

ГАПЛОТИП ЗА СИСТЕМОЮ Н-2 І ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН КЛІТИН НЕЙРОЗАПАЛЕННЯ, ФАКТОРІВ ОКИСНОГО СТРЕСУ, СТРУКТУРИ І ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ НЕЙРОТОКСИН-ІНДУКОВАНОМУ ПАРКІНСОНІЗМІ

Лабунець І. Ф.

ВСТУП

Серед патологій центральної нервової системи (ЦНС) особливу увагу привертає хвороба Паркінсона (ХП), яка є досить поширеною у світі та Україні¹. Це нейродегенеративне захворювання (НДЗ) є хронічним, прогресуючим і характеризується моторними, сенсорними, емоційними, вегетативними і когнітивними порушеннями. Хоча ХП уражує переважно осіб похилого і старечого віку, типовий вік маніфестації первинного паркінсонізму спостерігається після 40 років, тобто в період активного способу життя. Відомі випадки виявлення ХП у віковий період від 30 до 40 років. За умов сьогоденної ситуації в Україні частота НДЗ буде неминуче зростати і призводити до інвалідизації пацієнтів не тільки у похилому, але й більш молодому віці. Отже, здоров'я населення значно погіршиться, зменшиться кількість працездатного населення в різних вікових групах та значно зростуть витрати на їх лікування та реабілітацію. Тому проблема нейродегенеративної патології набула важливого соціально-економічного значення і подальше дослідження механізмів розвитку цієї патології та розробка ефективних підходів до її профілактики, діагностики та лікування є важливим завданням медичної науки.

Відомо, що важливе значення для структурних і функціональних порушень ЦНС при НДЗ мають продукти клітин нейрозапалення і фактори окисного стресу². Так, показано, що за таких умов у головному мозку зростає вміст вільних радикалів, активних форм кисню, а також спостерігається активація клітин мікроглії, макрофагів та інфільтрація органу Т-лімфоцитами, які продукують прозапальні цитокіни.

¹ Карабань І. М. Сучасні аспекти діагностики та медикаментозної терапії хвороби Паркінсона. *Журнал неврології ім. І. М. Маньковського*. 2015. Т. 3. № 1. С. 50–57.

² Gonzalez H. T-cell-mediated regulation of neuroinflammation involved in neurodegenerative diseases. *J Neuroinflammation*. 2014. V. 11. № 201. P. 11. DOI: 10.1186/s12974-014-0201-8; Guo J.-D., Zhao X., Li Y. et al. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease (Review). *Int J of molecular medicine*. 2018. V. 41. P. 1817–1825. DOI:10.3892/ijmm.2018.3406.

На сьогодні хронічний стрес є постійним супутником життя населення України.

Встановлена роль генетичних факторів у розвитку НДЗ. Зокрема, виявлено зв'язок між поліморфізмом специфічних генів і підвищенням схильності до розвитку ХП³. Крім того, при цій патології зміни в роботі інших генів, які асоційовані з мітохондріальною дисфункцією, антиоксидантним захистом, видаленням апоптотичних клітин також можуть впливати на загибель нейронів у структурах ЦНС. Також, показано зв'язок між змінами функціонування генів головного комплексу гістосумісності (HLA), станом імунної системи та схильністю до розвитку ХП.

Перспективним модельним об'єктом для вивчення механізмів розвитку паркінсонізму за участі генетичних факторів можуть бути миші різних інбредних ліній, які відрізняються гаплотипом за системою H-2 (аналог системи HLA людини)⁴. Такі миші мають певні відмінності нейрохімічних, імуноендокринних, метаболічних показників, реакції на дію ушкоджуючих і терапевтичних факторів, ефективності моделювання патологій нервової системи⁵. Так як встановлено вплив токсинів на підвищення ризику розвитку НДЗ у людини⁶, відтворення токсичних моделей цих патологій на тваринах із різним гаплотипом за системою H-2 викликає особливий інтерес.

Мета: Оцінити зміни вмісту Т-лімфоцитів, макрофагів, активності антиоксидантних ферментів у головному мозку, структури нейронів чорної субстанції та спинного мозку, а також поведінкових реакцій у дорослих мишей із різним гаплотипом за системою H-2 з експериментальною моделлю паркінсонізму.

³ Simon D. K., Tanner C.M., Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics and pathophysiology. *Clin Geriatr.* 2020. V. 36. № 1. P. 1–12. DOI: 10.1016/j.cger.2019.08.002.

⁴ Fisher E. M., Bannerman D. M. Mouse models of neurodegeneration: know your question, know your mice. *Sci Transl Med.* 2019. V. 11. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag1818.

⁵ Qosa H., Kaddoumi A. Effect of mouse strain as a background for Alzheimer's disease models on the clearance of amyloid- β . *J Syst Integr Neurosci.* 2016. V. 2. № 2. P. 135–140. DOI: 10.15761/JSIN.1000123; Seeger D. R., Murphy E. J. Mouse strain impacts fatty acid uptake and trafficking in liver, heart and brain: a comparison of C57BL/6 and Swiss Webster mice. *Lipids.* 2016. V. 51. № 5. P. 549–560. DOI: 10.1007/s11745-015-4117-6; Matsuo K., Watanabe T., Takenaka A. Effect of dietary vitamin E on oxidative stress-related gene-mediated differences in anxiety-like behavior in inbred strains of mice. *Physiology & Behavior.* 2019. V. 207. P. 64–72. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.04.026.

⁶ Bhattacharjee S., Zhao Y., Hill J. M. et al. Aluminium and its potential contribution to Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci.* 2014. V. 6. № 62. P. 3. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00062; Zhang X. S., Geng W. S., Jia J. J. Neurotoxin-induced animal models of Parkinson disease: pathogenic mechanism and assessment. *ASN Neuro.* 2018. V. 10. № 1. DOI: 10.1177/175 9091418777438.

1. Матеріали і методи

Тварини. Дослідження проводили на мишах-самцях лінії FVB/N (генотип H-2^a, n=42) і 129/Sv (генотип H-2^b, n=42) віком 6–7 міс із розплідника Інституту генетичної та регенеративної медицини ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України». Миші цих ліній широко використовують у трансгенних технологіях, нейробиологічних і геронтологічних дослідженнях⁷. У таких мишей є певні відмінності у функціонуванні імунної системи (синтез цитокінів, антитіл) і надниркових залоз, поведінкових реакцій, темпів старіння, типів вікової патології, реакції на дію деяких вірусів, токсинів.

У нашій роботі миші ліній FVB/N і 129/Sv знаходилися у стандартних умовах віварію при фіксованому світловому режимі 12:12 та вільному доступі до їжі та води *ad libitum*.

Біологічний матеріал (головний і спинний мозок) для дослідів отримували шляхом декапітації в ранкові години доби під ефірним наркозом. Усі роботи виконували з дотриманням Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986). Дослідження були схвалені етичною комісією Інституту генетичної та регенеративної медицини.

Моделювання паркінсонізму. Для відтворення моделі паркінсонізму у мишей використовували нейротоксин 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП), який після системного введення мишам ушкоджує дофамінергічні нейрони чорної субстанції середнього мозку та призводить до моторних порушень, які нагадують симптоми ХП у людини⁸. Крім того, токсичний метаболіт МФТП (МФП+) структурно подібний до ендogenousного нейротоксину N-метил-норсалсоліну, який виявляється у чорній субстанції пацієнтів із ХП. В нашому експерименті МФТП (*Sigma*, США) вводили мишам обох ліній підшкірно (у ділянку шиї) одноразово у дозі 30 мг/кг. Нами раніше показано, що через 18 діб після введення мишам МФТП у такій дозі спостерігається значне ушкодження дофамінергічних нейронів чорної субстанції (відтворення

⁷ Eltokhi A., Kurpiers B., Pitzer C. Behavioral tests assessing neuropsychiatric phenotypes in adolescent mice reveal strain- and sex specific effects. *Scientific receptors*. 2020. V. 10. № 11263. DOI: 10.1038/s41598-020-67758-0.

⁸ Zhang X. S., Geng W. S., Jia J. J. Neurotoxin-induced animal models of Parkinson disease: pathogenic mechanism and assessment. *ASN Neuro*. 2018. V. 10. № 1. DOI: 10.1177/1759091418777438.

пізньої стадії паркінсонізму)⁹. Контрольні групи мишей обох ліній отримували розчинник МФТП (0,9 % розчин хлориду натрію). Оцінку показників у дослідних та контрольних групах мишей обох ліній проводили через 18 діб після одноразового введення відповідно МФТП або його розчинника.

Імунофенотипування клітин головного мозку за CD3, CD11b (Mac-1) маркерами проводили з використанням моноклональних антитіл до мембранних антигенів миші, кон'югованих з флуорохромами (BD Bioscience, USA): CD3–фікоеритрин-кон'юговані антитіла (кат. № 555275), CD11b–флуоресцеїнізоціонат-кон'юговані антитіла (кат. № 557396). Всі антитіла використовували в робочій концентрації 0,5 мкг/мл. В полістирольні пробірки об'ємом 5 мл вносили 1×10^6 клітин гомогенату головного мозку в 50 мкл буферу для фарбування (фосфатний буфер, який містить 0,1 % азид натрію та 1 % сироватку ембріонів корів) та додавали моноклональні антитіла (розведення 1:50). Проводили інкубацію протягом 20 хв при температурі 4 °С, після чого відмивали у буфері *CellWash*, центрифугували при 200 g протягом 5 хв з підтриманням температури 4 °С. Безпосередньо перед аналізом суспензію клітин пропускали через клітинні фільтри з діаметром пор 70 мкм. Вимірювання проводили на лазерному проточному цитофлуориметрі-сортері BD FACSAria (*Becton Dickinson*, США) за допомогою програми BD FACS Diva 6.1.

Фактори оксидативного стресу та антиоксидантного захисту головного мозку. Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали в гомогенатах головного мозку за методом Uchiyama¹⁰, з незначними модифікаціями. Принцип методу полягає у визначенні інтенсивності забарвлення, що утворюється у ході реакції між МДА і тиобарбітуратною кислотою (ТБК), яка відбувається у кислому середовищі при високій температурі. В результаті реакції утворюється триметиновий комплекс, що містить одну молекулу МДА і дві молекули ТБК і має характерний спектр поглинання з максимумом при довжині хвилі 535 нм. Вміст МДА вимірювали спектрофотометричним методом (спектрофотометр *μQuant*, *Bio-Tek*, США)

Активність антиоксидантних ферментів оцінювали у супернатантах гомогенатів головного мозку мишей спектрофотометричним методом

⁹ Labunets I. F. Labunets I. F. Behaviour in mice of different strains, sex and age with MPTP-model of Parkinson's disease. In collective monograph "Modern medical science and education in Ukraine and EU countries: imperatives, transformation, development vectors". Riga, Latvia : "Baltija Publishing". 2021. P. 36–51. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-029-2-3>

¹⁰ Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem*. 1978. V. 86. № 1. P. 271–278. DOI: 10.1016/0003-2697(78)90342-1.

(спектрофотометр μ Quant, Bio-Tek, США)¹¹. Для дослідження активності супероксиддисмутази (СОД) використовували метод, заснований на здатності ферменту пригнічувати реакцію аутоокиснення адреналіну (Fluka, Німеччина) в адренохром при рН 10,2. Активність СОД виражали в умовних одиницях із розрахунку на 1 мг білка за 1 хв. Активність каталази визначали з кінетики руйнування H_2O_2 (Riedel-deHaën, Німеччина) і виражали в мікромолях утилізованої H_2O_2 на 1 мг білка за 1 хвилину. Активність глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази (ГР) вимірювали за зменшенням NADPH (Sigma, США) у сполученій глутатіонредуктазній реакції з додаванням у реактивну суміш відповідних реагентів і виражали в наномолях окисненого NADPH на 1 мг білка за 1 хвилину. Вміст білка у стріатумі вимірювали за методом Лоурі.

Функціональні методи дослідження. Функціональний стан ЦНС вивчали за показниками поведінки у тестах «відкритого поля», на ригідність, а також у «ротарод-тесті»¹². Тест «відкрите поле» дає можливість оцінити у тварин: горизонтальну рухову активність (кількість перетнутих квадратів), орієнтовно-дослідницьку активність (кількість вертикальних стійок і заглядань у «нірки» – нірковий рефлекс), емоційну активність (кількість фекальних болюсів). Мишей всіх груп тестували впродовж 3 хв.

«Ротарод-тест» (тест із барабаном, що обертається) дає змогу вивчати у мишей координацію, рівновагу та м'язовий тонус. Швидкість обертів змінювали в установці послідовно з 10 об/хв (3,0 В, 300 мА) до 20 об/хв (5,0 В, 300 мА). Результати наводили у вигляді сумарного часу (секунда) утримання мишей на валу при 10 об/хв і 20 об/хв. Тривалість дослідження 10 хв.

Ригідність у мишей досліджували по довжині тіла та кроку, а також по довжині та ширині стопи (мм). Довжина кроку є одним із показників зміни ходи тварин і її зменшення свідчить про порушення м'язової функції. Перед оцінкою ходи стопи тварин обробляли нетоксичними розчинами фарб різного кольору.

¹¹ Labunets I. F., Talanov S. A., Vasilyev R. G. et al. Thymic hormones, antioxidant enzymes and neurogenesis in bulbus olfactorius of rats with hemiparkinsonism: effect of melatonin. *Int J Phys Pathophys*. 2016. V. 7. № 4. P. 285–298. DOI: 10.1615/IntJPhysPathophys.v7.i4.10.

¹² Labunets I. F. Behaviour in mice of different strains, sex and age with MPTP-model of Parkinson's disease. In collective monograph “*Modern medical science and education in Ukraine and EU countries: imperatives, transformation, development vectors*”. Riga, Latvia: “Baltija Publishing”. 2021. P. 36–51. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-029-2-3>; Fernagut P. O., Diguët E., Labattu B., Tison F. A simple method to measure stride length as an index of nigrostriatal dysfunction in mice. *J Neurosci Methods*. 2002. V. 113. № 2. P. 123–130. DOI: 10.1016/s0165-0270(01)00485-x.

Морфологічні дослідження. Із головного мозку виділяли середній мозок, а із спинного – поперековий відділ, які фіксували в 10 %-му нейтральному формаліні¹³. Надалі після стандартного проведення через спирти зростаючих концентрацій готували гістологічні зрізи компактної частини чорної субстанції та поперекового відділу спинного мозку товщиною 8–10 мкм, які фарбували толюїдиновим синім по Ніслю. При морфометрії у 10 полях зору виготовлених гістологічних препаратів підраховували частку структурно ушкоджених нейронів (клітини з ознаками цитолізу, гідропічної дистрофії, каріолізісу, каріопікнозу). Крім того, вимірювали середню площу (мкм²) цитоплазми нейронів чорної субстанції та спинного мозку на поперечних зрізах. Мікрофотографії досліджуваних ділянок головного і спинного мозку отримували на мікроскопі Olympus BX 51 (Японія). Морфометричний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Carl Zeiss software (AxioVision SE64 Rel.4.9.1).

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою критерію t Стьюдента. Різницю між досліджуваними показниками вважали вірогідною при значенні $P < 0,05$. Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували програму Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

2. Результати та їх обговорення

2.1. Вплив нейротоксину МФТП на вміст Т-лімфоцитів і макрофагів у головному мозку мишей різних ліній

Із таблиці 1 видно, що у мишей лінії FVB/N контрольної групи частка CD3+ клітин у головному мозку більша, ніж у мишей лінії 129/Sv, тоді як частка CD3-CD11b+ клітин і CD3+CD11b+ клітин, навпаки, менша.

Після введення МФТП у головному мозку мишей лінії FVB/N частка Т-лімфоцитів і макрофагів зростає, тоді як у мишей лінії 129/Sv значення цих показників зменшуються.

Отже, в головному мозку контрольних груп мишей лінії FVB/N і 129/Sv існують відмінності в числі клітин нейроzapалення (Т-клітини, макрофаги). Крім того, у мишей цих ліній зміни вмісту Т-лімфоцитів і макрофагів після введення нейротоксину МФТП різноспрямовані.

¹³ Labunets I. F. Behaviour in mice of different strains, sex and age with MPTP-model of Parkinson's disease. In collective monograph "Modern medical science and education in Ukraine and EU countries: imperatives, transformation, development vectors". Riga, Latvia : "Baltija Publishing". 2021. P. 36–51. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-029-2-3>; Lu W., Li J. P., Jiang, Z. D. et al. Effects of targeted muscle reinnervation on spinal cord motor neurons in rats following tibial nerve transection. *Neural Regen Res.* 2022. V. 17. P. 1827–1832. DOI:10.4103/1673-5374.332156.

Таблиця 1

Частка Т-клітин і макрофагів у головному мозку мишей різних ліній із експериментальною моделлю паркінсонізму, $M \pm m$

Показник	Миші лінії FVB/N		Миші лінії 129/Sv	
	Контроль (n = 7)	МФТП (n = 7)	Контроль (n = 7)	МФТП (n = 7)
CD3+, %	4,6 ± 0,2	6,0 ± 0,3 *	3,6 ± 0,2 #	2,5 ± 0,2 *#
CD3-CD11b+, %	0,6 ± 0,06	0,8 ± 0,07 *	1,2 ± 0,2 #	1,0 ± 0,2
CD3+CD11b+, %	0,5 ± 0,07	0,7 ± 0,08 *	2,4 ± 0,2 #	1,9 ± 0,1 *#

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю; # – $p < 0,05$ порівняно з мишами лінії FVB/N

2.2. Вплив нейротоксину МФТП на антиоксидантний захист головного мозку мишей різних ліній

Встановлено, що в контрольній групі мишей лінії FVB/N активність каталази в головному мозку вища, тоді як активність ГП і ГР менша, ніж у мишей контрольної групи лінії 129/Sv (таблиця 2).

Після введення МФТП спостерігається падіння активності каталази і ГР відносно групи контролю у мишей лінії FVB/N і, навпаки, підвищення активності СОД, ГП, ГР у мишей лінії 129/Sv.

Вміст МДА в головному мозку мишей зростає під впливом МФТП у мишей лінії FVB/N і не змінюється у мишей лінії 129/Sv.

Таблиця 2

Показники окисного стресу в головному мозку мишей різних ліній із експериментальною моделлю паркінсонізму, $M \pm m$

Показник	Миші лінії FVB/N		Миші лінії 129/Sv	
	Контроль (n = 8)	МФТП (n = 8)	Контроль (n = 8)	МФТП (n = 8)
Малоновий діальдегід, нмоль/мг	0,52 ± 0,10	0,84 ± 0,1*	0,76 ± 0,09	0,63 ± 0,10
Супероксид-дисмутаза, У/мг·хв	12,1 ± 0,9	12,2 ± 0,8	12,1 ± 0,7	14,0 ± 0,6 *
Каталаза, нмоль/мг·хв	1,43 ± 0,05	1,15 ± 0,03 *	0,76 ± 0,1 #	0,83 ± 0,09 #
Глутатіонпероксидаза, нмоль/мг·хв	8,0 ± 0,2	8,2 ± 0,1	8,8 ± 0,3 #	9,8 ± 0,4*#
Глутатіонредуктаза, нмоль/мг·хв	23,25 ± 1,2	16,1 ± 1,1 *	30,1 ± 1,1 #	34,9 ± 1,2 **

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю; # – $p < 0,05$ порівняно з мишами лінії FVB/N

Отже, в головному мозку мишей контрольних груп лінії FVB/N і 129/Sv існують відмінності в активності ряду антиоксидантних ферментів. Після введення МФТП у головному мозку мишей різних ліній спостерігаються різноспрямовані зміни вмісту МДА, а також активності антиоксидантних ферментів.

2.3. Вплив нейротоксину МФТП на морфо-функціональні зміни ЦНС у мишей різних ліній

Поведінка

Нами встановлена різниця у вихідному стані поведінки мишей ліній FVB/N і 129/Sv майже по всім досліджуваним показникам (таблиця 3). Якщо у мишей контрольної групи лінії FVB/N горизонтальна локомоторна активність, орієнтовно-дослідницька активність і м'язовий тонус виявились вище, то емоційна активність менша, ніж у мишей лінії 129/Sv.

Після введення МФТП орієнтовно-дослідницька активність зменшилась у мишей обох ліній, проте у мишей лінії 129/Sv виразніше (таблиця 3). Так, число стійок зменшилось у дослідних мишей лінії FVB/N і 129/Sv відповідно в 2,2 і 10 разів, а кількість заглядань у нірки – в 1,6 і 3,4 рази порівняно з групами контролю. Емоційна активність знизилась у дослідних мишей лінії FVB/N і не змінилась у мишей лінії 129/Sv. Після введення МФТП локомоторна активність і м'язовий тонус підвищились у мишей лінії FVB/N; у мишей лінії 129/Sv локомоторна активність (число квадратів і довжина кроку) суттєво зменшилась, а м'язовий тонус залишався без змін.

Зміни структури нейронів головного і спинного мозку

При морфометрії гістопрепаратів чорної субстанції головного мозку мишей обох ліній встановлено суттєве зростання числа ушкоджених нейронів і зменшення площі перикаріону нейронів після введення МФТП (таблиця 4). При цьому відсоток ушкоджених нейронів у мишей лінії FVB/N виявився вищим відносно групи контролю, ніж у мишей лінії 129/Sv: різниця із групою контролю була 29 разів і 23,2 рази, відповідно.

Під впливом МФТП у спинному мозку мишей обох ліній зростає число ушкоджених нейронів і зменшується площа перикаріону нейронів відносно групи контролю (таблиця 4). При цьому відсоток ушкоджених нейронів зростає у мишей ліній FVB/N і 129/Sv відповідно у 11,5 і 15 разів

Отже, під впливом МФТП у мишей ліній FVB/N і 129/Sv розвиваються моторні та немоторні порушення поведінки, лінійні особливості яких виявляються як у їх напрямку, так і виразності. Ушкоджуючий вплив МФТП на нейрони чорної субстанції головного мозку більш

виражений у мишей лінії FVB/N, тоді як на нейрони спинного мозку – у мишей лінії 129/Sv.

Таблиця 3

Показники поведінки у мишей різних ліній із експериментальною моделлю паркінсонізму, $M \pm m$

Показник	Миші лінії FVB/N		Миші лінії 129/Sv	
	Контроль (n = 8)	МФТП (n = 8)	Контроль (n = 8)	МФТП (n = 8)
Кількість квадратів	107,0 ± 10,4	150,0 ± 5,4 *	60,4 ± 9,3 #	30,1 ± 12,3*#
Кількість стійок	26,8 ± 4,6	12,4 ± 4,6 *	2,0 ± 0,6 #	0,2 ± 0,02*#
Кількість заглядань у «нірки»	6,2 ± 0,9	3,8 ± 0,4 *	2,4 ± 0,6 #	0,7 ± 0,2*#
Кількість болосів	0,3 ± 0,1	0,1 ± 0,01 *	1,9 ± 0,6 #	2,0 ± 0,6#
Довжина тіла, мм	72,0 ± 1,3	75,0 ± 2,9	76,2 ± 1,2 #	74,8 ± 3,0
Довжина кроку, мм	45,2 ± 2,3	43,4 ± 2,1	46,0 ± 3,6	27,4 ± 1,3*#
Довжина стопи, мм	12,0 ± 0,3	10,2 ± 0,5 *	12,7 ± 0,4	12,2 ± 0,6 #
Ширина стопи, мм	8,1 ± 0,2	8,0 ± 0,2	7,1 ± 0,4 #	6,8 ± 0,3#
Утримання на валу, с	570,2 ± 73,2	778,1 ± 68,2*	290,2 ± 63,2#	301,2 ± 65,2#

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з мишами контрольної групи; # – $p < 0,05$ порівняно з мишами лінії FVB/N

Таблиця 4

Морфометричні показники нейронів головного та спинного мозку у мишей різних ліній із експериментальною моделлю паркінсонізму, $M \pm m$

Показник	Миші лінії FVB/N		Миші лінії 129/Sv	
	Контроль (n = 6)	МФТП (n = 6)	Контроль (n = 6)	МФТП (n = 6)
Чорна субстанція головного мозку				
Число ушкоджених нейронів, %	3,2 ± 0,7	93,2 ± 4,6 *	3,0 ± 1,1	69,7 ± 19,7 *
Площа перикаріону, μm^2	446,5 ± 32,7	220,8 ± 19,5 *	628,2 ± 61,2 #	352,1 ± 19,2*#
Поперековий відділ спинного мозку				
Число ушкоджених нейронів, %	2,8 ± 0,5	32,2 ± 3,2 *	3,0 ± 0,4	45,2 ± 4,1 *#
Площа перикаріону, μm^2	804,7 ± 32,3	406,9 ± 20,2 *	755,0 ± 31,3	477,0 ± 35,2 *

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з групами контролю; # – $p < 0,05$ порівняно з мишами лінії FVB/N

Таким чином, нами встановлено, що під впливом нейротоксину МФТП зміни вмісту клітин нейрозапалення (Т-лімфоцити, макрофаги) та МДА, активності антиоксидантних ферментів у головному мозку, структури нейронів чорної субстанції і поперекового відділу спинного мозку, а також поведінки дорослих мишей самиць у значній мірі залежать від їх гаплотипу за системою Н-2.

На сьогодні ХП діагностують не тільки в похилому, але й більш молодому віці.

Саме тому в роботі ми використовували дорослих мишей (віком 6–7 міс.) різних ліній, вік яких є адекватним для моделювання паркінсонізму. В наших дослідженнях було підтверджено встановлений раніше факт значної зміни рухової активності у дорослих мишей-самиць лінії FVB/N і 129/Sv після одноразового введення МФТП у дозі 30 мг/кг, що спостерігалось на тлі суттєвого ушкодження структури нейронів чорної субстанції головного мозку¹⁴. Посилення горизонтальної локомоторної активності у дослідних мишей-самиць лінії FVB/N може бути пов'язано з тимчасовим підвищенням вмісту позаклітинного дофаміну в середньому мозку (перед його подальшим зниженням)¹⁵. Виявлені нами зміни емоційної та дослідницької активності після введення МФТП мишам лінії FVB/N і 129/Sv, скоріше за все, розвиваються в результаті ушкоджуючого впливу нейротоксину на структури головного мозку, що їх регулюють¹⁶. Відомо, що кора головного мозку, стовбур мозку, мозочок, базальні ганглії, мотонейрони спинного мозку в результаті своїх взаємодій впливають на позу та рух тварин. Крім того, церебральна кора разом із структурами лімбічної системи і гіпоталамусом забезпечує нервову регуляцію емоційних проявів поведінкових реакцій.

Викликає інтерес виявлений нами факт лінійних особливостей змін деяких показників поведінки у мишей після ін'єкції МФТП. Відмінності поведінки у мишей різних ліній автори пояснюють генетичними

¹⁴ Labunets I. F. Behaviour in mice of different strains, sex and age with MPTP-model of Parkinson's disease. In collective monograph "Modern medical science and education in Ukraine and EU countries: imperatives, transformation, development vectors". Riga, Latvia : "Baltija Publishing". 2021. P. 36–51. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-029-2-3>

¹⁵ Torres E. R., Akinyeke T., Stagaman K. et al. Effects of sub-chronic MPTP exposure on behavioral and cognitive performance and the microbiome of wild-type and mGlu8 knockout female and male mice. *Front Behav Neurosci.* 2018. V.12. Article 140. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00140.

¹⁶ Guo J.-D., Zhao X., Li Y. et al. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease (Review). *Int J of molecular medicine.* 2018. V. 41. P. 1817–1825. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3406; Mathai A., Ma Y., Pare J.-F. et al. Reduced cortical innervation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated parkinsonian monkeys. *Brain.* 2015. V. 138. P. 946–952. DOI: 10.1093/brain/aww018.

особливостями пластичності синапсів структур головного мозку, які відповідають за навчання, пам'ять і рух, а також метаболізму в них нейротрансмітерів і фосфоліпідів¹⁷. Крім того, подібні зміни у поведінці мишей різних ліній можна пояснити їх різною чутливістю до дії нейротоксину, що обумовлено особливостями активності моноамінооксидази В головного мозку, різними темпами метаболізму нейротоксичних засобів в організмі, а також відмінностями у толерантності до окисного стресу¹⁸.

Відомо, що одним із факторів окисного стресу, який ушкоджує нейрони чорної субстанції у пацієнтів із ХП, так і у мишей із МФТП моделлю паркінсонізму, є МДА¹⁹. Він утворюється в результаті пероксидації поліненасичених жирних кислот і здатний вступати в реакцію з нуклеїновими кислотами, фосфоліпідами та амінокислотами. За нашими даними, під впливом МФТП вміст МДА у головному мозку дорослих мишей лінії FVB/N зростає, що співпадає зі зниженням активності каталази і ГР. В той же час підвищення активності СОД, ГР і ГП в головному мозку дослідних мишей лінії 129/Sv спостерігається на тлі відсутності змін вмісту МДА. Лінійні особливості змін активності антиоксидантних ферментів у мишей після введення МФТП можуть відзеркалювати особливості стану антиоксидантного захисту головного мозку. Так, за нашими даними, для дорослих мишей лінії 129/Sv характерна більш висока, ніж у мишей лінії FVB/N активність деяких антиоксидантних ферментів головного мозку, що сприяє зниженню вмісту МДА ще в ранні терміни дії цього нейротоксину²⁰.

Треба зазначити, що при НДЗ в головному мозку, окрім МДА, суттєво зростає вміст ROS (Reactive Oxygen Species), які також ушкоджують структуру нейронів ЦНС. Тому ми не виключаємо, що у мишей лінії 129/Sv висока активність антиоксидантних ферментів сприяє зменшенню вмісту ROS.

¹⁷ Nguyen P. V. Comparative plasticity of brain synapses in inbred mouse strains. *J Exp Biol.* 2006. 209. P. 2293–2303. DOI:10.1242/jeb.01985; Pick Ch.G., Yanai J. Studied into the mechanisms of strain differences in hippocampus-related behaviors. *Behav Genet.* 1989. V. 19. № 2. P. 315–325. DOI: 10.1007/BF01065913.

¹⁸ Jackson-Lewis V., Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nature Protocols.* 2007. V. 2. № 1. P. 141–151. DOI: 10.1038/nprot.2006.342; Meredith G. E., Rademacher D. J. MPTP mouse models of Parkinson's disease: an update. *J Parkinsons Dis.* 2011. V. 1. № 1. P. 19–33. DOI: 10.3233/JPD-2011-11023.

¹⁹ Guo J.-D., Zhao X., Li Y. et al. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease (Review). *Int J of molecular medicine.* 2018. V. 41. P. 1817–1825. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3406; Hwang O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Exp Neurobiol.* 2013. V. 22. № 1. P. 11–17. DOI: 10.5607/en.2013.22.1.11.

²⁰ Labunets I. F. Behavioral features in the mice of various strains and sex with model of parkinsonism. *Fiziol Zh.* 2020. V. 66, № 1. С. 18–24. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz>.

Крім факторів окисного стресу, токсичний вплив МФТП на нейрони чорної субстанції та інших структур головного мозку може бути опосередкований прозапальними цитокінами (ТНФ-альфа, ІЛ-1бета, ІФН-гама), які синтезує активована мікроглія; мають також значення продукти Т-лімфоцитів, які інфільтрують головний мозок тварин²¹. Показано наявність Т-лімфоцитів (Т-хелперів і Т-супресорів) у чорній субстанції пацієнтів із ХП²². Ушкоджуючий ефект МФТП на дофамінергічні нейрони чорної субстанції значно слабшає у мишей із відсутністю зрілих Т-клітин. У свою чергу в експерименті показано активуючий вплив цитокінів, що синтезують клітини активованої мікроглії/макрофаги, на міграцію Т-лімфоцитів із периферії у головний мозок. У нашому експерименті після введення МФТП підвищення числа активованих макрофагів у головному мозку мишей лінії FVB/N співпадає зі зростанням в ньому частки Т-лімфоцитів. Мабуть тому ми спостерігали більш виражене порушення структури нейронів чорної субстанції у дослідних мишей лінії FVB/N порівняно з мишами лінії 129/Sv. Доведено, що для формування особливостей морфо-функціональних змін ЦНС під впливом МФТП мають значення лінійні відмінності у стані базальної секреції деяких цитокінів²³.

При ХП викликають інтерес зміни структури нейронів спинного мозку, оскільки вони можуть зробити внесок у розвиток моторних порушень. Так, авторами показано, що при цій патології дегенеративні структурні зміни в спінальних нейронах пов'язані з акумуляцією токсичних білків (альфа-синуклеїн), розвитком реактивного гліозу з вираженою активацією мікроглії, зниженням активності мітохондріального комплексу IV в нейронах і гліоцитах, порушенням шляхів метаболізму глюкози, підвищенням експресії та активності таких білків, як кальпаїн, каспаза-3, p53²⁴. Нами встановлено, що у мишей лінії FVB/N

²¹ Meredith G. E., Rademacher D. J. MPTP mouse models of Parkinson's disease: an update. *J Parkinsons Dis.* 2011. V. 1. № 1. P. 19–33. DOI: 10.3233/JPD-2011-11023; Appel S. H., Beers D. R., Henkel J S. The T cell-microglial dialogue in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis: are we listening? *Trends Immunol.* 2010. V. 31. № 1. P. 7–17. DOI: 10.1016/j.it.2009.09.003

²² Appel S. H., Beers D. R., Henkel J S. The T cell-microglial dialogue in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis: are we listening? *Trends Immunol.* 2010. V. 31. № 1. P. 7–17. DOI: 10.1016/j.it.2009.09.003

²³ Szade A., Nowak W. N., Szade K. et al. Effect of crossing C57Bl/6 and FVB mouse strains on basal cytokine expression. *Mediators inflammation.* 2015. Article ID762419. DOI: 10.1155/2015/762419.

²⁴ Knaryan V. N., Samantaray S., Gal C. et al. Tracking extranigral degeneration in animal models of Parkinson's disease: Quest for effective therapeutic strategies. *J Neurochem.* 2011. V. 118. № 3. P. 326–338. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07320.x; Samantaray S., Knaryan V. N., Shields D. C. Critical role of calpain in spinal cord degeneration in Parkinson's disease. *JNC.* 2013. V. 127. P. 880–890. DOI: 10.1111/jnc.12374; Jingjing J., Lei S., Zhifeng L.

і 129/Sv під впливом МФТП розвиваються структурні зміни мотонейронів поперекового відділу спинного мозку. При цьому у мишей лінії 129/Sv ушкодження нейронів спинного мозку більш виражене, ніж у мишей лінії FVB/N, і співпадає з менш значним ушкодженням нейронів чорної субстанції у таких тварин. Подібну картину ми спостерігали у дорослих щурів із різними стадіями паркінсонізму, у яких виражені зміни рухової активності спостерігались на тлі значних порушень структури мотонейронів спинного мозку і незначних змін структури нейронів чорної субстанції²⁵. Тобто, дегенеративні зміни у спинному мозку є важливими для порушень моторної активності тварин на різних стадіях паркінсонізму.

ВИСНОВКИ

1. Існують відмінності в числі Т-лімфоцитів, макрофагів, активності антиоксидантних ферментів у головному мозку, а також у поведінкових реакціях дорослих мишей самиць із різним гаплотипом за системою H-2.

2. У дорослих мишей самиць лінії FVB/N і 129/Sv вміст клітин нейрозапалення (Т-лімфоцити і макрофаги) і активність деяких антиоксидантних ферментів у головному мозку змінюються під впливом нейротоксину МФТП. Напрямок змін значень показників (підвищення або зниження) у таких тварин залежить від їх гаплотипу за системою H-2.

3. Під впливом МФТП у дорослих мишей самиць лінії FVB/N і 129/Sv спостерігаються моторні та немоторні зміни поведінки. При цьому існують лінійні особливості порушень поведінкових реакцій, які виявляються як у їх напрямку, так і виразності.

4. У дорослих мишей самиць лінії FVB/N і 129/Sv після введення МФТП змінюється структура нейронів компактної частини чорної субстанції головного мозку і нейронів поперекового відділу спинного мозку. Виразність ушкоджуючого впливу нейротоксину на нейрони ЦНС у значній мірі залежить від гаплотипу мишей за системою H-2.

5. Запропонований підхід відтворення паркінсонізму на мишах із різним гаплотипом за системою H-2, яка є аналогом HLA людини, може бути моделлю для вивчення механізмів розвитку цієї патології за участі факторів нейрозапалення та окисного стресу, яку можна екстраполювати в клінічні умови.

Critical role of calpain in inflammation. *Biomed Rep.* 2016. V. 5. № 6. P. 647–652. DOI: 10.3892/br.2016.785.

²⁵ Labunets I. F., Chaikovskiy Y. B., Savosko S. I. et al. Effects of melatonin on the behavioral indices and structural characteristics of cerebral and spinal neurons of rats with experimental hemiparkinsonism. *Neurophysiology.* 2018. V. 50. № 1. P. 11–22. DOI: 0090-2977/18/5001-0011.

Визначення відмінностей функціонування ЦНС у експериментальних мишей із різним гаплотипом за Н-2 дозволить прогнозувати особливості реакції організму при нейродегенеративній патології за генетичною характеристикою індивідуума, а також бути підґрунтям при розробці індивідуалізованих підходів до терапії паркінсонізму.

АНОТАЦІЯ

Хвороба Паркінсона (ХП) характеризується моторними, сенсорними, емоційними, вегетативними і когнітивними порушеннями. Показано вплив продуктів клітин нейрозапалення (Т-лімфоцити і макрофаги) і факторів окисного стресу на розвиток цієї патології. Встановлено зв'язок між змінами функціонування генів головного комплексу гістосумісності та схильністю до розвитку ХП.

Мета роботи – Оцінити зміни вмісту Т-лімфоцитів, макрофагів, активності антиоксидантних ферментів у головному мозку, структури нейронів чорної субстанції та спинного мозку, а також поведінкових реакцій у дорослих мишей із різним гаплотипом за системою Н-2 з експериментальною моделлю паркінсонізму.

Методи. Дорослим мишам самицям лінії FVB/N (генотип Н-2^a) і 129/Sv (генотип Н-2^b) вводили нейротоксин 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП) у дозі 30 мг/кг 1 раз. У головному мозку оцінювали вміст CD3+, CD3-CD11b+ і CD3+CD11b+ клітин, малонового діальдегіду та активність антиоксидантних ферментів; досліджували структуру нейронів чорної субстанції головного мозку та поперекового відділу спинного мозку; оцінювали поведінку в тестах «відкрите поле», на ригідність і «ротарод тесті».

Результати. Встановлено, що у дорослих мишей самиць лінії FVB/N і 129/Sv після введення однакової дози МФТП вміст Т-лімфоцитів, макрофагів і активність антиоксидантних ферментів у головному мозку змінюються, проте спрямованість змін значень показників (підвищення або зниження) залежить від гаплотипу тварин за системою Н-2. Під впливом МФТП у мишей обох ліній порушується моторна і немоторна (орієнтовно-дослідницька, емоційна) активність; при цьому лінійні відмінності таких порушень виявляються у напрямку змін значень показників, а також їх виразності. Після введення нейротоксину порушення структури нейронів чорної субстанції більш виражені у мишей лінії FVB/N, а нейронів поперекового відділу спинного мозку – у мишей лінії 129/Sv.

ВИСНОВКИ. У дорослих мишей самиць гаплотип за системою Н-2 впливає на спрямованість змін у головному мозку вмісту Т-лімфоцитів і макрофагів, активності антиоксидантних ферментів, а також проявів

порушень поведінкових реакцій, спричинених введенням нейротоксину МФТП. Гаплотип мишей за системою H-2 також впливає на виразність ушкоджуючого впливу нейротоксину на структуру нейронів чорної субстанції головного мозку і поперекового відділу спинного мозку.

Література

1. Карабань І. М. Сучасні аспекти діагностики та медикаментозної терапії хвороби Паркінсона. *Журнал неврології ім. І. М. Маньковського*. 2015. Т. 3. № 1. С. 50–57.

2. Gonzalez H. T-cell-mediated regulation of neuroinflammation involved in neurodegenerative diseases. *J Neuroinflammation*. 2014. V. 11. № 201. P. 11. DOI: 10.1186/s12974-014-0201-8

3. Guo J.-D., Zhao X., Li Y. et al. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease (Review). *Int J of molecular medicine*. 2018. V. 41. P. 1817–1825. DOI:10.3892/ijmm.2018.3406.

4. Simon D. K., Tanner C. M., Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics and pathophysiology. *Clin Geriatr*. 2020. V. 36. № 1. P. 1–12. Doi:10.1016/j.cger.2019.08.002

5. Fisher E. M., Bannerman D. M. Mouse models of neurodegeneration: know your question, know your mice. *Sci Transl Med*. 2019. V. 11. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag1818.

6. Qosa H., Kaddoumi A. Effect of mouse strain as a background for Alzheimer's disease models on the clearance of amyloid- β . *J Syst Integr Neurosci*. 2016. V. 2. № 2. P. 135–140. doi: 10.15761/JSIN.1000123

7. Seeger D. R., Murphy E. J. Mouse strain impacts fatty acid uptake and trafficking in liver, heart and brain: a comparison of C57BL/6 and Swiss Webster mice. *Lipids*. 2016. V. 51. № 5. P. 549–560. DOI: 10.1007/s11745-015-4117-6.

8. Matsio K., Watanabe T., Takenaka A. Effect of dietary vitamin E on oxidative stress-related gene-mediated differences in anxiety-like behavior in inbred strains of mice. *Physiology & Behavior*. 2019. V. 207. P. 64–72. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.04.026.

9. Bhattacharjee S., Zhao Y., Hill J. M. et al. Aluminium and its potential contribution to Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci*. 2014. V. 6, № 62. P. 3. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00062.

10. Zhang X. S., Geng W. S., Jia J. J. Neurotoxin-induced animal models of Parkinson disease: pathogenic mechanism and assessment. *ASN Neuro*. 2018. V. 10. № 1. DOI: 10.1177/1759091418777438.

11. Eltokhi A., Kurpiers B., Pitzer C. Behavioral tests assessing neuropsychiatric phenotypes in adolescent mice reveal strain- and sex specific

effects. *Scientific receptors*. 2020. V. 10. № 11263. DOI: 10.1038/s41598-020-67758-0.

12. Labunets I. F. Behaviour in mice of different strains, sex and age with MPTP-model of Parkinson's disease. In collective monograph "Modern medical science and education in Ukraine and EU countries:imperatives, transformation, development vectors". Riga, Latvia : "Baltija Publishing". 2021. P. 36–51. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-029-2-3>

13. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem*. 1978. V. 86. № 1. P. 271–278. DOI: 10.1016/0003-2697(78)90342-1.

14. Labunets I. F., Talanov S. A., Vasilyev R. G. et al. Thymic hormones, antioxidant enzymes and neurogenesis in bulbous olfactorius of rats with hemiparkinsonism:effect of melatonin. *Int J Phys Pathophys*. 2016. V. 7. № 4. P. 285–298. DOI: 10.1615/IntJPhysPathophys.v7.i4.10.

15. Fernagut P. O., Diguat E., Labattu B., Tison F. A simple method to measure stride length as an index of nigrostriatal dysfunction in mice. *J Neurosci Methods*. 2002. V. 113. № 2. P. 123–130. DOI: 10.1016/s0165-0270(01)00485-x.

16. Lu W., Li J. P., Jiang, Z. D. et al. Effects of targeted muscle reinnervation on spinal cord motor neurons in rats following tibial nerve transection. *Neural Regen Res*. 2022. V. 17. P. 1827–1832. DOI:10.4103/1673-5374.332156.

17. Torres E. R., Akinyeke T., Stagaman K. et al. Effects of sub-chronic MPTP exposure on behavioral and cognitive performance and the microbiome of wild-type and mGlu8 knockout female and male mice. *Front Behav Neurosci*. 2018. V. 12. Article 140. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00140.

18. Mathai A., Ma Y., Pare J.-F. et al. Reduced cortical innervation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated parkinsonian monkeys. *Brain*. 2015. V. 138. P. 946–952. DOI: 10.1093/brain/awv018.

19. Nguyen P. V. Comparative plasticity of brain synapses in inbred mouse strains. *J Exp Biol*. 2006. 209. P.2293–2303. Doi:10.1242/jeb.01985.

20. Pick Ch.G., Yanai J. Studied into the mechanisms of strain differences in hippocampus-related behaviors. *Behav Genet*. 1989. V.19. № 2. P.315–325. Doi:10.1007/BF01065913.

21. Jackson-Lewis V., Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nature Protocols*. 2007. V. 2. № 1. P. 141–151. DOI: 10.1038/nprot.2006.342.

22. Meredith G. E., Rademacher D. J. MPTP mouse models of Parkinson's disease: an update. *J Parkinsons Dis*. 2011. V. 1. № 1. P. 19–33. DOI: 10.3233/JPD-2011-11023.

23. Hwang O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Exp Neurobiol.* 2013. V. 22. № 1. P. 11–17. DOI: 10.5607/en.2013.22.1.11.
24. Labunets I. F. Behavioral features in the mice of various strains and sex with model of parkinsonism. *Fiziol Zh.* 2020. V. 66. № 1. C. 18–24. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz>.
25. Appel S. H., Beers D. R., Henkel J S. The T cell-microglial dialogue in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis: are we listening? *Trends Immunol.* 2010. V. 31. № 1. P. 7–17. DOI: 10.1016/j.it.2009.09.003
26. Szade A., Nowak W. N., Szade K. et al. Effect of crossing C57Bl/6 and FVB mouse strains on basal cytokine expression. *Mediators inflammation.* 2015. Article ID762419. Doi:10.1155/2015/762419.
27. Knaryan V. N., Samantaray S., Gal C. et al. Tracking extranigral degeneration in animal models of Parkinson's disease: Quest for effective therapeutic strategies. *J Neurochem.* 2011, V. 118. № 3. P. 326–338. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07320.x.
28. Samantarray S., Knaryan V. N., Shields D. C. Critical role of calpain in spinal cord degeneration in Parkinson's disease. *JNC.* 2013. V. 127. P. 880–890. DOI: 10.1111/jnc.12374.
29. Jingjing J., Lei S., Zhifeng L. Critical role of calpain in inflammation. *Biomed Rep.* 2016. V. 5. № 6. P. 647–652 DOI:10.3892/br.2016.785.
30. Labunets I. F., Chaikovsky Y. B., Savosko S. I. et al. Effects of melatonin on the behavioral indices and structural characteristics of cerebral and spinal neurons of rats with experimental hemiparkinsonism. *Neurophysiology.* 2018. V. 50. № 1. P. 11–22. DOI: 0090-2977/18/5001-0011.

Information about the author:

Labunets Irina Fedorivna,

<https://orcid.org/0009-0000-3854-0959>

Doctor of Medical Sciences,

Head of the Experimental Modeling Laboratory,

Cell and Tissue Technologies Department,

Institute of Genetic and Regenerative Medicine,

National Scientific Center “M. D. Strazhesko Institute of Cardiology,

Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy

of Medical Sciences of Ukraine”

5, Svyatoslav Horobry ave., Kyiv, 03151, Ukraine