

## ПОВЕДІНКА У МИШЕЙ РІЗНИХ ЛІНІЙ, СТАТІ ТА ВІКУ ІЗ МФТП-МОДЕЛЛЮ ПАРКІНСОНІЗМУ

Лабунець І. Ф.

### ВСТУП

Серед патологій центральної нервової системи (далі – ЦНС) особливу увагу привертає таке прогресуюче нейродегенеративне захворювання як хвороба Паркінсона (далі – ХП), яке є досить поширеним серед населення, має тенденцію до зростання і призводить до інвалідизації пацієнтів. Характерні зміни рухової функції (гіпокінезія, тремор, ригідність) при ХП з'являються у разі загибелі понад 60-70% дофамінергічних нейронів компактної частини чорної субстанції головного мозку та вираженого дефіциту дофаміну в неостріатумі<sup>1</sup>.

Для цієї патології властиві і немоторні симптоми: порушення вегетативні, когнітивні, порушення інтелекту, інсомнія. Встановлено вплив статі та спадковості на частоту і клінічний перебіг ХП<sup>2</sup>. Хоча це захворювання діагностується здебільшого в похилому віці, його розвиток тривалий, а досимптомний період триває 10-20 років. Відомі випадки виявлення ХП у віковий період від 30 до 40 років. Саме тому є актуальним дослідження змін поведінки тварин із паркінсонізмом з урахуванням їхньої статі, лінії та віку.

Вивчення механізмів розвитку ХП і розробка нових підходів до терапії не досить ефективні без використання адекватних експериментальних моделей цієї патології. Серед експериментальних моделей паркінсонізму необхідно звернути увагу на токсичні, оскільки нині встановлена потенційна роль екзо- і ендогенних токсинів для розвитку патології<sup>3</sup>. Так, після системного введення мишам нейротоксину 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (далі – МФТП) спостерігаються ушкодження

---

<sup>1</sup> Karaban I.N., Karaban N.V., Karasevych N.V. The ways of neuroprotection in Parkinson's disease. *International neurological journal*. 2011. № 6(44). P. 95–99.

<sup>2</sup> Zagni E., Simoni L., Colombo D. Sex and gender differences in central nervous system-related disorders. *NeuroSci J*. 2016. Article ID 2827090. P. 13. Doi: 10.1155/2016/2827090.

<sup>3</sup> Gonchar O., Mankovska I., Rozova K., Bratus L., Karaban I. Novel approaches to correction of mitochondrial dysfunction and oxidative disorders in Parkinson's disease. *Fiziol. Zh*. 2019. № 3(65). P. 61–72. Doi: 10.15407/12.65.03.06. Zeng X.S., Geng W.Sh., Jia J.J. Neurotoxin-induced animal models of Parkinson disease: pathogenic mechanism and assessment. *ASN Neuro*. 2018. 10. P. 1–15. Doi:10.1177/175909/418777438.

дофамінергічних нейронів чорної субстанції та моторні порушення, які нагадують симптоми ХП у людини<sup>4</sup>. Крім того, токсичний метаболіт МФТП (МФП+) структурно подібний до ендogenous нейротоксину N-метил-норсалсоліну, який виявляється у чорній субстанції пацієнтів із ХП. Встановлено вплив віку та статі тварин на зміни функціонування нервової системи у відповідь на дію нейротоксинів<sup>5</sup>.

Мета цієї роботи – оцінити вплив нейротоксину МФТП на поведінку мишей різних ліній, статі та віку.

## 1. Матеріали та методи

*Тварини.* Досліди проводили на дорослих (6-7 міс.) і старіючих (15-16 міс.) мишах різної статі лінії FVB/N (генотип H-2<sup>q</sup>, n = 98) і 129/Sv (генотип H-2<sup>b</sup>, n = 98) із розплідника Державної установи «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України». Тварин утримували у стандартних умовах віварію при фіксованому режимі освітлення 12:12. Миші віком 6-7 міс. є більш адекватним об'єктом для вивчення етапів розвитку паркінсонізму порівняно із молодими мишами (1,5-3 міс.), яких автори широко використовують для подібних досліджень<sup>6</sup>.

За нашими даними, для дорослих мишей ліній FVB/N і 129/Sv властиві відмінності нейрохімічні, нейроендокринні та імунологічні, є особливості реакції нервових клітин головного мозку на введення нейротоксинів<sup>7</sup>. Усі експериментальні роботи проводили відповідно до

---

<sup>4</sup> Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kkucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N. et al. Modeling of preclinical and clinical stages of Parkinson's disease in mice. *Neuroscience*. 2011. 181. P. 175–188. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.007.

<sup>5</sup> Zagni E., Simoni L., Colombo D. Sex and gender differences in central nervous system-related disorders. *NeuroSci J*. 2016. Article ID 2827090. P. 13. DOI: 10.1155/2016/2827090.

Labunets I.F. Possibilities and prospects of the application of the in vivo and in vitro toxic cuprizone model for demyelination in experimental and clinical neurology (literature review and own research results). *Ukrainian Neurological Journal*. 2018. № 2. P. 63–68. Doi: 10.30978/UNZ2018263.

<sup>6</sup> Zeng X.S., Geng W.Sh., Jia J.J. Neurotoxin-induced animal models of Parkinson disease: pathogenic mechanism and assessment. *ASN Neuro*. 2018. 10. P. 1–15. Doi:10.1177/175909/418777438. Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kkucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N. et al. Modeling of preclinical and clinical stages of Parkinson's disease in mice. *Neuroscience*. 2011. 181. P. 175–188. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.007.

<sup>7</sup> Labunets I.F. Possibilities and prospects of the application of the in vivo and in vitro toxic cuprizone model for demyelination in experimental and clinical neurology (literature review and own research results). *Ukrainian Neurological Journal*. 2018. № 2. P. 63–68. Doi: 10.30978/UNZ2018263.

Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» та «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою».

*Модель.* Нейротоксин МФТП (“Sigma”, США) вводили мишам підшкірно (у ділянку шиї) за такими схемами: у дозі 12 мг/кг 4-разово з інтервалом 2 год. або разово у дозі 30 мг/кг. Використання таких схем дає можливість відтворити у молодих мишей ранню та пізню стадії розвитку паркінсонізму, яким відповідає різний ступінь морфо-функціональних порушень центральної нервової системи (далі – ЦНС)<sup>8</sup>. Ми встановили, що введення МФТП за згаданими вище схемами мишам віком 6-7 міс. та 15-16 міс. лінії FVB/N і 129/Sv призводить до ушкодження до 50% або понад 70% дофамінергічних нейронів чорної субстанції головного мозку<sup>9</sup>.

*Експериментальні групи.* Дорослих мишей обох ліній і статі розділили на групи (у кожній групі по 10 тварин): контрольні миші, які отримували розчинник МФТП (0,9%-й розчин хлориду натрію); миші, які отримували МФТП у дозі 12 мг/кг 4 рази з інтервалом 2 год.; миші, яким вводили МФТП разово у дозі 30 мг/кг. Старіючих мишей обох ліній і статі розділили на групи (у кожній групі по 9 особин), яким вводили один раз МФТП у дозі 30 мк/кг (дослідні тварини) або розчинник (контрольні миші). Дослідження у групах проводили через 18 діб після введення МФТП або його розчинника.

*Функціональний стан ЦНС* вивчали за показниками поведінки у тесті «відкритого поля», «ротарод-тесті» та тесті на ригідність<sup>10</sup>. Перший дає змогу оцінити у тварин активності: горизонтальну рухову (кількість пересічених квадратів), вертикальну рухову (кількість вертикальних стійок), емоційну (кількість фекальних болосів), дослідницьку (кількість заглядань у «нірки» – нірковий рефлекс).

Мишей усіх груп тестували протягом 3 хв. «Ротарод-тест» (тест із барабаном, який обертається) дає змогу досліджувати координацію, рівновагу та м'язовий тонус мишей. Швидкість обертів в установці

---

<sup>8</sup> Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kkucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N. et al. Modeling of preclinical and clinical stages of Parkinson's disease in mice. *Neuroscience*. 2011. 181. P. 175–188. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.007.

<sup>9</sup> Labunets I.F., Utko N.A., Savosko S.I., Panteleymonova T.N., Butenko G.M. Changes in nigral neuronal structure, indices of antioxidant protection of the brain and behavior in mice of different age with MPTP parkinsonism model *International Neurological Journal*. 2020. № 3(16). С. 7–15. Doi: 10.22141/2224-0713.16.3.2020.203444.

<sup>10</sup> Amikishieva A.V. Behavioral phenotyping: up-to date methods and equipment. *Vestnik VOGiS*. 2009. № 3(13). P. 529–542. Fernagut P.O., Diguets E., Labattu B., Tison F. A simple method to measure stride length as an index of nigrostriatal dysfunction in mice. *J. Neurosci. Methods*. 2002. № 2(113). P. 123–130. Doi: 10.1016/S0165-0270(01)00485-X.

змінювали послідовно із 10 (3,0 В, 300 мА) до 20 об/хв (5,0 В, 300 мА). Результати наводили у вигляді сумарного часу (секунда) утримання на валу при 10 і 20 об/хв. Ригідність у тварин оцінювали за довжиною тіла та кроку, а також за довжиною та шириною стопи (міліметри). Довжина кроку є одним із показників зміни ходи тварин, її зменшення свідчить про порушення м'язової функції. Перед оцінкою ходи стопи тварин обробляли нетоксичними розчинами фарб різного кольору.

*Статистичний аналіз* результатів проводили за допомогою критерію t Стьюдента. Різницю між досліджуваними показниками вважали достовірно 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 МФТП на поведінку дорослих мишей різних ліній і статі

Ми встановили, що у дорослих мишей лінії FVB/N горизонтальна і вертикальна рухова, а також дослідницька активність у тесті «відкритого поля» значно вища, ніж у мишей лінії 129/Sv<sup>11</sup>. Такі ж відмінності у поведінці виявлено у цьому дослідженні і у мишей ліній FVB/N і 129/Sv контрольних груп (Табл. 1, 2). Крім того, у контрольній групі мишей-самиць лінії 129/Sv емоційна активність перевищувала значення показника не лише у самців цієї лінії, але й у самиць лінії FVB/N. У «ротород-тесті» час утримання на валу мишей лінії FVB/N перевищував той, який реєструвався у тварин лінії 129/Sv (Табл. 1, 2). Час утримання на валу самиць лінії 129/Sv був вищий, ніж у самців цієї лінії.

Виявлено генетичні та статеві особливості змін поведінки у дослідних мишей (Табл. 1, 2). Так, у мишей різних статей лінії FVB/N чотириразове введення МФТП у дозі 12 мг/кг призвело до зменшення вертикальної рухової активності та довжини кроку, тоді як зміни горизонтальної рухової активності були різноспрямованими. У самців після одноразової ін'єкції нейротоксину у дозі 30 мг/кг на тлі зниження вертикальної рухової активності підвищувалася емоційна активність та час утримання на валу. У самиць цієї лінії була підвищена горизонтальна рухова активність, а час утримання на валу поєднувався зі зменшенням вертикальної рухової та дослідницької активності. Крім того, у них встановлено суттєве зменшення довжини стопи (із  $13,0 \pm 0,3$  до  $11,2 \pm 0,6$  мм;  $P < 0,05$ ). Ми не виявили істотної зміни

---

<sup>11</sup> Labunets I.F. Behavioral features in the mice of various strains and sex with model of parkinsonism. Fiziol. Zh. 2020. № 1(66). P. 18–24. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz66.01.018> ISSN 0201-8489.

довжини тіла дослідних тварин. Отже, у мишей лінії FVB/N після чотириразового введення МФТП у дозі 12 мг/кг здебільшого змінювалася рухова активність, тоді як після одноразового введення токсину у дозі 30 мг/кг рухові порушення поєднувалися зі змінами емоційної, дослідницької активності та м'язового тону. При цьому деякі вияви поведінки залежали від статі мишей.

Таблиця 1

**Поведінка мишей різних ліній і статі після чотириразового введення МФТП у дозі 12 мг/кг (M ± m)**

Показник	Миші лінії FVB/N				Миші лінії 129/Sv			
	Самці		Самиці		Самці		Самиці	
	К	МФТП	К	МФТП	К	МФТП	К	МФТП
Число квадратів	107,8 ± 3,1	67,2 ± 9,4*	96,6 ± 18,8	136,8 ± 14,6 <sup>#</sup>	39,8 ± 7,6 <sup>&amp;</sup>	42,2 ± 9,6	64,4 ± 8,7 <sup>#</sup>	25,4 ± 3,6 <sup>*&amp;</sup>
Число стійок	32,0 ± 5,4	18,4 ± 2,0*	29,2 ± 3,7	19,0 ± 2,0*	2,3 ± 0,7 <sup>&amp;</sup>	0,2 ± 0,01 <sup>*&amp;</sup>	3,4 ± 1,1 <sup>&amp;</sup>	0,3 ± 0,1 <sup>*&amp;</sup>
Число нірок	3,6 ± 1,2	3,0 ± 0,8	4,8 ± 1,4	4,0 ± 0,8	0,8 ± 0,2 <sup>&amp;</sup>	0,6 ± 0,2 <sup>&amp;</sup>	2,8 ± 0,8 <sup>#</sup>	0,1 ± 0,01 <sup>*#&amp;</sup>
Число болосів	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,01	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,01	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,2 <sup>&amp;</sup>	3,2 ± 0,9 <sup>*&amp;</sup>	2,2 ± 0,9 <sup>&amp;</sup>
Довжина кроку, мм	51,1 ± 2,2	45,7 ± 1,3*	46,8 ± 1,1	41,6 ± 1,9*	48,2 ± 2,9	30,2 ± 6,2 <sup>*&amp;</sup>	45,0 ± 2,5	35,4 ± 2,1 <sup>*&amp;</sup>
Утримання на валу, с	613 ± 124	678 ± 102	595 ± 139	706 ± 59	135 ± 31 <sup>&amp;</sup>	262 ± 53 <sup>*&amp;</sup>	299 ± 74 <sup>#</sup>	232 ± 47 <sup>&amp;</sup>

Примітка: К – контроль; \*  $p < 0,05$  порівняно із контролем; #  $p < 0,05$  порівняно із самцями тієї ж лінії; &  $p < 0,05$  порівняно із самцями і самицями мишей лінії FVB/N

Таблиця 2

**Поведінка мишей різних ліній і статі після одноразового введення МФТП у дозі 30 мг/кг (M ± m)**

Показник	Миші лінії FVB/N				Миші лінії 129/Sv			
	Самці		Самиці		Самці		Самиці	
	К	МФТП	К	МФТП	К	МФТП	К	МФТП
Число квадратів	100,0 ± 8,0	95,0 ± 5,9	109,0 ± 11,4	152,0 ± 9,9 <sup>#</sup>	43,2 ± 4,3 <sup>&amp;</sup>	42,6 ± 3,5 <sup>&amp;</sup>	62,4 ± 9,3 <sup>#&amp;</sup>	31,2 ± 12,3 <sup>*&amp;</sup>
Число стійок	25,6 ± 1,9	14,6 ± 2,3*	28,8 ± 4,8	14,4 ± 4,6*	1,8 ± 0,6 <sup>&amp;</sup>	0,1 ± 0,01 <sup>*&amp;</sup>	2,2 ± 0,7 <sup>&amp;</sup>	0,2 ± 0,02 <sup>*&amp;</sup>
Число нірок	8,8 ± 1,6	6,0 ± 1,5	7,2 ± 1,0	4,8 ± 0,4*	0,8 ± 0,2 <sup>&amp;</sup>	0,1 ± 0,01 <sup>*&amp;</sup>	2,6 ± 0,8 <sup>&amp;</sup>	0,8 ± 0,2 <sup>*#&amp;</sup>
Число болосів	0,1 ± 0,01	0,8 ± 0,2*	0,4 ± 0,2	0,1 ± 0,01 <sup>#</sup>	0,2 ± 0,1	1,8 ± 0,6*	2,0 ± 0,9	2,2 ± 0,7 <sup>&amp;</sup>
Довжина кроку, мм	46,1 ± 1,3	45,3 ± 2,2	46,4 ± 2,3	44,5 ± 2,1	51,2 ± 5,0	37,2 ± 1,4 <sup>*&amp;</sup>	47,0 ± 3,6	28,4 ± 1,3 <sup>*#&amp;</sup>
Утримання на валу, с	580,0 ± 50,1	780,0 ± 70,1*	572,2 ± 74,2	780,1 ± 70,1*	139,4 ± 36,2 <sup>&amp;</sup>	171,2 ± 31,2 <sup>&amp;</sup>	295,2 ± 64,2 <sup>#&amp;</sup>	304,2 ± 67,2 <sup>&amp;</sup>

Примітка: К – контроль; \*  $p < 0,05$  порівняно із контролем; #  $p < 0,05$  порівняно із самцями тієї ж лінії; &  $p < 0,05$  порівняно із самцями і самицями мишей лінії FVB/N

У мишей-самців лінії 129/Sv після чотириразового введення МФТП у дозі 12 мг/кг вертикальна рухова активність і довжина кроку зменшувалися, тоді як час утримання на валу в «ротарод-тесті» підвищувався (Табл. 1). У самиць при такому режимі введення нейротоксину зменшувалася горизонтальна, вертикальна рухова та дослідницька активності, а також довжина кроку.

Після одноразового введення МФТП у дозі 30 мг/кг у самців зменшувалася вертикальна рухова, дослідницька активність та довжина кроку, а емоційна активність зростала (Табл. 2). Зміни поведінки у самиць цієї лінії були аналогічними першому режиму ін'єкцій нейротоксину. Довжина тіла у дослідних мишей різної статі не відрізнялася від контрольних тварин. Отже, у мишей лінії 129/Sv вже після чотириразового введення МФТП у дозі 12 мг/кг порушувалася не лише моторна, а й немоторна активність. При цьому зміни поведінки були більш суттєвими у самиць. Доза токсину 30 мг/кг спричинила посилення виявів порушень поведінки у самців і не вплинула на їхню вираженість у самиць. Таким чином, поведінка мишей залежить від їхнього генотипу та статі. Крім того, генотип і стать впливають на особливості змін поведінки після введення нейротоксину МФТП.

Поведінкові реакції тварин здебільшого пов'язані із функціонуванням певних відділів ЦНС. Так, кора великих півкуль, базальні ганглії, стовбур мозку, мозочок, руховий відділ таламуса, мотонейрони спинного мозку взаємодіють і забезпечують нервову регуляцію пози та руху. Крім того, кора головного мозку разом із гіпоталамусом і структурами лімбічної системи є важливим компонентом формування емоційних виявів поведінки.

Відмінності поведінкових реакцій у мишей різних ліній, у тому числі FVB/N і 129/Sv, різні автори<sup>12</sup> пояснюють генетичними особливостями пластичності синапсів структур головного мозку, відповідальних за рух, навчання і пам'ять, метаболізму в них нейротрансмітерів, фосфоліпідів, стану базальної секреції деяких цитокінів і ростових факторів. Для поведінкових реакцій мають

---

<sup>12</sup> 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. Studies into the mechanisms of strain differences in hippocampus-related behaviors. *Behav Genet.* 1989. 19(2). P. 315–325. DOI: 10.1007/BF01065913.

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. 51(5). P. 549–560. Doi: 10.1007/s11745-015-4117-6.

Szade A, Nowak W.N., Szade K., Gese A., Czypicki R., Was H. et al. Effect of crossing C57Bl/6 and FVB mouse strains on basal cytokine expression. *Mediators Inflammation.* 2015. Article ID 762419. DOI: 10.1155/2015/762419.

значення статеві відмінності ендокринного балансу, а також активності системи антиоксидантного захисту у структурах ЦНС. Зокрема, показано позитивний вплив естрогенів на функціонування нейральних стовбурових і мієлінпродукуючих клітин, нейронів ЦНС<sup>13</sup>.

У наших попередніх дослідженнях показано, що активність супероксиддисмутази у головному мозку мишей-самиць лінії 129/Sv вища, ніж у самців. Тому не виключено, що отримані нами деякі відмінності поведінки між самцями і самицями мишей лінії FVB/N і 129/Sv контрольних груп можна пояснити встановленими вище фактами.

Дані літератури свідчать про існування генетичних і статевих особливостей функціонального стану ЦНС після моделювання ушкоджень цієї системи. Так, у мишей різних ліній, включаючи лінії FVB/N і 129/Sv, після травми головного мозку або введення токсичних чинників спостерігаються відмінності у змінах поведінки, оцінених у тесті «відкритого поля» і «ротарод-тесті»<sup>14</sup>. Ми виявили і відмінності у поведінці мишей ліній FVB/N і 129/Sv після прийому нейротоксину купризону, які поєднувалися зі структурними ушкодженнями певних відділів ЦНС<sup>15</sup>.

У цьому експерименті різницю між виявами поведінки у мишей ліній FVB/N і 129/Sv після введення МФТП частково можна пояснити особливостями метаболізму нейротоксинів в організмі мишей різних ліній<sup>16</sup>. Оскільки дія МФТП супроводжується розвитком оксидативного стресу<sup>17</sup>, то для виявів генетичних відмінностей у функціонуванні ЦНС може мати значення встановлена нами більш висока активність деяких

---

<sup>13</sup> Okada M., Makino A., Nakajima M., Okuyama S., Furukawa Sh., Furukawa Y. Estrogen stimulates proliferation and differentiation of neural stem / progenitor cells through different signal transduction pathways. *Int J Mol Sci.* 2010. 11. P. 4114–4123. Doi: 10.3390/ijms11104114.

<sup>14</sup> Fox G.B., LeVasseur R.A., Faden A. Behavioral responses of C57BL/6, FVB/N and 129/SvEMS mouse strains to traumatic brain injury: implications for gene targeting approaches to neurotrauma. *J Neurotrauma.* 1999. 16(5). P. 377–389. Doi: 10.1089/neu.1999.16.377.

Qosa H., Kaddoumi A. Effect of mouse strain as a background for Alzheimer's disease models on the clearance of amyloid- $\beta$ . *J Syst Integr Neurisci.* 2016. 2(2). P. 135–140. Doi: 10.15761/JSIN.1000123.

<sup>15</sup> Labunets I.F. Possibilities and prospects of the application of the in vivo and in vitro toxic cuprizone model for demyelination in experimental and clinical neurology (literature review and own research results). *Ukrainian Neurological Journal.* 2018. № 2. P. 63–68. Doi: 10.30978/UNZ2018263.

<sup>16</sup> Qosa H., Kaddoumi A. Effect of mouse strain as a background for Alzheimer's disease models on the clearance of amyloid- $\beta$ . *J Syst Integr Neurisci.* 2016. 2(2). P. 135–140. Doi: 10.15761/JSIN.1000123.

<sup>17</sup> Hwang O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Exp. Neurobiol.* 2013. № 1(22). P. 11–17. Doi: 10.5607/en.2013.22.1.11.

ферментів антиоксидантного захисту у головному мозку мишей лінії 129/Sv порівняно із мишами лінії FVB/N (неопубліковані дані).

Відомий гендерний вплив на моторні та немоторні симптоми ХП<sup>18</sup>. Тому варто звернути увагу на виявлене нами підвищення під впливом МФТП горизонтальної рухової активності у мишей-самців лінії FVB/N, хоча дослідники спостерігали її зменшення у мишей різних ліній після введення цього нейротоксину<sup>19</sup>. Наші результати узгоджуються із даними Torres і співавт.<sup>20</sup>, які пов'язують гіперактивність у мишей із МФТП-індукованим паркінсонізмом підвищеним вмістом позаклітинного дофаміну в середньому мозку (перед подальшим його зниженням).

Крім того, для статевих відмінностей поведінки при експериментальній патології ЦНС можуть мати значення особливості змін у структурах головного мозку (кора, гіпоталамус, гіпокамп) самців і самок вмісту таких факторів нейрозапалення і окисдативного балансу як інтерлейкін-1 $\beta$ , глутатіон<sup>21</sup>. Ми отримали факт підвищення часу утримання на валу у дослідних мишей, особливо у самців. Подібні зміни показника можуть відображати підвищення у тварин сили затиску і зменшення м'язового розслаблення, які нагадують симптоми у хворих на ХП<sup>22</sup>. Ми не спостерігали зменшення довжини тіла у дослідних мишей. Водночас у нашому експерименті у мишей обох

---

<sup>18</sup> Zagni E., Simoni L., Colombo D. Sex and gender differences in central nervous system-related disorders. *NeuroSci J.* 2016. Article ID 2827090. P. 13. Doi: 10.1155/2016/2827090.

<sup>19</sup> Zeng X.S., Geng W.Sh., Jia J.J. Neurotoxin-induced animal models of Parkinson disease: pathogenic mechanism and assessment. *ASN Neuro.* 2018. 10. P. 1–15. Doi: 10.1177/175909/418777438.

Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kkucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N. et al. Modeling of preclinical and clinical stages of Parkinson's disease in mice. *Neuroscience.* 2011. 181. P. 175–188. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.007.

<sup>20</sup> Torres E.R., Akinyeke T., Stagaman K., Duvoisin R.M., Meshul Ch.K., Sharpton Th.J. 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. 12. Article 140. P. 15. Doi: 10.3389/fnbeh.2018.00140.

<sup>21</sup> Mello B.S.F., Chaves Filho A.J.M., Custódio C.S., Cordeiro R.C., Miyajima F., de Sousa F.C.F. et al. Sex influences in behavior and brain inflammatory and oxidative alterations in mice submitted to lipopolysaccharide-induced inflammatory model of depression. *J Neuroimmunol.* 2018. 320. P. 133–142. Doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.04.009.

<sup>22</sup> Torres E.R., Akinyeke T., Stagaman K., Duvoisin R.M., Meshul Ch.K., Sharpton Th.J. 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. 12. Article 140. P. 15. Doi: 10.3389/fnbeh.2018.00140.



ліній і статі отримано суттєве падіння довжини кроку, яка є об'єктивним показником розвитку у них ригідності.

Таким чином, генотип і стать впливають на поведінку мишей, а також особливості її змін після введення нейротоксину МФТП. Різні схеми застосування у мишей МФТП дали змогу виявити зв'язок вираженості порушень поведінки і фази / стадії розвитку паркінсонізму (ранню або пізню), зокрема поетапну появу моторних і немоторних виявів порушень поведінки. Подібна етапність мала лінійну залежність і виявлялася у мишей лінії FVB/N, тоді як у мишей лінії 129/Sv моторні і немоторні зміни поведінки спостерігалися при відтворенні ранньої фази / стадії патології. Самиці обох ліній виявилися більш вразливими, ніж самці, до ушкоджуючого впливу МФТП на поведінкові реакції. У дослідних мишей виявлено статеві особливості змін окремих показників поведінки, а також їх поєднань.

Результати свідчать про важливість дослідження механізмів порушення функціонального стану ЦНС при паркінсонізмі не лише на мишах-самцях, але й на самицях. Результати можуть бути корисні при розробці підходів до підвищення ефективності терапії паркінсонізму в організмах різної статі.

## **2.2. Вплив МФТП на поведінку старіючих мишей різних ліній і статі**

Раніше ми встановили пошкодження нейронів чорної субстанції у дорослих мишей ліній FVB/N і 129/Sv, яким вводили МФТП за двома схемами<sup>23</sup>. Оскільки ушкоджуючий вплив МФТП на нейрони був більш виразним при його одноразовому введенні в дозі 30 мг/кг, а найбільш чутливими до такої дії були дорослі самиці мишей лінії FVB/N та миші-самці лінії 129/Sv, тому цю дозу нейротоксину і таких мишей ми використовували для дослідження вікового аспекту впливу нейротоксину на поведінку.

На дорослих мишах ліній FVB/N і 129/Sv ми показали, що після чотириразового введення МФТП у дозі 12 мг/кг з'являються порушення руху, а після одноразової ін'єкції в дозі 30 мг/кг – не лише моторні, а й немоторні симптоми (Табл. 1, 3)<sup>24</sup>. У цій роботі ми вивчали вікові особливості змін поведінки у мишей ліній FVB/N і 129/Sv після одноразового введення МФТП у дозі 30 мг/кг (Табл. 3).

---

<sup>23</sup> Labunets I.F., Utko N.A., Savosko S.I., Panteleymonova T.N., Butenko G.M. Changes in nigral neuronal structure, indices of antioxidant protection of the brain and behavior in mice of different age with MPTP parkinsonism model International Neurological Journal. 2020. № 3(16). С. 7–15.

<sup>24</sup> Labunets I.F. Behavioral features in the mice of various strains and sex with model of parkinsonism. Fiziol. Zh. 2020. № 1(66). P. 18–24. Doi: <https://doi.org/10.15407/fz66.01.018> ISSN 0201-8489.

Таблиця 3

**Показники поведінки у дорослих і старіючих мишей різних ліній після одноразового введення МФТП у дозі 30 мг/кг (М ± m)**

Показник	Миші лінії FVB/N				Миші лінії 129/Sv			
	Дорослі		Старіючі		Дорослі		Старіючі	
	К	МФТП	К	МФТП	К	МФТП	К	МФТП
Число квадратів	109,0 ± 11,4	152,0 ± 15,4*	89,2 ± 5,0	138,3 ± 5,3*	43,2 ± 4,3	42,6 ± 3,5	56,0 ± 14,0	13,5 ± 5,3*#
Число стійок	28,8 ± 4,8	14,4 ± 4,6*	12,3 ± 1,9#	17,2 ± 2,1	1,8 ± 0,6	0,1 ± 0,01*	1,51 ± 0,3	0,1 ± 0,01*
Число зазирань у нірки	7,2 ± 0,9	4,8 ± 0,4*	5,0 ± 0,9#	7,0 ± 1,2	0,8 ± 0,2	0,1 ± 0,01*	1,5 ± 0,4	0,1 ± 0,01*
Число болосів	0,4 ± 0,2	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,01	0,2 ± 0,1	1,8 ± 0,6*	1,5 ± 0,4#	1,0 ± 0,3
Довжина тіла, мм	73,0 ± 1,5	76,0 ± 3,0	97,0 ± 2,0#	91,0 ± 2,0*#	77,2 ± 1,2	75,8 ± 3,0	99,0 ± 3,0#	101,0 ± 1,0#
Довжина кроку, мм	46,4 ± 2,3	44,5 ± 2,1	41,8 ± 2,3	34,1 ± 2,9*#	51,2 ± 5,0	37,2 ± 1,4*	43,8 ± 4,9	24,7 ± 3,2*#
Довжина стопи, мм	13,0 ± 0,3	11,2 ± 0,6*	12,3 ± 0,7	11,8 ± 0,7	13,7 ± 0,4	13,2 ± 0,6	13,5 ± 0,7	14,0 ± 0,4
Ширина стопи, мм	8,3 ± 0,2	8,1 ± 0,2	8,8 ± 0,3	8,9 ± 0,1	7,2 ± 0,4	6,9 ± 0,3	8,0 ± 0,3	8,8 ± 0,3#
Втримання на валу, с	572,2 ± 74,2	780,1 ± 70,1*	1058,8 ± 94,9#	1190,0 ± 9,3#	139,4 ± 36,2	171,2 ± 31,2	393,0 ± 62,5#	338,0 ± 134,7

*Примітка: К – контроль; \* –  $p < 0,05$  порівняно із групою контролю; # –  $p < 0,05$  порівняно із дорослими мишами*

Встановлено, що у дорослих мишей лінії FVB/N після ін'єкції МФТП значно збільшувалося число квадратів, час утримання на валу, а число стійок, зазирань у нірки і довжина стопи зменшувалися порівняно із контрольною групою. У старіючих дослідних мишей цієї лінії число квадратів теж підвищувалося, тоді як довжина тіла і довжина кроку зменшувалися.

У дорослих мишей лінії 129/Sv під впливом МФТП число стійок, зазирань у нірки і довжина кроку зменшувалися, а число болосів збільшувалися. Число квадратів, стійок, зазирань у нірки і довжина кроку у старіючих дослідних мишей були меншими, ніж у контрольній групі.

Отже, одноразове введення МФТП в дозі 30 мг/кг призводить до змін поведінки дорослих і старіючих мишей ліній FVB/N і 129/Sv. При цьому у дорослих мишей ефект нейротоксину виявлявся у моторних і немоторних порушеннях поведінки, а у старіючих – здебільшого у зміні рухової активності. Крім того, у старіючих мишей деякі показники рухової функції зазнавали більш значних змін, ніж у дорослих.

Ми встановили, що токсичний ефект МФТП на нейрони чорної субстанції і поведінку старіючих мишей ліній FVB/N і 129/Sv не такий значний, як у дорослих тварин<sup>25</sup>. Результати узгоджуються із дослідженнями D. Huang і співавторів<sup>26</sup>, які виявили у старіючих мишей після введення МФТП менш виражене зниження концентрації дофаміну в стріатумі порівняно із молодшими тваринами. Вікові відмінності в чутливості клітин головного мозку мишей до дії нейротоксину можуть бути результатом розвитку у мозку при старінні оксидативного стресу, посилення продукції прозапальних цитокінів та інфільтрації Т-лімфоцитами й макрофагами<sup>27</sup>. Також має значення вікова зміна темпів метаболізму нейротоксичних речовин в організмі тварин<sup>28</sup>.

Привертає увагу і факт значних змін рухової функції у старіючих мишей ліній FVB/N і 129/Sv після введення МФТП, який спостерігається на тлі ураження до 30% нейронів чорної субстанції. З літератури відомо, що при старінні змінюються шляхи впливу на ЦНС не лише регуляторних, а й токсичних речовин<sup>29</sup>. Не виключено, що при розвитку порушень рухової активності у старіючих мишей, які

---

<sup>25</sup> Labunets I.F., Utko N.A., Savosko S.I., Panteleymonova T.N., Butenko G.M. Changes in nigral neuronal structure, indices of antioxidant protection of the brain and behavior in mice of different age with MPTP parkinsonism model *International Neurological Journal*. 2020. № 3(16). С. 7–15.

<sup>26</sup> Huang D., Xu J., Wang J., Tong J., Bai X, Li H. et al. Dynamic changes in the nigrostriatal pathway in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Parkinson disease*. 2017. Article ID 9349487. Doi: 10.1155/2017/9349487.

<sup>27</sup> Labunets I.F. Possibilities and prospects of the application of the in vivo and in vitro toxic cuprizone model for demyelination in experimental and clinical neurology (literature review and own research results). *Ukrainian Neurological Journal*. 2018. № 2. P. 63–68. Doi: 10.30978/UNZ2018263.

Labunets I.F. Changes of thymic endocrine function, brain macrophages and T-lymphocytes in mice of different ages after administration of neurotoxin cuprizone and cytokine. *International Neurological Journal*. 2018. № 4(98). P. 114–120. Doi:10.22141/2224-0713.4.98.2018.139434.

Freitas H.R., Ferreira G.D.C., Trevenzoli I.H., Oliveira K.J., de Melo Reis R.A. Fatty acids, antioxidants and physical activity in brain aging. *Nutrients*. 2017. № 11(9). Doi: 10.3390/nu9111263.

<sup>28</sup> Jackson-Lewis V., Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nature Protocols*. 2007. № 1(2). P. 141–151. Doi:10.1038/nprot.2006.342.

<sup>29</sup> Labunets I.F. Changes of thymic endocrine function, brain macrophages and T-lymphocytes in mice of different ages after administration of neurotoxin cuprizone and cytokine. *International Neurological Journal*. 2018. № 4(98). P. 114–120. Doi:10.22141/2224-0713.4.98.2018.139434.

Freitas H.R., Ferreira G.D.C., Trevenzoli I.H., Oliveira K.J., de Melo Reis R.A. Fatty acids, antioxidants and physical activity in brain aging. *Nutrients*. 2017. № 11(9). Doi: 10.3390/nu9111263.

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

отримували МФТП, були залучені такі структури головного мозку як моторна кора, мозочок, руховий відділ таламуса<sup>30</sup>. Також показано, що при дії нейротоксинів пролонгована активація клітин макроглії головного мозку у старіючому організмі відіграє важливу роль у розвитку пошкоджень нервових клітин<sup>31</sup>.

Крім того, фактором, який руйнує не лише клітини чорної субстанції, але й інші структури головного мозку, може бути МДА, вміст якого, за нашими даними, значно підвищується саме у старіючих мишей після ін'єкції МФТП<sup>32</sup>. При цьому посилення активності деяких антиоксидантних ферментів у головному мозку дослідних старіючих мишей може відображати вікові зміни реакції на оксидативний стрес після введення МФТП. Подібний характер відстроченої (продовженої) активації антиоксидантних ферментів головного мозку спостерігався у старіючих мишей у відповідь на прийом нейротоксину купризону<sup>33</sup>. Таким чином, встановлено вікові особливості впливу МФТП на поведінку мишей лінії FVB/N і 129/Sv. Вивчення ефектів МФТП на функціональний стан ЦНС мишей різного віку дозволить глибше зрозуміти віковий аспект розвитку ХП / паркінсонізму.

## ВИСНОВКИ

1. Зміни поведінки дорослих мишей після введення нейротоксину МФТП залежать від їхньої статі та генотипу.

2. Використання МФТП за різними схемами дало змогу виявити у дорослих мишей фазність змін поведінки (моторні і немоторні порушення), яка відповідала різним фазам / стадіям розвитку

---

<sup>30</sup> Guo L., Xiong H., Kim J.-i., Wu Y.-W., Laichandani R.R., Cui Y. et al. Dynamic re-wiring of neural circuits in the motor cortex in mouse models of Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.* 2015. № 9(18). P. 1299–1309. Doi: 10.1038/nn.4082.

Mathai A., Ma Y., Pare J.-F., Villalba R.M., Wichmann Th., Smith Y. Reduced cortical innervation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated parkinsonian monkeys. *Brain.* 2015. 138. P. 946–962. Doi: 10.1093/brain/awv018.

<sup>31</sup> Freitas H.R., Ferreira G.D.C., Trevenzoli I.H., Oliveira K.J., de Melo Reis R.A. Fatty acids, antioxidants and physical activity in brain aging. *Nutrients.* 2017. № 11(9). Doi: 10.3390/nu9111263.

<sup>32</sup> Labunets I.F., Utiko N.A., Savosko S.I., Panteleymonova T.N., Butenko G.M. Changes in nigral neuronal structure, indices of antioxidant protection of the brain and behavior in mice of different age with MPTP parkinsonism model *International Neurological Journal.* 2020. № 3 (16). С. 7-15. doi: 10.22141/2224-0713.16.3.2020.203444.

<sup>33</sup> Labunets I. F. Possibilities and prospects of the application of the in vivo and in vitro toxic cuprizone model for demyelination in experimental and clinical neurology (literature review and own research results). *Ukrainian Neurological Journal.* 2018. № 2. P. 63-68. doi: 10.30978/UNZ2018263.

паркінсонізму (рання або пізня), а саме поетапній появі моторних і немоторних виявів порушень поведінки.

3. Етапність змін поведінки під впливом МФТП мала лінійну залежність і виявлялася у мишей лінії FVB/N, тоді як у мишей лінії 129/Sv моторні і немоторні порушення поведінки спостерігалися при відтворенні ранньої фази / стадії патології.

4. Самиці дорослих мишей обох ліній є більш чутливими порівняно із самцями до ушкоджуючої дії нейротоксину на поведінкові реакції.

5. Існують вікові особливості впливу МФТП на поведінку мишей лінії FVB/N і 129/Sv. Якщо після введення нейротоксину у дорослих мишей цих ліній спостерігалися рухові і нерухові зміни поведінки, то у старіючих – здебільшого рухові порушення поведінки.

6. Отримані результати гендерних, генетичних і вікових особливостей впливу МФТП на поведінкові реакції можуть бути корисними не лише при вивченні патогенезу паркінсонізму, але й при розробці підходів до індивідуалізованої терапії цієї патології.

## **АНОТАЦІЯ**

**Актуальність.** Для хвороби Паркінсона (далі – ХП) характерні зміни рухової функції (гіпокінезія, тремор, ригідність), а також немоторні симптоми. Відомий вплив статі, спадковості та віку на клінічний перебіг і частоту ХП.

**Мета** – оцінити вплив нейротоксину 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (далі – МФТП) на зміни поведінки у мишей різного генотипу, статі та віку.

**Матеріали і методи.** Мишам-самцям і самицям лінії FVB/N і 129/Sv віком 6-7 міс. вводили МФТП у дозі 12 мг/кг 4 рази через 2 год. (I група) або 30 мг/кг 1 раз (II група); мишам віком 15-16 міс. нейротоксин вводили одноразово в дозі 30 мг/кг (III група). Такі схеми введення МФТП відтворюють у мишей різні фази / стадії паркінсонізму. Поведінку оцінювали в тестах «відкрите поле», на ригідність і «ротарод-тести».

**Результати.** Встановлено, що у дорослих мишей-самців і самиць лінії FVB/N I групи зменшувалося число вертикальних стійок і довжина кроку відносно контролю (розчинник), тоді як зміна числа пересічених квадратів залежала від статі. У II групі самців цієї лінії число стійок зменшувалося та зростало число болосів і час утримання на валу; у самиць на тлі збільшення числа квадратів і часу утримання на валу число стійок, заглядань у нірки і болосів зменшувалося у 2, 1,5 і 4 рази відповідно.

У самців лінії 129/Sv I групи число стійок і довжина кроку зменшувалися та збільшувався час утримання на валу; у самиць число

квадратів, стійок, заглядань у нірки і довжина кроку зменшувалися у 2,5, 11,3, 28 і 1,3 рази відповідно. У самців II групи зменшувалися числа стійок, заглядань у нірки і довжина кроку та зростало число болюсів; у самиць зміни поведінки були аналогічними I групі. Під впливом однакової дози нейротоксину у старіючих мишей (III група) здебільшого спостерігалися порушення рухової активності (зменшення числа квадратів, стійок, довжини кроку), тоді як у дорослих тварин – моторної та немоторної активності.

**Висновки.** Моторні та немоторні порушення поведінки, а також їхнє поєднання залежать від схеми введення МФТП, генотипу і статі мишей. Існують вікові особливості впливу МФТП на поведінку мишей. Результати можуть бути корисними при вивченні патогенезу паркінсонізму і розробці індивідуалізованих підходів до його терапії.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Karaban I.N., Karaban N.V., Karasevych N.V. The ways of neuroprotection in Parkinson's disease. *International neurological journal*. 2011. № 6(44). P. 95–99.

2. Zagni E., Simoni L., Colombo D. Sex and gender differences in central nervous system-related disorders. *NeuroSci J*. 2016. Article ID 2827090. P. 13. Doi: 10.1155/2016/2827090.

3. Gonchar O., Mankovska I., Rozova K., Bratus L., Karaban I. Novel approaches to correction of mitochondrial dysfunction and oxidative disorders in Parkinson's disease. *Fiziol. Zh*. 2019. № 3(65). P. 61–72. Doi: 10.15407/12.65.03.06.

4. Zeng X.S., Geng W.Sh., Jia J.J. Neurotoxin-induced animal models of Parkinson disease: pathogenic mechanism and assessment. *ASN Neuro*. 2018. 10. P. 1–15. Doi: 10.1177/175909/418777438.

5. Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kkucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N. et al. Modeling of preclinical and clinical stages of Parkinson's disease in mice. *Neuroscience*. 2011. 181. P. 175–188. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.007.

6. Labunets I.F. Possibilities and prospects of the application of the in vivo and in vitro toxic cuprizone model for demyelination in experimental and clinical neurology (literature review and own research results). *Ukrainian Neurological Journal*. 2018. № 2. P. 63–68. Doi: 10.30978/UNZ2018263.

7. Labunets I.F., Utko N.A., Savosko S.I., Panteleymonova T.N., Butenko G.M. Changes in nigral neuronal structure, indices of antioxidant protection of the brain and behavior in mice of different age with MPTP parkinsonism model. *International Neurological Journal*. 2020. № 3(16). P. 7–15. Doi: 10.22141/2224-0713.16.3.2020.203444.

8. Amikishieva A.V. Behavioral phenotyping: up-to date methods and equipment. *Vestnik VOGiS*. 2009. № 3(13). P. 529–542.

9. 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. № 2(113). P. 123–130. Doi: 10.1016/S0165-0270(01)00485-x.

10. Labunets I.F. Behavioral features in the mice of various strains and sex with model of parkinsonism. *Fiziol. Zh*. 2020. № 1(66). P. 18–24. Doi: <https://doi.org/10.15407/fz66.01.018> ISSN 0201-8489.

11. 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.

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

13. 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. № 51(5). P. 549–560. Doi: 10.1007/s11745-015-4117-6.

14. Szade A, Nowak W.N., Szade K., Gese A., Czypicki R., Was H. et al. Effect of crossing C57Bl/6 and FVB mouse strains on basal cytokine expression. *Mediators Inflammation*. 2015. Article ID 762419. Doi: 10.1155/2015/762419.

15. Okada M., Makino A., Nakajima M., Okuyama S., Furukawa Sh., Furukawa Y. Estrogen stimulates proliferation and differentiation of neural stem / progenitor cells through different signal transduction pathways. *Int J Mol Sci*. 2010. 11. P. 4114–4123. Doi: 10.3390/ijms11104114.

16. Fox G.B., LeVasseur R.A., Faden A. Behavioral responses of C57BL/6, FVB/N and 129/SvEMS mouse strains to traumatic brain injury: implications for gene targeting approaches to neurotrauma. *J Neurotrauma*. 1999. № 16(5). P. 377–389. Doi: 10.1089/neu.1999.16.377.

17. Qosa H., Kaddoumi A. Effect of mouse strain as a background for Alzheimer’s disease models on the clearance of amyloid- $\beta$ . *J Syst Integr Neurisci*. 2016. № 2(2). P. 135–140. Doi: 10.15761/JSIN.1000123.

18. Hwang O. Role of oxidative stress in Parkinson’s disease. *Exp. Neurobiol*. 2013. № 1(22). P. 11–17. Doi: 10.5607/en.2013.22.1.11.

19. Torres E.R., Akinyeke T., Stagaman K., Duvoisin R.M., Meshul Ch.K., Sharpton Th.J. 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. 12. Article 140. P. 15. Doi: 10.3389/fnbeh.2018.00140.

20. Mello B.S.F., Chaves Filho A.J.M., Custódio C.S., Cordeiro R.C., Miyajima F., de Sousa F.C.F. et al. Sex influences in behavior and brain inflammatory and oxidative alterations in mice submitted to lipopolysaccharide-induced inflammatory model of depression. *J Neuroimmunol.* 2018. 320. P. 133–142. Doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.04.009.

21. Huang D., Xu J., Wang J., Tong J., Bai X, Li H., et al. Dynamic changes in the nigrostriatal pathway in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Parkinson disease.* 2017. Article ID 9349487. Doi: 10.1155/2017/9349487.

22. Labunets I.F. Changes of thymic endocrine function, brain macrophages and T-lymphocytes in mice of different ages after administration of neurotoxin cuprizone and cytokine. *International Neurological Journal.* 2018. № 4(98). P. 114–120. Doi: 10.22141/2224-0713.4.98.2018.139434.

23. Freitas H.R., Ferreira G.D.C., Trevenzoli I.H., Oliveira K.J., de Melo Reis R.A. Fatty acids, antioxidants and physical activity in brain aging. *Nutrients.* 2017. № 11(9). Doi: 10.3390/nu9111263.

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

25. Guo L., Xiong H., Kim J.-i., Wu Y.-W., Laichandani R.R., Cui Y. et al. Dynamic re-wiring of neural circuits in the motor cortex in mouse models of Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.* 2015. № 9(18). P. 1299–1309. Doi: 10.1038/nn.4082.

26. Mathai A., Ma Y., Pare J.-F., Villalba R.M., Wichmann Th., Smith Y. Reduced cortical innervation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated parkinsonian monkeys. *Brain.* 2015. 138. P. 946–962. Doi: 10.1093/brain/awv018.

#### **Information about the author:**

**Labunets I. F.,**

Doctor of Medical Sciences, Ph.D., D.Sc.,

Head of the Experimental Modeling Laboratory,

Cell and Tissue Technologies Department

State Institute of Genetic and Regenerative Medicine

of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

67, Vyshgorodskaya str., Kyiv, 04114, Ukraine