

Действие 1-метил-4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина на биохимические показатели сыворотки крови и обмен моноаминов в головном мозге мышей

Д.И. Клименко^{1*}, К.А. Краснов², Д.А. Евтеева¹, Е.В. Островидова², Е.В. Матвеева¹, А.С. Попов¹, Н.Р. Евдокимова³, Е.Р. Бычков³, И.В. Карпова³

¹ ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ НКЦТ им. С. Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБНУ «ИЭМ», отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, Санкт-Петербург, Россия

* E-mail: dima.klimenko999@mail.ru

Резюме. На самцах белых беспородных мышей, подвергшихся воздействию 1-метил-4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР-F), исследованы изменения метаболических показателей плазмы крови и моноаминергических процессов. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в коре больших полушарий, гиппокампе, обонятельном бугорке и стриатуме правой и левой стороны мозга определяли уровень норадреналина, дофамина, серотонина и их метаболитов — диоксифенилуксусной, гомованилиновой и 5-гидроксииндолуксусной кислот. Введение МРТР-F животным из опытной группы не приводило к значимым изменениям метаболических показателей плазмы крови. Обнаружено повышение концентрации норадреналина и снижение дофамина в стриатуме правого полушария у животных экспериментальной группы. Асимметрии по содержанию моноаминов и их метаболитов в других исследованных структурах мозга выявлено не было. Полученные результаты могут свидетельствовать о перспективности использования МРТР-F для моделирования симптомов ранней стадии болезни Паркинсона.

Ключевые слова: моделирование болезни Паркинсона, биохимические показатели сыворотки крови, дофамин, стриатум, асимметрия мозга

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Клименко Д.И., Краснов К.А., Евтеева Д.А., Островидова Е.В., Матвеева Е.В., Попов А.С., Евдокимова Н.Р., Бычков Е.Р., Карпова И.В. Действие 1-метил-4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина на биохимические показатели сыворотки крови и обмен моноаминов в головном мозге мышей. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2023; 4. 78–86. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-04-07>.

The effects of 1-methyl-4-(4-fluorophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine on biochemical parameters of blood serum and monoamine metabolism in the brain of mice

D.I. Klimentko^{1*}, K.A. Krasnov², D.A. Evteeva¹, E.V. Ostrovidova², E.V. Matveeva¹, A.S. Popov¹, N.R. Evdokimova³, E.R. Bychkov³, I.V. Karpova³

¹ North-western state medical university named after I.I. MECHNIKOV, St. Petersburg, Russia

² Golikov Research Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia

³ FSBSI "Institute of Experimental Medicine", Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, St. Petersburg, Russia

* E-mail: dima.klimentko999@mail.ru

Abstract. Changes in biochemical parameters of blood serum and monoamine metabolism in the brain were studied on male white outbred mice subjected to intraperitoneal injections of 1-methyl-4-(4-fluorophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP-F). The levels of norepinephrine, dopamine, serotonin and their metabolites — dioxyphenylacetic, homovanilic and 5-hydroxyindolacetic acids — were measured by HPLC in the cerebral cortex, hippocampus, olfactory tubercle and striatum of the right and left sides of the brain. The treatment with MPTP-F did not lead to significant changes in the biochemical parameters of blood serum. An increase in the norepinephrine concentration a decrease in the dopamine level in the right striatum were found in animals treated with MPTP-F. No changes were detected in other studied brain areas. It has been suggested that the effect of the neurotoxin MPTP-F is determined by several factors, i.e. the lipophilic properties of the molecule, the quantitative distribution of dopamine neurons between right and left sides of the brain, differences in the linear velocity of blood flow through the right and left carotid arteries and the state of the blood-brain barrier. The results obtained may indicate the prospects of using MPTP-F for modeling the early stage of Parkinson's disease.

Key words: modeling of Parkinson's disease, biochemical parameters of blood serum, dopamine, striatum, brain asymmetry

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

For citation: Klimentko D.I., Krasnov K.A., Evteeva D.A., Ostrovidova E.V., Matveeva E.V., Popov A.S., Evdokimova N.R., Bychkov E.R., Karpova I.V. The effects of 1-methyl-4-(4-fluorophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine on biochemical parameters of blood serum and monoamine metabolism in the brain of mice. *Laboratory Animals for Science*. 2023; 4. 78–86. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-04-07>.

Введение

Экспериментальные модели паркинсонического синдрома (ПС) являются основой для доклинической оценки разрабатываемых противопаркинсонических препаратов. Одна из наиболее адекватных методик моделирования экстрапирамидных нарушений основана на системном введении селективного нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТП) [1]. МРТП хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и не требует интракраниального введения. Тем не менее МРТП обладает высокой токсичностью, поэтому поиск новых соединений для моделирования ПС остается актуальным.

Ранее было показано, что действие МРТП основано на способности его метаболита 1-метил-4-фенилпиридина (МРР+) избирательно повреждать дофаминергические нейроны черной субстанции [2]. Помимо МРТП,

поражение дофаминергических нейронов могут вызывать и другие вещества родственной структуры, например, гербицид паракват [3]. В настоящей работе для моделирования ПС был выбран ранее не исследованный аналог МРТП 1-метил-4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТП-F), обладающий более высокой липофильностью и предположительно меньшей скоростью метаболизма.

Клинические наблюдения свидетельствуют, что дебют ПС происходит чаще всего унилатерально [4]. Мы не нашли работ, посвященных изучению особенностей действия МРТП на правые и левые структуры головного мозга.

Как правило, для оценки нейротоксического эффекта исследователи определяют уровень дофамина и его метаболитов либо только с одной стороны, либо в обоих стриатумах сразу [5, 6].

Цель данной работы — исследование действия фторзамещенного производного МРТП

на показатели обмена моноаминов в структурах левой и правой стороны переднего мозга у мышей и метаболические параметры плазмы крови.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на половозрелых самцах белых беспородных мышей массой тела 40–46 г ($n=12$), полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с ГОСТом 33215–2014¹ от 01.07.16 и ГОСТом 33216–2014². За 14 дней до начала эксперимента животных случайным образом разделили на две группы по 6 особей. На животных опытной группы ($n=6$) моделировали ПС, применяя 1-метил-4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина гидрохлорид (МРТП-Ф), предоставленный ЗАО «Интербиоскрин» (Москва). Для проведения эксперимента была выбрана схема введения препарата, описанная для моделирования ПС с использованием 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТП). Для введения выбиралась доза МРТП-Ф, составившая 35,4 мг/кг, эквивалентная 27 мг/кг препарата МРТП, для которого изначально была разработана методика [7]. МРТП-Ф предварительно растворяли в физиологическом растворе до концентрации 1,18 мг/мл и на протяжении всего курса введения (7 дней) хранили в темноте при температуре 4–6 °С. Процедура моделирования ПС занимала 7 экспериментальных дней.

Схема введения исследуемого соединения была следующей. В 1-й день эксперимента животным опытной группы внутривентриально трехкратно с интервалом в 1 ч вводили МРТП-Ф в дозе 35,4 мг/кг и объеме 0,3 мл на 10 г массы животного.

На 3, 5, 6 и 7-й день экспериментальные мыши подвергались однократным внутривентриальным инъекциям МРТП-Ф (35,4 мг/кг).

На протяжении всего эксперимента животным контрольной группы по описанной выше схеме внутривентриально вводили эквивалентный объем физиологического раствора.

На 8-е сутки всех животных декапитировали. После декапитации туловищную кровь собирали в сухие пластиковые пробирки, затем отстаивали 20 мин при комнатной температуре. Пробы центрифугировали при 1500 g и температуре 4 °С в течение 10 мин. В супернатанте (сыворотке крови) определяли следующие биохимические показатели: общее содержание белка, глюкозы, холестерина, мочевины,

креатинина, билирубина (общий билирубин) и оценивали активность следующих ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) с помощью биохимического анализатора Au480 (Beckman Coulter, США).

Из правой и левой половин мозга на льду выделяли определенные морфологические структуры: кору больших полушарий, гиппокамп, обонятельный бугорок и стриатум. Ткань мозга гомогенизировали в 0,1 М растворе соляной кислоты механическим гомогенизатором (10 000 об/мин) и центрифугировали в течение 20 мин при 15 000 g и температуре 6 °С. В супернатанте методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли содержание норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов: диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот на хроматографе Shimadzu (Япония) с электрохимическим детектором Decade elite (Нидерланды). Хроматографическая система включала инжектор Rheodyne 7125 (Rheodyne LLC, США) с петлей на 20 мкл для ввода образцов и колонку C18 (5,6 × 250 мм) с сорбентом ODS 5 мкм (Phenomenex, США). Детектирование искомого вещества проводили при потенциале +70 В. Подвижная фаза содержала 5,5 мМ цитратно-фосфатного буфера с 1,38 мМ октансульфоново́й кислоты, 0,5 мМ ЭДТА и 6% ацетонитрила (pH 3,0). Скорость элюции подвижной фазы составляла 1 мл/мин. Пробы левой и правой стороны мозга анализировали отдельно.

Результаты обрабатывали с использованием пакета статистических прикладных программ Graph Pad Prism 6.0. Группы сравнивали попарно, используя критерий Вилкоксона для сравнения парных выборок и Манна–Уитни для непарных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После введения МРТП-Ф у животных опытной группы визуально наблюдалось ухудшение общего состояния: они были малоподвижны, проявляли признаки сниженного мышечного тонуса; мыши лежали, при этом у них наблюдалось периодическое изменение дыхательного ритма. Описанный токсический эффект продолжался около 40–50 мин, и через 1 ч после выполнения очередной инъекции животные снова выглядели нормально. В 1-й день

¹ ГОСТ 33215–2014 от 01.07.16 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур». Москва: Стандартинформ, 2019. 11 с. [GOST 33215–2014 ot 01.07.16 “Rukovodstvo po sodержaniyu i uxodu za laboratorny’mi zhiivotny’mi. Pravila oborudovaniya pomeshhenij i organizacii procedur”. Moskva: Standartinform, 2019. 11 p. (In Russ.)].

² ГОСТ 33216–2014 от 01.07.16 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Москва: Стандартинформ, 2019. 8 с. [GOST 33216–2014 ot 01.07.16 “Rukovodstvo po sodержaniyu i uxodu za laboratorny’mi zhiivotny’mi. Pravila sodержaniya i uxoda za laboratorny’mi gry’zunami i krolnikami”. Moskva: Standartinform, 2019. 8 p. (In Russ.)].

Таблица 1.

Биохимические показатели сыворотки крови белых беспородных мышей, подвергавшихся воздействию 1-метил-4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР-Ф), и животных контрольной группы (получавших физиологический раствор), $M \pm SD$

Биохимический показатель	Группа животных	
	Контрольная (n=6)	Опытная (n=5)
Общий белок, г/л	57,2±3,3	54,2±1,5
АЛТ, Ед/л	38,2±6,1	41,0±8,5
АСТ, Ед/л	206,0±65,5	232,6±58,5
ЩФ, Ед/л	65,5±13,0	80,2±14,7
Глюкоза, ммоль/л	8,7±1,3	7,9±1,6
Холестерин, ммоль/л	3,0±0,4	2,9±0,3
Мочевина, ммоль/л	9,0±4,3	6,5±0,7
Креатинин, мкмоль/л	26,0±0,7	26,6±1,1

эксперимента, через 5 мин после 3-й инъекции, у одного животного из экспериментальной группы возникли судороги, которые продолжались в течение 1 мин; на 7-й минуте из носа начались пенистые выделения с прожилками крови, а на 10-й минуте мышья погибла. На аутопсии было отмечено изменение в легких по типу яркого пестрого легкого. При извлечении легких из грудной клетки зафиксировано пенистое выделение из трахеи с прожилками крови. У остальных подопытных животных, начиная со 2-го дня инъекций МРТР-Ф и на протяжении всего эксперимента, отмечались шумное дыхание и периодический кашель. У мышей контрольной группы подобных проявлений отмечено не было. Данные изменения свидетельствуют о возможном токсическом действии МРТР-Ф на бронхолегочную систему.

Результаты исследования биохимических показателей крови представлены в табл. 1. Несмотря на многократные введения экспериментального препарата, у мышей опытной группы биохимические показатели сыворотки крови не отличались от соответствующих значений, измеренных у контрольных животных ($p > 0,05$, см. табл. 1). При выборе МРТР-Ф в качестве нейротоксиканта мы ожидали, что введение атома фтора в молекулу МРТР позволит повысить селективность и замедлить его биотрансформацию в организме. Известно, что наличие атома галогена, особенно фтора, защищает органическую молекулу от окислительной трансформации в организме [8]. Кроме того, введение фтора часто приводит к повышению сродства препарата к нервной ткани, что сопровождается усилением нейротропных эффектов [9]. В связи с этим мы ожидали, что введение атома фтора в молекулу МРТР позволит повысить липофильность и замедлить биотрансформацию в организме, а также, возможно, добиться более селективного ней-

ротоксического эффекта. Ранее при изучении влияния МРТР на показатели сыворотки крови в исследовании А.Л. Павловой [10] было показано, что введение нейротоксина не оказывает влияние на биохимические показатели сыворотки крови у крыс. Данные результаты, возможно, объясняются тем, что МРТР характеризуется высокой скоростью поступления в мозг и избирательным влиянием на дофаминергические системы. Так, S.P. Markey и соавт. [11] выяснили, что соединение обнаруживается в головном мозге уже в течение первой минуты после инъекции нейротоксина. Планируя исследование, мы допускали, что МРТР-Ф в силу своей относительно низкой скорости биотрансформации может обладать более выраженными общетоксическими свойствами и, как следствие, повлиять на биохимические показатели сыворотки крови. Однако МРТР-Ф не привел к значимым изменениям данных параметров (см. табл. 1).

Результаты исследования показателей обмена моноаминов представлены в табл. 2.

При исследовании действия МРТР-Ф на показатели обмена моноаминов изменения были обнаружены только в правом стриатуме. Выявлены достоверные изменения содержания норадреналина и дофамина. У животных, получавших МРТР-Ф, по сравнению с контрольной группой в правом стриатуме было отмечено статистически значимое увеличение уровня норадреналина ($p = 0,0159$, см. табл. 2). Вместе с тем содержание дофамина в данной структуре мозга у животных опытной группы было значимо ниже, чем у контрольных мышей ($p = 0,0381$, см. табл. 2). В левом стриатуме и других структурах мозга значимых различий между контрольной и опытной группой выявлено не было (см. табл. 2).

Известно, что МРТР является липофильным соединением, которое способно проходить через гематоэнцефалический барьер. Селектив-

Таблица 2.

Содержание моноаминов и их метаболитов (в нг/мг ткани) и их соотношение (в усл. ед.) в симметричных структурах мозга белых беспородных мышей, подвергавшихся воздействию 1-метил-4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР-Ф), и животных контрольной группы (получавших физиологический раствор), $M \pm SD$

Моноамины и их метаболиты	Группа животных			
	Контрольная (n=6)		Опытная (n=5)	
	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие
<i>Кора больших полушарий</i>				
НА	0,257±0,049	0,211±0,031	0,245±0,017	0,248±0,029
ДОФУК	0,118±0,022	0,085±0,026	0,122±0,024	0,077±0,012
ДА	1,526±0,676	0,953±0,608	1,199±0,306	0,655±0,355
5-ГИУК	0,029±0,011	0,026±0,007	0,032±0,018	0,021±0,0129
ГВК	0,168±0,048	0,129±0,043	0,142±0,011	0,113±0,012
5-ГТ	0,258±0,126	0,2277±0,074	0,267±0,137	0,188±0,111
ДОФУК/ДА	0,097±0,031	0,145±0,1	0,111±0,047	0,147±0,068
ГВК/ДА	0,121±0,034	0,196±0,141	0,181±0,159	0,217±0,103
5-ГИУК/5-ГТ	0,121±0,019	0,117±0,026	0,120±0,008	0,113±0,007
<i>Гиппокамп</i>				
НА	0,157±0,113	0,160±0,109	0,206±0,070	0,122±0,086
ДОФУК	0,027±0,011	0,037±0,016	0,032±0,004	0,033±0,008
ДА	0,018±0,017	0,029±0,026	0,036±0,031	0,036±0,017
5-ГИУК	0,069±0,074	0,064±0,0399	0,055±0,030	0,075±0,055
ГВК	0,031±0,009	0,043±0,022	0,048±0,033	0,035±0,016
5-ГТ	0,274±0,257	0,263±0,164	0,217±0,098	0,345±0,277
ДОФУК/ДА	2,389±1,940	1,828±1,975	1,962±1,759	1,088±0,577
ГВК/ДА	3,355±3,075	1,950±1,637	2,907±2,535	1,126±0,669
5-ГИУК/5-ГТ	0,233±0,046	0,244±0,012	0,254±0,074	0,229±0,033
<i>Обонятельный бугорок</i>				
НА	0,162±0,097	0,129±0,129	0,150±0,148	0,189±0,158
ДОФУК	0,602±0,198	0,643±0,201	0,428±0,257	0,495±0,070
ДА	4,883±2,057	5,106±1,129	3,563±2,315	4,110±1,392
5-ГИУК	0,034±0,027	0,046±0,049	0,030±0,014	0,029±0,007
ГВК	0,464±0,166	0,457±0,083	0,431±0,126	0,365±0,066
5-ГТ	0,200±0,149	0,263±0,284	0,163±0,111	0,147±0,084
ДОФУК/ДА	0,130±0,038	0,181±0,122	0,152±0,067	0,132±0,051
ГВК/ДА	0,098±0,018	0,104±0,038	0,090±0,022	0,094±0,025
5-ГИУК/5-ГТ	0,173±0,051	0,209±0,132	0,203±0,040	0,262±0,148
<i>Стриатум</i>				
НА	0,051±0,030	0,028±0,013	0,043±0,028	0,081±0,0271 *
ДОФУК	1,058±0,144	1,242±0,306	0,980±0,442	0,848±0,207
ДА	17,27±4,537	19,05±3,663	15,69±6,431	13,10±3,364 *
5-ГИУК	0,043±0,023	0,032±0,011	0,038±0,025	0,038±0,018
ГВК	0,869±0,121	0,945±0,174	0,666±0,429	0,709±0,1280
5-ГТ	0,180±0,082	0,126±0,037	0,172±0,124	0,196±0,085
ДОФУК/ДА	0,064±0,014	0,064±0,0140	0,065±0,017	0,065±0,017
ГВК/ДА	0,052±0,011	0,050±0,006	0,058±0,014	0,052±0,008
5-ГИУК/5-ГТ	0,234±0,041	0,254±0,0568	0,222±0,020	0,191±0,042

Примечание: * – статистически значимые различия по критерию Манна–Уитни между соответствующими показателями у мышей опытной и контрольной групп ($p < 0,05$), различающиеся значения выделены жирным шрифтом.

ная цитотоксичность реализуется, когда данное вещество попадает в астроциты головного мозга, где под действием MAO-B подвергается биотрансформации и превращается в активный катионный метаболит MPP+ [2]. Данный катион имеет тропизм к специфическим переносчикам дофамина (DAT) дофаминергических нейронов [12], а также к транспортерам норадреналина и серотонина [13]. Попадая в нейрон через соответствующий переносчик, активный метаболит блокирует первый комплекс дыхательной цепи переноса электронов в митохондриях [14] и таким образом приводит к оксидативному стрессу в дофаминергических нейронах и их гибели [14].

Ранее было показано, что МРТП оказывает угнетающее действие на серотонинергическую систему стриатума, который выражен преимущественно с левой стороны, а также билатерально подавляет норадренергическую систему коры больших полушарий [15]. Эти данные согласуются с результатами G.J. Masilamoni и соавт. [16], которые подтвердили, что хроническое воздействие низких доз МРТП приводит к значительному снижению серотонинергической иннервации моторных, премоторных, префронтальных и лимбических областей коры у взрослых макак-резусов. Полученный результат указывает на то, что введение фтора в молекулу МРТП не оказывает действия на показатели обмена серотонина в исследованных структурах переднего мозга.

Наблюдаемое влияние замещенного МРТП исключительно на правые структуры стриатума можно объяснить тремя механизмами.

Во-первых, известно, что распределение дофаминовых нейронов в головном мозге неодинаково. У человека разница в количестве дофаминергических клеток между симметричными структурами может достигать до 30% [17]. Аналогичные морфологические исследования на лабораторных животных нам не известны. Однако можно предположить, что одним из механизмов первичного поражения правого стриатума является неодинаковое число нервных клеток черной субстанции с левой и правой стороны мозга.

Вторым предполагаемым механизмом, объясняющим наши результаты, являются возможные функциональные нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Известно, что у человека дебют болезни Паркинсона проявляется односторонне, преимущественно с правой стороны, при этом повреждается дофаминергическая система с левой (контралатеральной) стороны [4]. В свою очередь обнаружено, что на стороне поражения отмечается функциональное нарушение ГЭБ [18].

Третьим фактором, который определяет преимущественно правостороннее поражение дофаминергической системы стриатума, по-видимому, является различная скорость кровотока по правой и левой сонным артериям [19].

Таким образом, совокупность таких факторов, как скорость проникновения нейротоксина через ГЭБ, количественное распределение дофаминовых нейронов между полушариями, разная скорость кровотока по правой и левой сонным артериям и состояние ГЭБ, вносит вклад в развитие экспериментального ПС на лабораторных животных.

Заключение

В ходе проведенного исследования показано унилатеральное (исключительно правостороннее) влияние МРТП-F на дофаминергическую и норадренергическую системы стриатума, что делает данное соединение перспективным для моделирования ранней стадии болезни Паркинсона у мышей. Введение МРТП-F не приводит к значимым изменениям биохимических показателей сыворотки крови.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Хаиндрава В.Г., Козина Е.А., Кучеряну В.Г. и др. Моделирование преклинической и ранней клинической стадий болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110 № 7. С. 4147. [Xaindrava V.G., Kozina E.A., Kucheryanu V.G. et al. Modelirovanie preklinicheskoy i rannej klinicheskoy stadij bolezni Parkinsona // Zhurnal neurologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. 2010. Vol. 110. N. 7. P. 41–47. (In Russ.)].
2. Przedborski S., Jackson-Lewis V., Naini A.B. et al. The parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): a technical review of its utility and safety // Journal of Neurochemistry. 2001. Vol. 76. P. 1265–1274. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00183.x.
3. Tong T., Duan W., Xu Y. et al. Paraquat exposure induces Parkinsonism by altering lipid profile and evoking neuroinflammation in the midbrain // Environment international. 2022. Vol. 169. P. 107512. DOI: 10.1016/j.envint.2022.107512.
4. Коломан И.И., Чимагомедова А.Ш. Влияние асимметрии моторных симптомов на когнитивные функции при болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2020. Т. 120. № 102. С. 7479. [Coloman I.I., Chimagomedova A.Sh. Vliyanie asimmetrii motorny'x simptomov na kognitivny'e funkcii pri bolezni Parkinsona // Zhurnal Neurologii i Psixiatrii imeni S.S. Korsakova. Speczyv'puski. 2020. Vol. 120. N. 102. P. 7479. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202012010274.
5. Сафандеев В.В. Использование нейротоксинов в фундаментальных, медицинских и биологических науках на примере 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) // Токсикологический вестник. 2022. Т. 30. № 5. С. 307–314. [Safandeev V.V. Ispol'zovanie nejrotoksinov v fundamental'ny'x, medicinskix i biologicheskix naukax na primere 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetragidropiridina (MFTP) // Toksikologicheskij vestnik. 2022. Vol. 30. N. 5. P. 307–314. (In Russ.)]. DOI: 10.47470/0869-7922-2022-30-5-307-314.

6. Бережной Д.С., Куликова О.И., Федорова Т.Н., Иноземцев А.Н., Стволинский С.Л. Нейрохимические и поведенческие нарушения в модели ранней стадии паркинсонизма у крыс Вистар при интраназальном введении МФТП // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2018. Т. 68. №4. С. 514–523. [Berezhnoy D.S., Kulikova O.I., Fedorova T.N., Inozemtsev A.N., Stvolinsky S.L. Neiroximicheskie i povedencheskie narusheniya v modeli rannej stadii parkinsonizma u kry's Vistar pri intranazal'nom vvedenii MFTP // Zhurnal vy'sshej nervnoj deyatelnosti im. I.P. Pavlova. 2018. Vol. 68. N. 4. P. 514–523. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S0044467718040032.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств // Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. Том Часть 1. Москва: Гриф и К, 2012. 944 с. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv // Nauchnyi tsentr ehkspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya Minzdravsotsrazvitiya Rossii. Moskva: Grif i K, 2012. 944 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-8125-1466-3.
8. Бирюков В.В., Кузнецов А.Е. Градова Н.Б. Научные основы экобиотехнологии (учебное пособие). Москва: Мир, 2006. 504 с. [Biryukov V.V. Kuznetsov A.E., Gradova N.B. Nauchnye osnovy ehkobiotehnologii (uchebnoe posobie). Moskva: Mir, 2006. 504 p. (In Russ.)].
9. Gillis E.P., Eastman K.J., Hill M.D. et al. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry // Journal of medicinal chemistry. 2015. Vol. 58. N. 21. P. 8315–8359. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00258.
10. Павлова А.В. Изучение производных природных монотерпеноидов в качестве основы для создания высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств: дис. ... доктора биологических наук: 3.3.6. Новосибирск, 2021. 276 с. [Pavlova A.V. Izuchenie proizvodnykh prirodnykh monoterpenoidov v kachestve osnovy dlya sozdaniya vysokoeffektivnykh protivoparkinsonicheskikh i anal'geticheskikh lekarstvennykh sredstv: dis. ... doktora biologicheskikh nauk: 3.3.6. Novosibirsk, 2021. 276 p. (In Russ.)].
11. Markey S.P., Johannessen J.N., Chiueh C.C. et al. Intraneuronal generation of a pyridinium metabolite may cause drug-induced parkinsonism // Nature. 1984. Vol. 311. P. 464–467.
12. Chaprov K.D., Teterina E.V., Roman A.Y. et al. Comparative Analysis of MPTP Neurotoxicity in Mice with a Constitutive Knockout of the alpha-Synuclein Gene // Mol. Biol. 2021. Vol. 55. N. 1. P. 152–163.
13. Gluck M.R., Krueger M.J., Ramsay R.R. et al. Characterization of the inhibitory mechanism of 1-methyl-4-phenylpyridinium and 4-phenylpyridine analogs in inner membrane preparations // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269. N. 5. P. 3167–3174.
14. Przedborski S., Chen Q., Vila M. 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. Vol. 76. N. 2. P. 637–640.
15. Клименко Д.И., Пальчикова С. А., Бычков Е.Р. и др. Недофаминэргические эффекты применения МРПТ при моделировании паркинсонического синдрома // Мечниковские чтения-2023: Сборник материалов конференции. 96-я Всероссийская научно-практическая конференция студенческого научного общества с международным участием, Санкт-Петербург, 26–27 апреля 2023 года. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2023. С. 669–670. [Klimenko D.I., Pal'chikova S.A., Bychkov E.R. et al. Nedofaminehrgicheskie ehffekty primeneniya MPTP pri modelirovanii parkinsonicheskogo sindroma // Mechnikovskie chteniya-2023: Sbornik materialov konferentsii. 96-ya Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya studencheskogo nauchnogo obshchestva s mezhdunarodnym uchastiem, Sankt-Peterburg, 26–27 aprelya 2023 goda. Sankt-Peterburg: Severo-Zapadnyi gosudarstvennyi meditsinskii universitet imeni I.I. Mechnikova, 2023. P. 669–670. (In Russ.)].
16. Masilamoni G.J., Weinkle A., Papa S.M., Smith Y. Cortical Serotonergic and Catecholaminergic Denervation in MPTP-Treated Parkinsonian Monkeys // Cerebral cortex. 1991. Vol. 32 N. 9 P. 1804–1822. DOI: 10.1093/cercor/bhab313.
17. McRitchie D.A., Halliday G.M., Cartwright H. Quantitative analysis of the variability of substantia nigra pigmented cell clusters in the human // Neuroscience. 1995. Vol. 68. N. 2. P. 539–551. DOI: 10.1016/0306-4522(95)00163-d.
18. Kortekaas R., Leenders K.L., van Oostrom J.C.H. et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain *in vivo* // Annals of Neurology. 2005. Vol. 57. N. 2. P. 176–179. DOI: 10.1002/ana.20369.
19. Филатова О.В., Сидоренко А.А. Возрастные и половые особенности гемодинамических характеристик артерий головного мозга // Acta Biologica Sibirica. 2015. Т. 1 №3–4. С. 199–243. [Filatova O.V., Sidorenko A.A. Vozrastnye i polovye osobennosti gemodinamicheskikh kharakteristik arterii golovnogo mozga // Acta Biologica Sibirica. 2015. Vol. 1 N. 3–4. P. 199–243. (In Russ.)]. DOI: 10.14258/abs.v1i3-4.922.

Информация об авторах

Д.И. Клименко¹, студент V курса,
dima.klimenko999@mail.ru,
<https://orcid.org/0009-0007-8168-7228>

К.А. Краснов², кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории медицинских проблем
химической безопасности,
<https://orcid.org/0000-0003-1503-2243>

Д.А. Евтеева¹, аспирант кафедры клинической
лабораторной диагностики, биологической
и общей химии им. В.В. Соколовского,
<https://orcid.org/0000-0001-5756-2088>

Е.В. Островидова², научный сотрудник
научно-исследовательского отдела,
<https://orcid.org/0009-0009-8254-9075>

Е.В. Матвеева¹, студент V курса,
<https://orcid.org/0009-0006-0695-6400>

А.С. Попов¹, кандидат химических наук, доцент,
доцент кафедры клинической
лабораторной диагностики, биологической
и общей химии им. В.В. Соколовского,
<https://orcid.org/0000-0002-9692-0009>

Н.Р. Евдокимова³, кандидат биологических наук,
научный сотрудник отдела нейрофармакологии
им. С. В. Аничкова,
<https://orcid.org/0000-0003-4318-2556>

Е.Р. Бычков³, доктор медицинских
наук, заведующий лабораторией химии
и фармакологии лекарственных средств отдела
нейрофармакологии им. С. В. Аничкова,
<https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>

И.В. Карпова³, доктор биологических наук,
доцент, старший научный сотрудник отдела
нейрофармакологии им. С. В. Аничкова,
<https://orcid.org/0000-0001-8725-8095>

¹ ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»,
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

² ФГБУ НКЦТ им. С. Н. Голикова ФМБА России,
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1.

³ ФГБНУ «ИЭМ»,
отдел нейрофармакологии им. С. В. Аничкова,
197022, Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, д. 12.

Information about the authors

D.I. Klimenko¹, 5th year student,
dima.klimenko999@mail.ru,
<https://orcid.org/0009-0007-8168-7228>

K.A. Krasnov², PhD, Leading researcher
at the Laboratory of Medical Problems
of Chemical Safety,
<https://orcid.org/0000-0003-1503-2243>

D.A. Evteeva¹, Postgraduate student
of the Department of Clinical Laboratory
Diagnostics, Biological and General
Chemistry named after V.V. Sokolovsky,
<https://orcid.org/0000-0001-5756-2088>

E.V. Ostrovidova², Researcher
of the Research Department,
<https://orcid.org/0009-0009-8254-9075>

E.V. Matveeva¹, 5th year student,
<https://orcid.org/0009-0006-0695-6400>

A.S. Popov¹, PhD, Associate Professor,
Associate Professor of the Department
of Clinical Laboratory Diagnostics, Biological
and General Chemistry named after V.V. Sokolovsky,
<https://orcid.org/0000-0002-9692-0009>

N.R. Evdokimova³, PhD, Researcher
of the Department of Neuropharmacology
named after S.V. Anichkov,
<https://orcid.org/0000-0003-4318-2556>

E.R. Bychkov³, MD, Head of the Laboratory
of Chemistry and Pharmacology of Medicines
of the Department of Neuropharmacology
named after S.V. Anichkov,
<https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>

I.V. Karpova³, MD, Associate Professor,
Senior Researcher of the Department
of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov,
<https://orcid.org/0000-0001-8725-8095>

¹ North-western state medical university named
after I.I. MECHNIKOV,
195067, St. Petersburg, Piskarevsky Ave., 47.

² Golikov Research Center of Toxicology,
192019, St. Petersburg, Bekhtereva str., 1.

³ FSBSI "Institute of Experimental Medicine",
Department of Neuropharmacology
named after S.V. Anichkov,
197022, St. Petersburg, Akademika Pavlova str., 12.

Вклад авторов в написание статьи

Д.И. Клименко — разработка концепции исследования, планирование эксперимента, создание экспериментальной модели на животных, отбор биоматериала, подготовка проб, статистический анализ экспериментальных данных, написание статьи.

К.А. Краснов — разработка концепции исследования, выбор экспериментального соединения, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Д.А. Евтеева — анализ биохимических показателей сыворотки крови.

Е.В. Островидова — подготовка оборудования для ВЭЖХ.

Е.В. Матвеева — создание экспериментальной модели на животных, отбор биоматериала.

А.С. Попов — критический пересмотр рукописи и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Н.Р. Евдокимова — работа с экспериментальными животными.

Е.Р. Бычков — существенный вклад в концепцию работы, планирование эксперимента.

И.В. Карпова — отбор и первичная подготовка проб головного мозга, анализ показателей обмена моноаминов методом ВЭЖХ, критический пересмотр рукописи и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Сведения о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления рукописи
в редакцию: 06.10.2023

Дата рецензии статьи: 21.11.2023

Дата принятия статьи к публикации: 27.11.2023

Authors contribution

D.I. Klimenko — development of the research concept, experiment planning, creation of an experimental model on animals, selection of biomaterial, sample preparation, statistical analysis of experimental data, writing an article.

K.A. Krasnov — development of the research concept, selection of an experimental compound, editing and approval of the final version of the article for publication.

D.A. Evteeva — analysis of biochemical parameters of blood serum.

E.V. Ostrovidova — preparation of equipment for HPLC.

E.V. Matveeva — creation of an experimental model on animals, selection of biomaterial.

A.S. Popov — critical revision of the manuscript and approval of the final version of the article for publication.

N. R. Evdokimova — conducting procedures in experimental animals.

E.R. Bychkov — making a significant contribution to the concept of the work, planning the experiment.

I.V. Karpova — selection and initial preparation of brain samples, analysis of monoamine metabolism indicators by HPLC, critical revision of the manuscript and approval of the final version of the article for publication.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Received: 06.10.2023

Reviewed: 21.11.2023

Accepted for publication: 27.11.2023