

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

ФГБУН ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ ИМ. Н.К. КОЛЬЦОВА РАН

УДК 612.43.

№ ИНГЗ 0108-2015-0064

№ НИОКТР АААА-А16-116120810097-4

УТВЕРЖДАЮ

Директор ИБР РАН

Член-корреспондент РАН

А.В. Васильев



«27» декабря 2017 г.

ОТЧЕТ


О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РАЗРАБОТКА НОВОЙ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ
ПАРКИНСОНА НА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ (ДОСИМПТОМНОЙ) СТАДИИ С ПОМОЩЬЮ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОВОКАЦИОННОГО ТЕСТА

Программы Президиума РАН П.1П «Фундаментальные исследования для разработки медицинских технологий»

(отчет за 2017 г.)

Руководитель темы, акад., зав. лаб.

 22.12.17


М.В. Угрюмов

подпись, дата

Москва, 2017

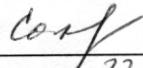
СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель, академик РАН,
д-р биологических наук

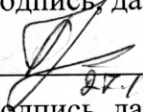

_____ М.В. Угрюмов
подпись, дата 27.12.2017

Исполнители:

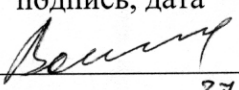
Кандидат биол. наук


_____ А.Я. Сапронова
подпись, дата 27.12.17

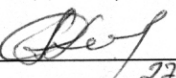
Кандидат биол. наук


_____ Т.С. Пронина
подпись, дата 27.12.17

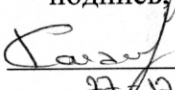
Кандидат биол. наук


_____ Е.В. Волина
подпись, дата 27.12.17

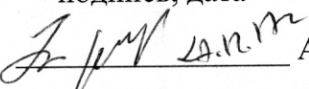
Кандидат биол. наук


_____ Л.К. Дульмухаметова
подпись, дата 27.12.17

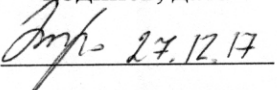
Кандидат биол. наук


_____ А.А. Колачева
подпись, дата 27.12.17

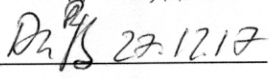
Кандидат биол. наук


_____ А.Р. Ким
подпись, дата 27.12.17

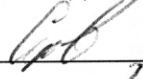
Кандидат биол. наук


_____ Э.Р. Мингазов
подпись, дата 27.12.17

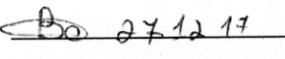
Кандидат биол. наук


_____ А.И. Куртова
подпись, дата 27.12.17

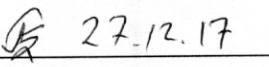
Научный сотрудник


_____ С.А. Сурков
подпись, дата 27.12.2017

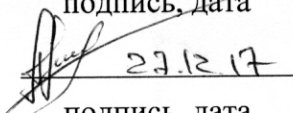
Младший научный сотрудник


_____ В.В. Сафандеев
подпись, дата 27.12.17

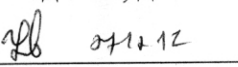
Инженер-Исследователь


_____ К.М. Рябинкина
подпись, дата 27.12.17

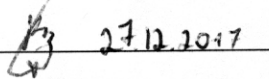
Аспирант


_____ А.Р. Муртазина
подпись, дата 27.12.17

Аспирант


_____ М.Д. Чибирева
подпись, дата 27.12.17

Аспирант


_____ В.Е. Блохин
подпись, дата 27.12.2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Реферат	4
Введение	6
Материал и методы	8
Результаты	9
Публикации	16
Заключение	18

Реферат.

Отчет 18 с., 1 раздел, 9 рис., 13 публикаций.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дофамин, доклиническая диагностика, мозг, nigrostriatная система, ранняя и продвинутая модели доклинических стадий, α -метил-пара-тирозин, провокационный тест.

В последние годы показано, что одно из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний – болезнь Паркинсона (БП), является полигенным, системным. Из современных представлений о патогенезе БП следует, что характерные симптомы моторных нарушений проявляются только после «истощения» компенсаторных резервов мозга и достижения нейродегенеративным процессом определенного порога – гибели 50-60% тел дофаминергических нейронов в черной субстанции и 65-75% терминалей аксонов в стриатуме и снижения содержания дофамина (ДА) в стриатуме на 65-75%. Это означает, что лечение пациента с БП начинается на той стадии заболевания, когда уже практически отсутствуют мишени для фармакотерапии. На этой стадии заболевания возможна только симптоматическая терапия, эффективная в течение ограниченного времени и не приводящая к выздоровлению пациента. Отсюда следует необходимость разработки превентивной нейропротекторной терапии, и, следовательно, создание ранней диагностики, позволяющей поставить диагноз задолго до появления первых клинических (моторных) симптомов.

В рамках данного проекта была предложена гипотеза о возможности использования для досимптомной диагностики БП так называемого провокационного теста, основанного на кратковременном усилении функциональной недостаточности деградирующей nigrostriatной ДА-ергической системы до порога, при котором кратковременно проявляются моторные нарушения. В качестве провокационного агента можно использовать α -метил-п-тирозин (α МПТ), специфический обратимый ингибитор тирозингидроксилазы, ключевого фермента синтеза ДА. Согласно нашему предположению, введение α МПТ в определенной дозе пациентам с БП на досимптомной стадии должно вызвать пороговое снижение содержания ДА, сопровождающееся кратковременным нарушением двигательной функции. Введение α МПТ в той же дозе людям в норме – при сохранной nigrostriatной дофаминергической системы – не должно приводить к нарушению двигательной функции.

Цель проекта: экспериментальная (доклиническая) разработка новой технологии ранней (досимптомной) диагностики болезни Паркинсона с помощью фармакологического провокационного теста.

Задачи проекта:

1. Подобрать минимальную дозу α МППТ, вызывающую нарушение моторного поведения у мышей на модели ранней досимптомной стадии паркинсонизма.
2. Определить дозозависимость действия α МППТ при различных уровнях деградации nigrostriatalной дофаминергической системы.
3. Охарактеризовать отдаленные последствия временного ингибирования синтеза ДА при использовании α МППТ на функциональную активность сохранившихся (выживших после действия нейротоксина) nigrostriatalных ДА-ергических нейронов
4. Оценить развитие хронических патологических процессов в центральной и периферической нервной системах, а также регуляцию и функционирование нейроэндокринной и сердечно-сосудистой висцеральных систем при кратковременном ингибировании дофамина с помощью α МППТ.
5. Детальная оценка на оригинальной модели досимптомной стадии паркинсонизма моторного поведения мышей через 1 и 7 суток после системного введения α МППТ.
6. В случае длительного сохранения нарушения моторного поведения – разработка способа нивелирования ингибирующего эффекта α МППТ с помощью L-ДОФА, предшественника дофамина.

Обозначения и сокращения:

БП – болезнь Паркинсона

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ДА – дофамин

МФТП – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин

ТГ – тирозингидроксилаза

α МППТ – α -метил-пара-тирозин

Введение.

Ключевым звеном патогенеза хронического заболевания мозга - болезни Паркинсона (БП), является прогрессирующая дегенерация дофаминергических (ДА-ергических) нейронов nigrostriatной системы мозга. Первые характерные симптомы - нарушение двигательной функции, появляются только через десятки лет после начала патологического процесса при гибели большинства нейронов и возникновении значительного дефицита дофамина (ДА). Длительное отсутствие симптомов обусловлено включением механизмов пластичности мозга, которые на определенном этапе развития заболевания уже не в состоянии компенсировать функциональную недостаточность погибших ДА-ергических нейронов. Пороговой для появления симптомов является потеря 50-60% тел нейронов в черной субстанции и 65-75% аксонов в стриатуме, а также снижение содержания ДА в стриатуме на 65-75%. Почти полная деградация nigrostriatной ДА-ергической системы при диагностировании заболевания объясняет низкую эффективность лечения больных, что обуславливают необходимость создания ранней диагностики – задолго до появления моторных симптомов, т.е. на доклинической стадии. В перспективе это позволит разработать превентивную нейропротекторную терапию, направленную на остановку или хотя бы на замедление гибели нейронов.

Разработка доклинической диагностики и превентивного лечения является важнейшим элементом стратегии борьбы с широким кругом хронических соматических заболеваний – сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, эндокринной системы и др., которые долгое время развиваются без проявления характерных симптомов, т.е. на доклинической стадии. Ключевым элементом доклинической диагностики этих заболеваний является использование так называемых провокационных тестов, которые позволяют обратимо усиливать функциональную недостаточность соответствующей системы органов, вызывая при этом кратковременные проявления симптомов заболевания. Удивительным оказалось то, что провокационные тесты не используются и никогда не использовались для диагностики неврологических и психических заболеваний.

Исходя из выше изложенного следует, что для доклинической диагностики не только соматических больных, но и больных при хронических нейродегенеративных заболеваниях, в частности БП, могут и должны быть использованы провокационные тесты. В случае БП такого рода гипотетический тест может быть основан на кратковременном усугублении функциональной недостаточности деградирующей nigrostriatной ДА-ергической системы. Это возможно, например, при обратимом ингибировании синтеза ДА и снижении его содержания до порогового уровня, при котором временно должны проявиться нарушения двигательной функции. Такое же воздействие на нормального человека не должно приводить к нарушению двигательной функции.

Разработка провокационного теста должна осуществляться на экспериментальных моделях доклинической стадии БП, которые были разработаны в последние годы в нашей лаборатории.

Материал и методы.

Для моделирования БП использовали мышей-самцов линии C57Bl/6 из питомника Столбовая в возрасте 10 ± 2 недели и весом 23 ± 2 г на начало эксперимента. Животным подкожно вводили инъекции 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) – специфического пронеуротоксина, вызывающего гибель ДА-ергических нейронов. Модели ранней досимптомной и продвинутой досимптомной стадий БП воспроизводили, соответственно, одно- и двукратным введениями МФТП в разовой дозе 12 мг/кг с двухчасовым интервалом между инъекциями. Животные контрольной группы получали 0.9% NaCl по аналогичной схеме.

Через 14 дней после введения МФТП половине животных ранней досимптомной стадии паркинсонизма и половине контрольных (0,9% NaCl) вводили подкожно α МППТ в дозах 50, 75, 100 и 125 мг/кг, второй половине экспериментальных и контрольных животных – 0.9% NaCl. Животные на модели продвинутой досимптомной стадии паркинсонизма получали α МППТ только в дозе 50 мг/кг.

Через 4 часа после введения α МППТ модельным животным ранней досимптомной стадии паркинсонизма в дозах 50, 75, 100 и 125 мг/кг выделяли мозг и оценивали концентрацию ДА в стриатуме с помощью высокоэффективной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ с ЭД). Оценку содержания ДА осуществляли также у животных продвинутой досимптомной стадии паркинсонизма через 4 ч, 1 и 7 суток после введения α МППТ в дозе 50 мг/кг. В эти же сроки методом ВЭЖХ с ЭД оценивалось содержание моноаминов в желудочках сердца и в надпочечниках.

Для детальной оценки изменения моторного поведения у мышей на модели досимптомной стадии паркинсонизма через 4 ч, 1 и 7 суток после введения провокационного агента α МППТ в дозе 50 мг/кг по сравнению с контролем (0,9% NaCl) использовали тесты «Открытое поле» – автоматизированную поведенческую установку "ActiMot2" ("TSE Systems", Германия), и «Ротарод» (RotaRod Advanced 3375-M5, TSE Systems, Германия) – прибор, представляющий собой вращающийся с ускорением от 4 до 360 об/мин вал с автодетектором падения на решетку животного.

В тесте моторной активности «Открытое поле» в течение 6 мин оценивали: пройденный путь, вертикальные стойки, скорость передвижения, количество заходов в углы, соотношение времени пребывания в центре и на периферии, время, проведенное в углах, время без движения. Кроме того, с помощью Ротарода оценивали выносливость по времени от начала до момента падения с вращающегося вала после предварительного 4-дневного обучения с использованием

отрицательного подкрепления электротоком у мышей в контрольной и экспериментальной группах.

Результаты.

В ходе работы над проектом были определена минимальная доза α МППТ, 75 мг/кг, вызывающая моторные нарушения у мышей на модели ранней досимптомной стадии паркинсонизма (Рис. 1), и 50 мг/кг – на модели продвинутой досимптомной стадии паркинсонизма, но не у контрольных животных (рис. 2). Было показано, что эти дозы являются оптимальными для проведения диагностического провокационного теста.

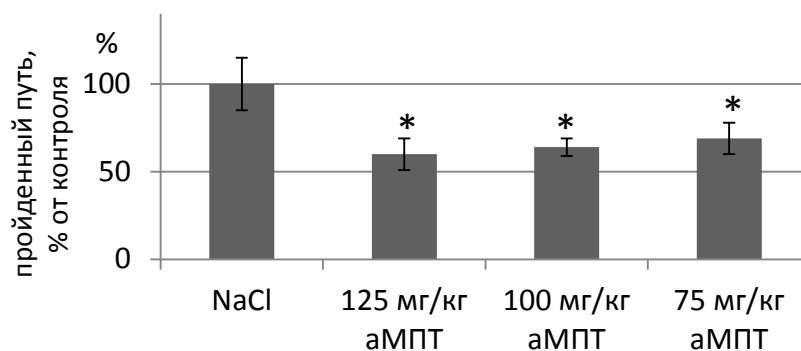


Рис. 1. Локомоторная активность мышей, оцениваемая в тесте «Открытое поле» по пройденному пути на модели ранней досимптомной стадии болезни Паркинсона через 4 часа после однократного подкожного введения α МППТ в дозах 125, 100 и 75 мг/кг. Данные представлены в виде $M \pm SE$. Значения в контрольной группе, получавшей NaCl вместо α МППТ приняты за 100%. * – статистически значимые отличия ($p < 0.05$) по отношению к контрольной группе.

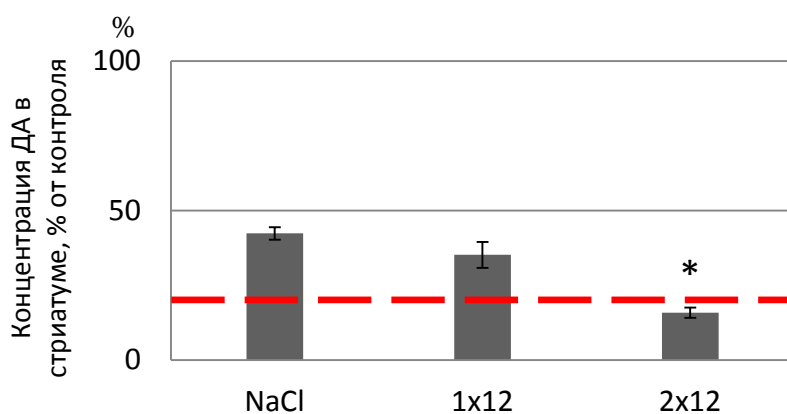


Рис. 2. Концентрация дофамина в стриатуме, оцениваемая через 4 часа после введения 50 мг/кг α МППТ, у контрольных мышей (NaCl) и мышей с моделями ранней (1x12) и продвинутой (2x12) фаз досимптомной стадии болезни Паркинсона. Красная пунктирная линия – пороговый уровень снижения дофамина (20%), при котором проявляются симптомы моторных нарушений. Данные представлены в виде $M \pm SE$. Значения в контрольной группе, получавшей NaCl вместо α МППТ приняты за 100%. * – статистически значимые отличия ($p < 0.05$) по отношению к прочим группам.

Для проверки возможных отдаленных неблагоприятных действий α МПП в дозе 50 мг/кг на функциональную активность сохранившихся nigrostriatalных DA-ергических нейронов, была проведена оценка моторной активности (Рис. 3) и уровня DA и его метаболитов в стриатуме мышей на моделях ранней и продвинутой фаз досимптомной стадии паркинсонизма через 7 суток после введения ингибитора.

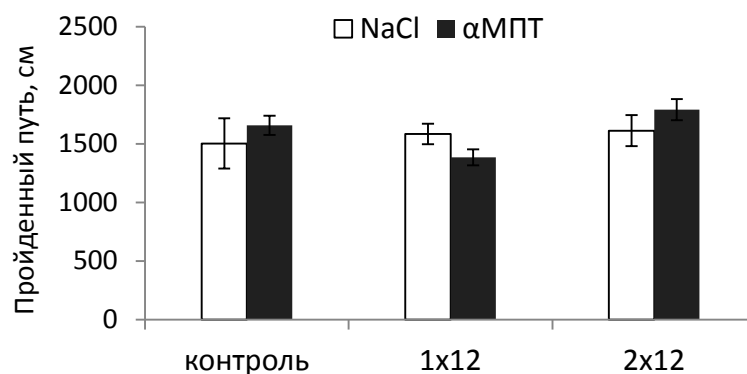


Рис. 3. Двигательная активность мышей, оцениваемая в тесте «Открытое поле» по пройденному пути в контроле и на моделях ранней (1x12) и продвинутой (2x12) фаз досимптомной стадии болезни Паркинсона через 7 суток после одно- и двукратного подкожного введения α МПП в дозе 50 мг/кг или физраствора (NaCl). Здесь и далее данные представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего.

Было показано, что введение α МПП в дозе 50 мг/кг через 7 суток не влияет на моторное поведение и уровень DA и его метаболитов в стриатуме ни в контрольной группе животных, ни на модели ранней и продвинутой фаз досимптомной стадии БП (Рис. 4А, Б).

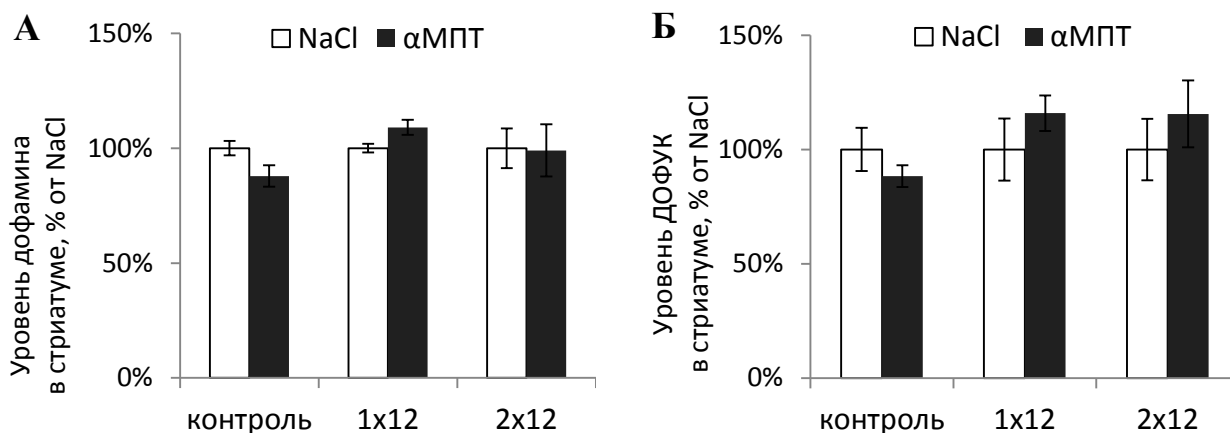


Рис. 4. Концентрация дофамина (А) и его метаболита – диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) (Б) в стриатуме в контроле и на моделях ранней (1x12) и продвинутой (2x12) фаз

досимптомной стадии болезни Паркинсона через 7 суток после одно- и двукратного подкожного введения α МППТ в дозе 50 мг/кг или физраствора (NaCl). Значения в группах, получавших NaCl вместо α МППТ приняты за 100%.

Также было показано, что через 7 суток после введения α МППТ в дозе 50 мг/кг этим же группам животных провокационный агент не оказывает побочного влияния на состояние серотонинергической системы мозга (Рис. 5А, Б)

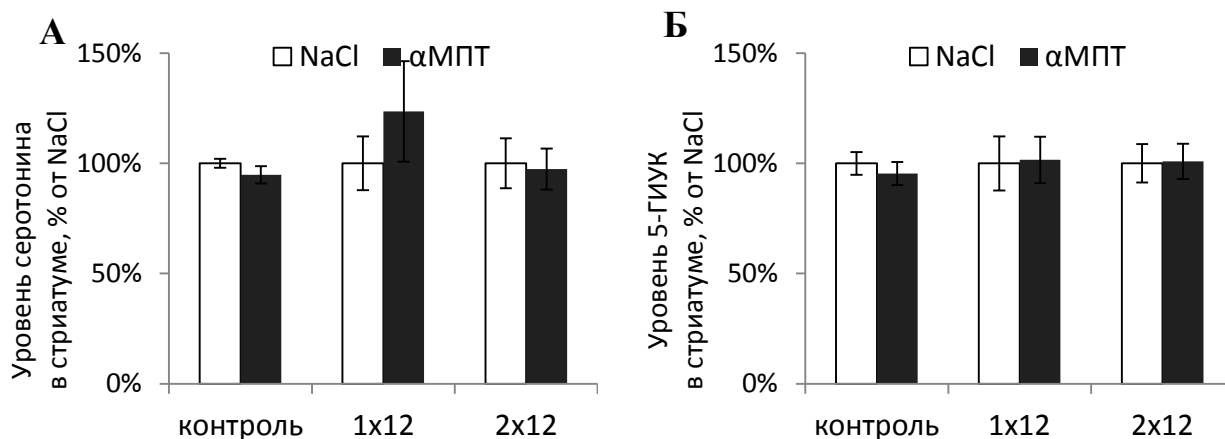


Рис. 5. Концентрация серотонина (А) и его метаболита – 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) (Б) в стриатуме в контроле и на моделях ранней (1x12) и продвинутой (2x12) фаз досимптомной стадии болезни Паркинсона через 7 суток после одно- и двукратного подкожного введения α МППТ в дозе 50 мг/кг или физраствора (NaCl). Значения в группах, получавших NaCl вместо α МППТ приняты за 100%.

и не вызывает биохимических изменений в надпочечниках (Рис. 6А, Б),

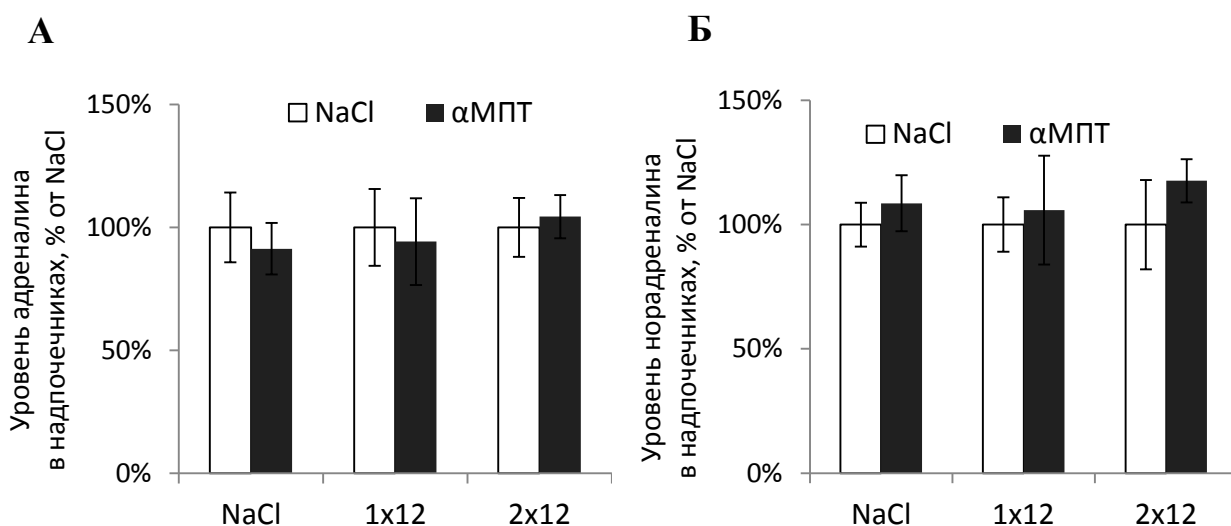


Рис. 6. Концентрация адреналина (А) и норадреналина (Б) в надпочечниках в контроле и на моделях ранней (1x12) и продвинутой (2x12) фаз досимптомной стадии болезни Паркинсона через

7 суток после одно- и двукратного подкожного введения α МППТ в дозе 50 мг/кг или физраствора (NaCl). Значения в группах, получавших NaCl вместо α МППТ приняты за 100%.

а также не оказывает побочного влияния на сердце (Рис. 7А, Б).

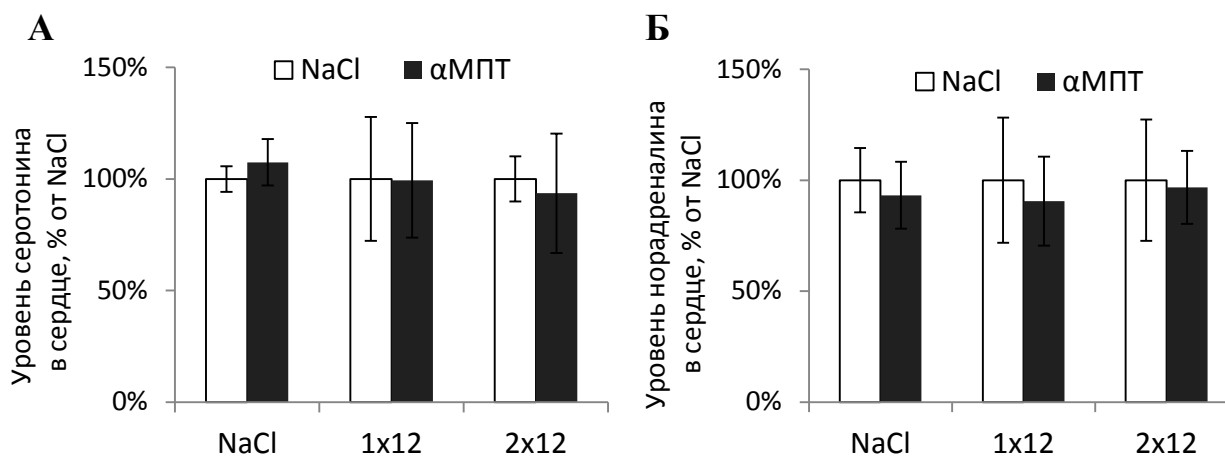


Рис. 7. Концентрация серотонина (А) и норадреналина (Б) в желудочках сердца в контроле и на моделях ранней (1x12) и продвинутой (2x12) фаз досимптомной стадии болезни Паркинсона через 7 суток после одно- и двукратного подкожного введения α МППТ в дозе 50 мг/кг или физраствора (NaCl). Значения в группах, получавших NaCl вместо α МППТ приняты за 100%.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что α МППТ в дозе 50 мг/кг, не имеет отдаленных негативных последствий на функциональную активность сохранившихся nigrostriatalных ДА-ергических нейронов и не приводит к развитию хронических патологических процессов в серотонинергической системе мозга, не оказывает влияния на уровень катехоламинов в надпочечниках, норадреналина и серотонина в сердце. Эти данные свидетельствуют о том, что α МППТ в дозе 50 мг/кг не приводит к возникновению отдаленных нарушений регуляции и функционирования нейроэндокринной и сердечно-сосудистой висцеральных систем ни в контрольной группе животных, ни на моделях ранней и продвинутой досимптомной стадии паркинсонизма.

Введение α МППТ в дозе 50 мг/кг мышам продвинутой досимптомной стадии паркинсонизма через 1 и 7 суток не приводило к изменениям пройденного пути; вертикальных стоек; скорости передвижения, количества заходов в углы, соотношения времени пребывания в центре и на периферии, времени, проведенного в углах, а также времени без движения в тесте «Открытое поле» по сравнению с животными, получавшими 0,9% NaCl (Рис. 8).

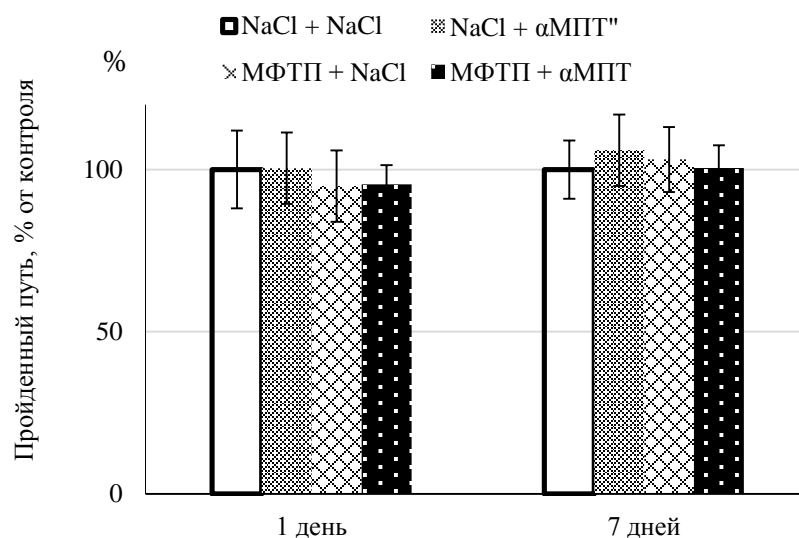


Рис. 8. Моторная активность у мышей, оцениваемая в «Открытом поле» по пройденному пути через 1 и 7 суток после двукратного подкожного введения αМППТ или физраствора (NaCl). Здесь и далее данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего. Значения в группах, получавших NaCl приняты за 100%.

При определении выносливости с помощью Ротарода было показано отсутствие изменений после введения αМППТ через 1 и 7 суток по сравнению с контролем (0,9% NaCl) (Рис. 9).

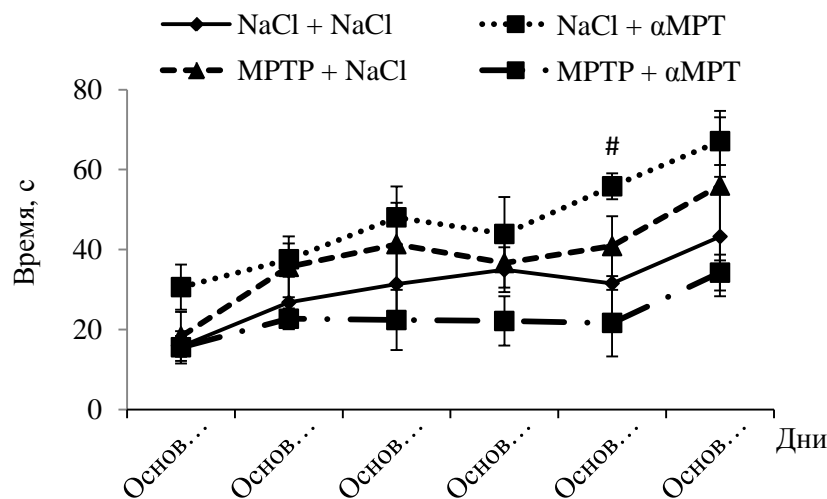


Рис. 9. Выносливость мышей, оцениваемая с помощью Ротарода по времени от начала до момента падения с вращающегося вала в контроле и на модели досимптомной стадии паркинсонизма через 1 и 7 суток после введения αМППТ или физраствора (NaCl). Здесь и далее данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего. # – $p \leq 0,01$.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что α МППТ в дозе 50 мг/кг уже в первые сутки после его введения не влияет на моторное поведение, что подтверждается данными по оценке выносливости, полученными с помощью Ротарода.

Таким образом, минимальная доза α МППТ 50 мг/кг имеет обратимый эффект, сопровождающийся кратковременным и незначительным нарушением моторного поведения в тестах «Открытое поле» и «Ротарод», в связи с чем разработка способа нивелирования эффекта α МППТ оказалась не целесообразной.

Публикации.

1. Г.Р. Хакимова, Е. А. Дегтярёва, Е. А. Козина, В. Г. Кучеряну, М. В. Угрюмов. «Провокационный тест» как новый подход к ранней диагностике болезни Паркинсона // Доклады Академии наук. 2015, Т. 460. № 6 , С. 733-735.
2. М.В. Угрюмов. Разработка доклинической диагностики и превентивного лечения нейродегенеративных заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. № 11. С. 4-14.
3. G.R. Khakimova, E.A. Kozina, V.G. Kucheryanu, M.V. Ugrumov. Reversible pharmacological induction of motor symptoms in MPTP-treated mice at the presymptomatic stage of parkinsonism: potential use for early diagnosis of Parkinson's disease // Molecular Neurobiology. 2016. DOI: 10.1007/s12035-016-9936-9
4. E.A. Kozina, A.R. Kim, A.Y. Kurina, M.V. Ugrumov. Cooperative synthesis of dopamine by non-dopaminergic neurons as a compensatory mechanism in the striatum of mice with MPTP-induced parkinsonism // Neurobiology of Disease. 2016. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.12.005.

Публикации 2017 года

5. Alieva A.K., Filatova E.V., **Kolacheva A.A.**, Rudenok M.M., Slominsky P.A., **Ugrumov M.V.**, Shadrina M.I. Transcriptome profile changes in mice with MPTP-induced early stages of Parkinson's disease // Molecular Neurobiology. 2017. V. 54. N 9. P. 6775-6784. DOI: 10.1007/s12035-016-0190-y. (WoS, Scopus)
6. Khakimova G.R., Kozina E.A., Kucheryanu V.G., **Ugrumov M.V.** Reversible pharmacological induction of motor symptoms in MPTP-treated mice at the presymptomatic stage of parkinsonism: potential use for early diagnosis of Parkinson's disease // Molecular Neurobiology. 2017. V. 54. N 5. P. 3618-3632. DOI: 10.1007/s12035-016-9936-9. (WoS, Scopus)
7. **Сафандеев В.В., Колачева А.А.,** Иванов Д.Е., **Угрюмов М.В.** Выявление латентной функциональной недостаточности дофаминергических нейронов нигростриатной системы на хронической модели болезни Паркинсона // Нейрохимия. 2017. Т. 34. № 4. С. 290-295. DOI: 10.7868/S1027813317040070 (РИНЦ). (Safandeev V.V., Kolacheva A.A., Ivanov D.E., Ugrumov M.V. Detection of the latent functional insufficiency of dopaminergic neurons in the nigrostriatal system in a chronic model of Parkinson's disease // Neurochemical Journal. 2017. V. 11. N. 4. P. 290–295. DOI: 10.1134/S1819712417040079 (WoS, Scopus)
8. Крюкова Е.В., Шелухина И.В., **Колачева А.А.,** Алиева А.Х., Шадрина М.И., Сломинский П.А., Кашеверов И.Е., Уткин Ю.Н., **Угрюмов М.В.,** Цетлин В.И. Возможное участие нейрональных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в компенсаторных механизмах мозга на ранних стадиях болезни Паркинсона // Биомедицинская химия. 2017. Т. 63. № 3. С. 241-247. DOI: 10.18097/PBMC20176303241 (РИНЦ). (Kryukova E.V., Shelukhina

I.V., Kolacheva A.A., Alieva A.Kh., Shadrina M.I., Slominsky P.A., Kasheverov I.E., Utkin Y.N., Ugrumov M.V., Tsetlin V.I. Possible involvement of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in compensatory brain mechanisms at early stages of Parkinson's disease // *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2017. V. 63. 3. P. 241-247. DOI: 10.18097/PBMC20176303241. (Scopus)

Сдана в печать

9. В.В. Сафандеев, М.В. Угрюмов Дозозависимость провокационного агента как показатель функциональной недостаточности дофаминергической nigrostriatной системы // Доклады Академии наук. 2018..

Тезисы.

10. A.A. Kolacheva, G.R. Khakimova, E. Kozina, A. Medvedev, A. Bazyan, M.V. Ugrumov. Functional state of the nigrostriatal system in mice at the presymptomatic and early symptomatic stages of parkinsonism // *Alzheimer's & Parkinson's Diseases Congress*. Nice, France. 2015.
11. M.V. Ugrumov. BIT's 6-th Annual World Congress of NeuroTalk (NeuroTalk-2015) // Hong Kong, China. 2015.
12. M.V. Ugrumov, A.R. Kim, A.A. Kolacheva, V.V. Safandeev. Upgraded prodromal diagnosis of Parkinson's disease based on a search for biomarkers and a provocation test // *International Neurology and Brain Disorders Conference (INBC)*. Valencia, Spain. 2017.
13. В.В. Сафандеев, М.В. Угрюмов. Функциональная характеристика хронических моделей доклинической и ранней клинической стадий болезни Паркинсона у мышей // Юбилейная конференция "Актуальные проблемы биологии развития", Москва. 2017.

Заключение. Разработка доклинической диагностики и превентивной нейропротекторной терапии, направленной на замедление гибели нейронов, при БП является важнейшим элементом

стратегии борьбы с этим тяжелейшим нейродегенеративным заболеванием. Существующие до сих пор методологии разработки доклинической диагностики основаны на поиске периферических биомаркеров у пациентов на клинической стадии заболевания, однако отсутствуют доказательства, что эти биомаркеры будут также валидны для доклинической стадии. И действительно, ни одного специфического биомаркера до сих пор не было обнаружено ни в крови, ни в спинномозговой жидкости.

В данной работе предлагается принципиально новая методология ранней специфической диагностики нейродегенеративных заболеваний, основанная на использовании провокационного теста. Эта технология для доклинической диагностики хронических неврологических и психических заболеваний не имеет аналогов в мире. Она основана на обратимом усилении функциональной недостаточности специфической регуляторной системы, в случае БП – nigrostriатной дофаминергической системы, до порога, при котором кратковременно появятся специфические симптомы. В качестве провокационного агента используется обратимый ингибитор синтеза ДА.

Несмотря на то, что эта методология никогда не использовалась в неврологии и психиатрии, она широко используется в кардиологии, эндокринологии, пульмонологии и т.д. уже много десятков лет, и хорошо себя зарекомендовала.

В нашей лаборатории были разработаны такие модели, и на модели ранней (досимптомной) стадии БП был успешно протестирован фармакологический провокационный тест с использованием обратимого ингибитора синтеза ДА. Таким образом, была впервые показана эффективность и безопасность провокационного теста с использованием α МППГ на модели досимптомной стадии БП для ранней диагностики этого заболевания.

Отчет утвержден Ученым советом ИБР РАН 06 декабря 2017 г., протокол № 9