідної системи.

В роботі також розглянуто питання створення токсичних моделей хвороби Паркінсона *in vivo* та *in vitro*, які допомагають відтворити патогенез хвороби для ранньої діагностики та розробки нових способів лікування нейродегенеративних захворювань. В токсичних моделях паркінсонізму активно досліджуються не тільки дефіцит моторних функцій таких як: брадикінезія, тремор, порушення постави, а також вивчаються немоторні симптоми – порушення сну, нейропсихіатричні та когнітивні аномалії.

Ключові слова: екстрапірамідна система, моделі паркінсонізму, хвороба Паркінсона, тремор, тільця Леві.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в межах НДР кафедри фізіології ДДМУ «Механізми компенсаторно-адаптивних реакцій центральної і периферичної нервової системи за нормальних та змінених умов», № держ. реєстрації 0119U00957.

Вступ. Проблема дисфункції екстрапірамідної системи та її лікування цікавить вчених-медиків та практикуючих лікарів протягом тривалого часу. Томас Сиденгам у 1686 р. вперше детально описав клініку ураження екстрапірамідної системи, давши їй назву хорея Сиденгама [1]. Пізніше у 1817 р. Джеймс Паркінсон коротко та лаконічно описав клініку нейродегенеративних захворювань, як мимовільний тремтливий рух, зі зменшеною м'язовою силою, в ділянках, що не задіяні в рухових діях зі схильністю нахилити тулуб вперед і переходити від ходьби до бігу [2]. Джордж Хантінгтон у 1872 р. виявив і описав спадковий характер хореєформних гіперкінезів у родинах американців. Його дослідження спадкового характеру даного захворювання було підтверджено вченими різних країн, а подальші відкриття вчених генетиків розширили поняття про патогенез захворювань екстрапірамідної системи [3].

У 1885 р. Жан-Мартен Шарко розширив опис клінічної картини хвороби Паркінсона (ХП) та додав уточнення про симптоматику хвороби. Нові дані про ХП отримали широке розповсюдження серед медиків. Хвороба Паркінсона була відокремлена від інших дисфункцій, а пізніше симптоматика, що характеризується тремором отримала загальну назву синдром паркінсонізму, лікування якого проводили антихолінергічними препаратами [4]. Перше хірургічне лікування екстрапірамідних захворювань було здійснено на базі Військово-медичної академії у Санкт-Петербурзі науковцями кафедри нервових хвороб під керівництвом Бехтерева В. М. у 1897 р. [5].

У 1920-х роках були опубліковані роботи Мінора Л., в яких описано сімейний есенціальний тремор. В подальших дослідженнях Мінора Л. відкрив триаду симптомів, які описують характер сімейного есенціального тремору: тремор, довголіття та велика кількість нащадків [6]. Давиденков С. тривалий час вивчав питання нервово-м'язових порушень та заснував наукову школу нейрогенетики дегенеративних захворювань. Він першим описав лопатково-перонеальну аміотрофію і спадкову міоклонічну дистонію [7]. Коновалов М. в 40-х роках при дослідженні прогресуючих дегенеративних захворювань відкрив взаємозв'язок між дисфункцією печінки та патологією нервової системи, він вперше описав гепатоцеребральну дистрофію, відому як Хвороба Вільсона-Коновалова [8].

Мета роботи – провести аналіз джерел сучасної літератури вітчизняних і зарубіжних дослідників з історії досліджень дисфункцій екстрапірамідної системи, висвітлити сучасні уявлення про етіологію та діагностику ХП. З'ясувати перспективи застосування токсичних моделей для відтворення хвороби Паркінсона.

Основна частина. В опрацьованих наукових роботах особлива увага приділяється дослідженням етіології, діагностиці та розробці нових способів лікування нейродегенеративних захворювань. Синдромокомплекс, який включає ригідність різного ступеню, та такі симптоми як: брадикінезія, тремор, порушення постави, значні обмеження в ході отримало загальну назву – паркінсонізм. Паркінсонізм характерний при нейродегенеративних захворюваннях, травмах головного мозку, специфічних реакціях на ліки, порушеннях метаболізму та впливу токсичних речовин. Однак, найчастіше синдром паркінсонізму відносять до хвороби Паркінсона [2].

Темпи прогресування ХП залежать від багатьох факторів: віку пацієнта до моменту початку захворювання, клінічної форми, своєчасності і адекватності фармакотерапії та наявності супутніх захворювань. При паркінсонізмі прогноуються наступні варіанти темпу прогресування хвороби:

1) швидкий темп, при якому зміна стану відбувається протягом 2 або менше років; 2) помірний темп, при якому зміна стану відбувається протягом 3–5 років; 3) повільний темп із зміною стадій протягом більш ніж 5 років [9].

Діагностують паркінсонізм за клінічною картиною, однак традиційними діагностичними методами важко остаточно підтвердити ХП [10]. Експериментально доведено, що патологічний розвиток ХП в головному мозку починається в нижніх структурах стовбура мозку з залученням каудально-ростральних ядер. Патологічний процес поступово переходить на середній мозок, безпосередньо на чорну субстанцію, поширюється звідти та послабляє мезокортекс і неокортекс [11]. Пошкодження в стовбурі мозку призводять до дезорганізації кортико-базальних гангліїв та мозочкових шляхів з наступним утворенням альтернативних шляхів для компенсації початкових порушень на ранніх стадіях хвороби [12].

Функціонування мозочка в кінцевому підсумку стає дезадаптивним і індукує клінічні рухові симптоми у пацієнтів з ХП [13, 14]. Посмертні та *in vivo* дослідження також вказують на пошкодження норадренергічних та дофамінергічних нейронів в чорній субстанції з формуванням моторного дефіциту [15–17].

Проте, через компенсаторні механізми базальних гангліїв, таламічного ядра і мозочка клінічні симптоми моторного дефіциту не проявляються до тих пір, поки не порушується 50–70% дофамінергічних нейронів в значній частині чорної субстанції і рівень дофаміну в стріатумі не знижується приблизно на 80% [18, 19]. Припускається, що в формуванні дегенеративних процесів беруть участь дофамінергічна та недопамінергічна системи [20]. Нейрозапальні процеси також залучаються до немоторних симптомів ХП, оскільки підвищення рівня маркерів запалення в спинномозковій рідині пов'язано з наступною симптоматикою: депресія, тривога, втома та порушення когнітивних функцій у пацієнтів [21]. Більшість випадків ХП є спорадичними, відкриття генів пов'язаних зі спадковими формами захворювання, що кодують альфа-синуклеїн, DJ-1, PINK-1, LRRK2 допомагають розкрити сутність молекулярного механізму патогенезу захворювання [22–25].

За допомогою методів функціональної нейровізуалізації (позитивно-емісійної томографії) було виявлено, що початок моторних симптомів за ХП спостерігається за умови зниження рівня дофаміну в стріатумі на 60–80% [26]. Для ранньої діагностики хвороби Паркінсона перспективним є пошук біомаркерів [27, 28]. Однак, етіологія хвороби досліджена недостатньо, відповідно моделі на тваринах допомагають розкрити механізми

симптоматики ХП та розробити нові терапевтичні стратегії лікування хвороби [23]. Створення легковідтворюваних і доступних для широкого кола дослідників моделей синдрому паркінсонізму допомагають найбільш точно відтворити етіологію і патогенез ХП, що є одним з основних завдань неврології на сучасному етапі розвитку науки з огляду на неухильне зростання частоти захворювання [29].

Найбільш відомі моделі для відтворення паркінсонізму: МФТП, паракватова, ротенонова, 6-гідроксидопамінова (6-OHDA) та інші. Вперше для дослідження патогенезу та визначення способів лікування хвороби Паркінсона була використана резерпінова модель. Ця модель дала потужний поштовх пошуку методів лікування хвороби медикаментозними засобами. На основі резерпінової моделі паркінсонізму були розроблені методи лікування хвороби з застосуванням леводопи, бромкриптину тощо, але з подальшим розвитком токсиніндукованих та генетичних моделей від резерпінової моделі паркінсонізму відмовилися. Основною причиною стала недостатньо точна відтворюваність нейродегенеративного процесу при ХП [30, 31].

У 1982 році було синтезовано потужний дофаміновий нейротоксин – 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП), після його застосування розвивалися незворотні і важкі симптоми ХП [32]. Високо ліпофільна речовина – МФТП легко перетинає гематоенцефалічний бар'єр за внутрішньовенного введення і перетворюється ферментом моноаміноксидазою в активний токсичний метаболіт 1-метил-4-феніл-2,3-дигідропіридій іон – MPP+. Метаболіт MPP+ вибірково всмоктується в дофамінові нейрони транспортером DA (DAT) і незворотньо інгібує комплекс I мітохондріального дихального ланцюга.

Слід відзначити, що сприйнятливість до МФТП залежить від активності MAO-B. Миші, зазвичай, не стійкі до впливу токсину, натомість щури стійкі до препарату МФТП, в цей же час люди піддаються інтоксикації при досить низьких дозах токсину [20, 33]. На теперішній час МФТП найчастіше використовують для моделювання паркінсонічних симптомів [15–18, 34].

Викликає певний інтерес модель ХП на основі токсину – паракват, який використовували в сільському господарстві, як гербіцид. Дослідження паркінсонізму з використанням паракватової моделі показали, що токсин викликає набряк мозку, субарахноїдальний крововилив, викликає селективну дисфункцію в дофамінергічних нейронах чорної субстанції та пошкоджує норадренергічні нейрони в блакитній плямі, що згодом знижує концентрацію дофаміну в головному мозку [35–38].

Наступна модель паркінсонізму заснована на використанні ротенону. Токсин порушує функцію мітохондрій аналогічно з MPP+, ця речовина помірно токсична для людини і дуже нестабільна, з коротким періодом напіврозпаду в навколишньому середовищі. У гризунів, особливо у щурів, систематична інфузія ротенону індукує прогресуючу нейродегенерацію дофамінових нейронів, асоційовану з внутрішньоклітинними мультиформними α -синуклеїновими імунореактивними агрегатами (IP) та протеасомні порушення [39]. Ротенонова модель паркінсонізму відтворює у тварин поведінкові особливості, подібні до ХП. Недоліком ротенонової моделі ХП є нестабільне відтворювання симптоматики та відносно висока смертність тварин від гострої інтоксикації, не пов'язаної з ураженням центральної нервової системи.

Великий науковий і практичний інтерес викликали дані про те, що серед різних факторів, які здатні спровокувати ХП є запалення в мозку. Так, ліпополісахарид (ЛПС), що виробляється грамнегативними бактеріями, є сильним індуктором запалення. Ін'єкція ЛПС в чорну субстанцію або стріатум нерідко викликає запалення в мозку і індукує нейродегенерацію дофамінових (ДА) нейронів. Така властивість ЛПС дозволяє використовувати його в якості інструменту для створення моделі паркінсонізму. Ліпополісахаридна модель відтворює клінічну симптоматику, аналогічну ХП, індукує брадикінезію і втрату дофамінергічних нейронів в чорній субстанції [40–42].

Практичне застосування в створенні моделей ХП має штучний аналог дофаміну – 6-Гідроксидопамін (6-OHDA), який спочатку використовувався в сільському господарстві для знищення бур'янів, однак виявився шкідливим для людини та навколишнього середовища. В теперішній час токсин обмежено застосовують тільки в наукових дослідженнях для створення моделі ХП. Препарат 6-OHDA знижує концентрацію норадреналіну в мозку, селективно руйнує симпатичні адренергічні нервові закінчення та викликає симптоматику паркінсонізму [43–46].

Заключення та перспективи подальших досліджень. Відповідно до проведеного аналізу літературних джерел встановлено, що недостатнє розуміння етіології захворювання є основною перешкодою розвитку сучасних методів лікування. На теперішній час причини загибелі дофамінергічних нейронів при ХП не відомі, однак доведено, що поєднання генетичної схильності та факторів навколишнього середовища підвищують ймовірність розвитку хвороби. Діагностують паркінсонізм за клінічною картиною, однак традиційні діагностичні методи не підтверджують ХП на ранніх етапах розвитку хвороби. Використання на тваринах

різних моделей ХП допомагає відтворити синдром паркінсонізму *in vivo* і *in vitro*, що сприяє найбільш точному відтворенню етіології і патогенезу ХП. Моделі ХП підходять для вивчення різних симптомомокомплексів паркінсонізму, які визнаються

релевантними при хворобі Паркінсона. Таким чином, фундаментальні комплексні дослідження механізмів дисфункції екстрапірамідної системи є важливим і соціально значущим завданням неврологічної науки.

References

1. Van der Merwe PL, Kalis NN. Sydenham's chorea-analysis of 27 patients and a review of the literature. *S Afr Med J*. 1997 Jun; 87(Suppl 3): 157-60.
2. Keener AM, Bordelon YM. Parkinsonism. *Semin Neurol*. 2016 Aug; 36(4): 330-4. PMID: 27643900. doi: 10.1055/s-0036-1585097
3. Kalyan B. Bhattacharyya. The story of George Huntington and his disease. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016 Jan-Mar; 19(1): 25-28. PMID: 27011624. PMCID: PMC4782548. doi: 10.4103/0972-2327.175425
4. Ma YL, Li ZP. Jean-Martin Charcot, discovery and nomenclature of amyotrophic lateral sclerosis. *Zhonghua Yi Shi Za Zhi*. 2019 Jun 28; 49(1): 14-18. doi: 10.3760/cma.j.issn.0255-7053.2019.01.003
5. Bozhkova E. Vladimir Mikhailovich Bekhterev. *Lancet Neurol*. 2018 Sep; 17(9): 744. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30336-8
6. Vein AA. Lazar Solomonovich Minor (1855-1942). *J Neurol*. 2011 Jul; 258(7): 1371-1372. PMID: 21286742. PMCID: PMC3132283. doi: 10.1007/s00415-011-5918-z
7. Marco M. Sergei Davidenkov, the father of Soviet neurogenetics. *Neurosciences and History*. 2018; 6(1): 21-27.
8. Zileli M, Sharif S, Fornari M, Ramani P, Jian F, Fessler R, et al. History of Spinal Neurosurgery and Spine Societies. *Neurospine*. 2020 Dec; 17(4): 675-694. PMID: 33401848. doi: 10.14245/ns.2040622.311
9. Yakhno NN. Sovremennye podkhody k lekarstvennomu lecheniyu bolezny Parkynsona [Modern approaches to the medicinal treatment of Parkinson's disease]. *Klynycheskaya farmakologyya y terapiya*. 1994; 3-4: 92-97. [Russian]
10. Postuma R, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow C, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct; 30(12): 1591-601. PMID: 26474316. doi: 10.1002/mds.26424
11. Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos R, Jansen Steur E, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol*. 2003 Aug; 24: 197-211. doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9
12. Quartarone A, Cacciola A, Milardi D, Ghilardi MF, Calamuneri A, Chillemi G, et al. New insights into cortico-basal-cerebellar connectome: clinical and physiological considerations. *Brain*. 2020; 143: 396-406. PMID: 31628799. doi: 10.1093/brain/awz310
13. Caligiore D, Pezzulo G, Baldassarre G, Bostan AC, Strick PL, Doya K, et al. Consensus paper: towards a systems-level view of cerebellar function: the interplay between cerebellum, basal ganglia and cortex. *Cerebellum*. 2017; 16: 203-229. PMID: 26873754. PMCID: PMC5243918. doi: 10.1007/s12311-016-0763-3
14. Wu T, Hallett M. The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain*. 2013; 136: 696-709. PMID: 23404337. PMCID: PMC7273201. doi: 10.1093/brain/awz360
15. Fearnley J., Lees, A. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991; 114: 2283-2301. PMID: 1933245. doi: 10.1093/brain/114.5.2283
16. Pat S, Gerhard L. Golgi study of human locus coeruleus in normal brains and in Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1993; 19: 519-523. PMID: 8121544. doi: 10.1111/j.1365-2990.1993.tb00480.x
17. Shin E, Rogers J, Devoto P, Björklund A, Carta M. Noradrenaline neuron degeneration contributes to motor impairments and development of L-DOPA-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2014 Jul; 257: 25-38. PMID: 24747357. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.04.011
18. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodriguez M, et al. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med*. 2010; 16: 653-661. PMID: 20495568. doi: 10.1038/nm.2165
19. Alberio T, Lopiano L, Fasano M. Cellular models to investigate biochemical pathways in Parkinson's disease. *FEBS J*. 2012; 279: 1146-1155. PMID: 22314200. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08516.x
20. Ahlskog J. E. Challenging conventional wisdom: the etiologic role of dopamine oxidative stress in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20: 271-282. PMID: 15580550. doi: 10.1002/mds.20362
21. Lindqvist D, Hall S, Surova Y, Nielsen HM, Janelidze S, Brundin L, et al. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease -associations with depression, fatigue and cognitive impairment. *Brain Behav Immun*. 2013; 33: 183-189. PMID: 23911592. doi: 10.1016/j.bbi.2013.07.007
22. Thomas B, Beal MF. Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2007; 2: 183-94.
23. Terzioglu M., Galter D. Parkinson's disease: genetic versus toxin-induced rodent models. *FEBS Journal*. 2008; 275: 1384-1391. PMID: 18279376. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06302.x

24. Slomynskyy PA, Myloserdova OV, Popova SN. Analiz deletsyy mutatsyy v gene PARK2 pry ydyopatycheskoy formoy bolezny Parkinsona [Analysis of the deletion of mutation in the Park2 gene with an idiopathic form of Parkinson's disease]. *Genetyka*. 2003; 2: 223- 228. [Russian]
25. Ross OA, Braithwaite AT, Farrer MJ. *Genetics of Parkinson's disease. Parkinson's disease: molecular and therapeutic insights from model systems*. Eds R Nass, S Przedborski. Amsterdam: Elsevier; 2008. p. 9-33. doi: 10.1016/B978-0-12-374028-1.00002-6
26. Levyn O, Fedorova N. *Bolezn Parkinsona* [Parkinson's disease]. Monografiya. 2-e yzd. M: MEDpress-inform; 2012. 352 p. [Russian]
27. Ershova M, Yvanova E, Yllaryoshkyn S. Bolezn Parkinsona y neyrotroficheskiy gomeostaz [Parkinson's disease and neurotrophic homeostasis]. *Nervnye bolezny*. 2018; 1: 3-9. [Russian]. doi: 10.24411/2071-5315-2018-11991
28. Lu B, Nagappan G, Guan X, Nathan P, Wren P. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14(6): 401-16. PMID: 23674053. doi: 10.1038/nrn3505
29. Pasquini J, Ceravolo R, Qamhawi Z, Lee JY, Deuschl G, Brooks DJ, et al. Progression of tremor in early stages of Parkinson's disease: a clinical and neuroimaging study. *Brain*. 2018; 141: 811-21. PMID: 29365117. doi: 10.1093/brain/awx376
30. Leão A, Sarmento-Silva A, Santos J, Ribeiro A, Silva R. Molecular, Neurochemical, and Behavioral Hallmarks of Reserpine as a Model for Parkinson's Disease: New Perspectives to a Long-Standing Model. *Brain Pathol*. 2015 Jul; 25(4): 377-90. PMID: 25726735. doi: 10.1111/bpa.12253
31. Ikram H, Haleem D. Repeated treatment with a low dose of reserpine as a progressive model of Parkinson's dementia. *Pak J Pharm Sci*. 2019. Mar; 32(2): 555-562.
32. Langston J, Ballard P, Tetrud J, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983; 219: 979-980. PMID: 6823561. doi: 10.1126/science.6823561
33. Sedelis M, Hofele K, Auburger G, Morgan S, Huston J, Schwarting R. MPTP susceptibility in the mouse: behavioral, neurochemical, and histological analysis of gender and strain differences. *Behav Genet*. 2000; 30: 171-182. PMID: 11105391. doi: 10.1023/A:1001958023096
34. Betarbet R, Sherer T, Greenamyre J. Animal models of Parkinson's disease. *BioEssays* 2002; 24(4): 308-18. PMID: 11948617. doi: 10.1002/bies.10067
35. Chia S, Tan E, Chao Y. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(7): 2464. PMID: 32252301. PMCID: PMC7177377. doi: 10.3390/ijms21072464
36. Tanner C, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, et al. Rotenone, paraquat and Parkinson's disease. *Environ. Health Perspect*. 2011; 119: 866-872. PMID: 21269927. PMCID: PMC3114824. doi: 10.1289/ehp.1002839
37. Kang M, Gil S, Koh H. Paraquat induces alternation of the dopamine catabolic pathways and glutathione levels in the substantia nigra of mice. *Toxicol Lett*. 2009; 188: 148-152. PMID: 19446248. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.03.026
38. Sandström J, Broyer A, Schilt C, Greggio C, Fournier M, Do KQ, et al. Potential mechanisms of development-dependent adverse effects of the herbicide paraquat in 3D rat brain cell cultures. *Neurotoxicology*. 2017; 60: 116-124. PMID: 28467894. doi: 10.1016/j.neuro.2017.04.010
39. Betarbet R, Canet-Aviles R, Sherer T, Mastroberardino P, McLendon C, Kim J, et al. 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. PMID: 16439141. doi: 10.1016/j.nbd.2005.12.003
40. Boyko A, Gladkova Z, Kuznetsova T, Ponomarev V. Modelirovaniye sindroma parkynsonyza u kryss vvedenyem lipopolysakharyda [Simulation of Parkinsonism Syndrome in Rats by the introduction of lipopolysaccharide]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medytynskogo unyversyteta*. 2018; 16(6): 690-696. [Russian]. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-690-696
41. Zhou H. Triptolide protects dopaminergic neurons from inflammation-mediated damage induced by lipopolysaccharide intranigral injection. *Neurobiol Dis*. 2005; 18 (3): 441-449. PMID: 15755670. doi: 10.1016/j.nbd.2004.12.005
42. Hunter RL. Intrastratial lipopolysaccharide injection induces parkinsonism in C57/B6 mice. *J Neurosci Res*. 2009; 87(8): 1913-1921. PMID: 19224579. PMCID: PMC2692550. doi: 10.1002/jnr.22012
43. Tieu K. A guide to neurotoxic animal models of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011; 1(1): a009316. PMID: 22229125. PMCID: PMC3234449. doi: 10.1101/cshperspect.a009316
44. Karymova O, Morozova A, Zorkyna Y, Zubkov E, Ushakova V, Abramova O, et al. Prodepressyvnnyy effekt levodopy v modely 6-OHDA-yndutsyrovannogo gemyparkynsonyza u kryss [The processive effect of Levodopa in the model of 6- OHDA-induced hemoparkinsonism in rats]. *Almanakh klynycheskoy medytyny*. 2020; 48(1): 22-33. [Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-005

45. Perlberg V, Lambert J, Butler B, Felfli M, Valabrègue R, Privat A, et al. Alterations of the nigrostriatal pathway in a 6-OHDA rat model of Parkinson's disease evaluated with multimodal MRI. *PLoS One*. 2018 Sep 6; 13(9): e02025. PMID: 30188909. PMCID: PMC6126820. doi: 10.1371/journal.pone.0202597
46. Vieira J, Bassani T, Santiago R, Guaita G, Zanolini J, Cunha C, et al. Anxiety-like behavior induced by 6-OHDA animal model of Parkinson's disease may be related to a dysregulation of neurotransmitter systems in brain areas related to anxiety. *Behav Brain Res*. 2019 Oct 3; 371: 111981. PMID: 31141725. doi: 10.1016/j.bbr.2019.111981

УДК 616.8-00:616.858

**ТОКСИЧНЫЕ МОДЕЛИ ПАРКИНСОНИЗМА:
ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Ярошенко Д. С.

Резюме. В данной обзорной статье представлена информация об истории исследований дисфункций экстрапирамидной системы, современные представления об этиологии и диагностике болезни Паркинсона, как самого распространенного заболевания из группы экстрапирамидных расстройств. В настоящее время не разработаны концепции эффективной терапии для больных с дисфункцией экстрапирамидной системы, однако доказано, что вероятность развития болезни в большой мере зависит от генетической предрасположенности и уровня загрязнения окружающей среды. На ранних стадиях заболевание проходит медленно и бессимптомно, однако постепенно более половины больных болезнью Паркинсона умирают, а другие нуждаются в постороннем уходе. По прогнозам специалистов, в ближайшее время болезнь Паркинсона станет проблемой значительной части людей, ведь уже сегодня ею болеет все больше людей трудоспособного возраста. При таких условиях большое значение приобретает достоверная и ранняя диагностика болезни, что гарантирует своевременное и максимально эффективное лечение.

Методами современной терапии не удастся остановить прогрессирующую гибель дофаминергических нейронов черной субстанции, однако традиционное лечение позволяет достичь симптоматического облегчения. В настоящее время известно, что вероятность развития болезни Паркинсона зависит от генетической предрасположенности и уровня техногенной нагрузки на окружающую среду.

Исследователи считают, что патологическое развитие болезни Паркинсона в головном мозге начинается в нижних структурах ствола мозга с вовлечением каудально-ростральных ядер, а также вовлечением кортико-базальных ганглиев-мозжечковых путей. Патологический процесс влияет на восходящие пути и постепенно переходит на средний мозг, непосредственно на черную субстанцию, распространяется оттуда и ослабляет мезокортекс и неокортекс. Повреждения в стволе мозга приводят к дезорганизации кортико-базальных ганглиев и мозжечковых путей с последующим образованием альтернативных путей для компенсации начальных нарушений на ранних стадиях болезни. Также при болезни Паркинсона образуются внутриклеточные тельца Леви и нейриты, сформированные белком альфа-синуклеином, которые обнаруживаются в аутопсийном материале большинства больных.

Неудовлетворительные результаты диагностической оценки и методов лечения болезни Паркинсона, как правило связаны с недостаточным пониманием патогенеза болезни Паркинсона. Изучение биологических основ и патогенеза болезни Паркинсона является важной задачей целого комплекса научных исследований дисфункции экстрапирамидной системы.

В работе также рассмотрены вопросы создания токсических моделей болезни Паркинсона *in vivo* и *in vitro*, которые помогают воссоздать патогенез болезни для ранней диагностики и разработки новых способов лечения нейродегенеративных заболеваний. В токсичных моделях паркинсонизма активно исследуются не только дефицит моторных функций таких как: брадикинезия, тремор, нарушение осанки, а также изучаются немоторные симптомы – нарушение сна, нейропсихиатрические и когнитивные аномалии.

Ключевые слова: экстрапирамидная система, модели паркинсонизма, болезнь Паркинсона, тремор, тельца Леви.

UDC 616.8-00:616.858

**Toxic Models of Parkinson's Disease:
History and Prospects**

Yaroshenko D. S.

Abstract. The review article presents data on the history of research of extrapyramidal system dysfunctions, modern ideas about the etiology and diagnosis of Parkinson's disease, as the most common disease of the group of extrapyramidal disorders. Currently, no concept of effective therapy for patients with extrapyramidal system dysfunction has been developed, but it has been proven that the probability of developing the

disease largely depends on the genetic predisposition and the level of environmental pollution. In the early stages, the disease is slow and asymptomatic, but gradually more than half of patients with Parkinson's disease die, and others need outside care. According to experts, in the near future, Parkinson's disease will become a problem for a significant part of people, because today it affects more and more people of working age. Under such conditions, reliable and early diagnosis of the disease is of great importance, which guarantees timely and most effective treatment. Modern therapies fail to stop the progressive death of the dopaminergic neurons of the substantia nigra, but traditional treatment can achieve symptomatic relief. Currently, it is known that the probability of developing Parkinson's disease depends on the genetic predisposition and the level of man-made environmental stress.

The researchers consider that the pathological development of Parkinson's disease in the brain begins in the lower structures of the brain stem with the involvement of the caudal-Rostral nuclei, as well as the involvement of the cortico-basal ganglia-cerebellar pathways. The pathological process affects the ascending pathways and gradually passes to the midbrain, directly to the black substance, spreads from there and weakens the mesocortex and neocortex. Injuries in the brain stem lead to disorganization of the cortico-basal ganglia and cerebellar pathways, followed by the formation of alternative pathways to compensate for the initial disorders in the early stages of the disease. In addition, in Parkinson's disease, intracellular Lewy bodies and neurites formed by the protein alpha-synuclein are created, which are found in the autopsy material of most patients.

Poor results of diagnostic evaluation and treatment of Parkinson's disease are usually associated with a lack of understanding of the pathogenesis of Parkinson's disease. The study of the biological basis and pathogenesis of Parkinson's disease is an important task of a whole complex of scientific studies of extrapyramidal system dysfunction.

Conclusion. The article discusses the creation of toxic models of Parkinson's disease in vivo and in vitro, which help to recreate the pathogenesis of the disease for early diagnosis and the development of new ways to treat neurodegenerative diseases. In toxic models of Parkinsonism, not only deficits of motor functions such as bradykinesia, tremor, and posture disorders are actively studied, but also non-motor symptoms such as sleep disorders, neuropsychiatric and cognitive abnormalities.

Keywords: extrapyramidal system, models of Parkinson's disease, tremor, Lewy bodies.

ORCID and contributionship:

Denys S. Yaroshenko: 0000-0001-8359-2766 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Denys S. Yaroshenko

Dnipro State Medical University,

Department of Physiology

9, Vernadsky St., Dnipro 49044, Ukraine

tel: +380997255217, e-mail: derg77s@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Received: 14.04.2021 p.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування