

**Оценка терапевтического потенциала бетулиновой кислоты при разных схемах введения в модели болезни Паркинсона у крыс**

**Научный руководитель – Екимова Ирина Васильевна**

*Садыкова Мария Радиковна*

*Студент (магистр)*

Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет,  
Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: barononelove@mail.ru*

Болезнь Паркинсона (БП) — это прогрессирующее хроническое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся обширной гибелью дофамин(ДА)-ергических нейронов в nigrostriatной системе головного мозга. Следствием этого становятся моторные нарушения, такие как брадикинезия, мышечная ригидность и тремор покоя. При БП снижение активности убиквитин-протеасомной системы приводит к фатальному накоплению в нейронах головного мозга неправильно уложенного белка альфа-синуклеина: сначала в виде олигомеров, а затем - в виде нерастворимых агрегатов и фибрилл. Бетулиновая кислота (БК) является активатором протеасом по хомотрипсинподобному пути, поэтому рассматривается как потенциальный терапевтический агент против накопления токсичных белковых агрегатов в нейронах. Показано, что БК относится к числу малых молекул, имеет длительный период полураспада и не является токсичной для организма, что позволяет назначать длительную терапию и варьировать ее дозу в широком диапазоне.

Задачей данного исследования является оценка терапевтического потенциала БК при применении разных протоколов ее введения в модели БП у крыс.

Эксперименты проведены на самцах крыс популяции Вистар в возрасте 7 мес. Для создания модели БП использовали ингибитор протеасом лактацистин (ЛЦ). ЛЦ вводили в компактную часть черной субстанции (кчЧС) дважды с интервалом в 7 дней. В первом эксперименте (схема 1) БК вводили в/б 3 раза (1 раз в неделю). Во втором (схема 2) — БК вводили 6 раз (2 раза в неделю). На 21-й день проводились поведенческие опыты: сужающаяся дорожка(СД) для оценки сенсомоторного дефицита конечностей, открытое поле (ОП) для оценки общей двигательной активности, после чего производился забор материала для иммуногистохимических (ИГХ) исследований.

Поведенческие опыты показали, что при введении ЛЦ животные совершали больше ошибок и тратили больше времени на прохождение СД, чем крысы контрольной группы, что указывает на развитие сенсомоторного дефицита конечностей, характерного для БП. Тесты в ОП выявили уменьшение общей двигательной активности (симптом брадикинезии). ИГХ исследования показали, что количество выживших ДА-ергических нейронов в кчЧС уменьшилось на 52%, при этом верифицировано снижение уровня тирозингидроксилазы (ТГ) в выживших нейронах.

Введение БК по первой схеме модельным животным препятствовало развитию брадикинезии — крысы тратили меньше времени на прохождения СД и ОП. Однако при прохождении животными СД количество ошибок не корректировалось. ИГХ исследования показали, что БК уменьшает в 1.8 раза гибель ДА-ергических нейронов в кчЧС и препятствует снижению уровня ТГ в выживших нейронах. При применении 2-й схемы введения БК корректировались показатели не только брадикинезии, но и сенсомоторного дефицита в модели БП у крыс: количество ошибок при прохождении СД было сопоставимо с животными контрольной группы.

Полученные данные говорят о наиболее значительном терапевтическом эффекте БК при второй схеме введения в модели БП.