ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ ОЛИГОМЕРОВ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА НА ПОВЕДЕНИЕ 6- И 12-МЕСЯЧНЫХ МЫШЕЙ C57BL/6

Соловьева О.А., Калинин И.А., Грудень М.А., Шерстнев В.В.

**ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия
SAolga@yandex.ru**

Изучали влияние вводимых интраназально нейротоксичных олигомерных форм белка α -синуклеина (α -Syn), играющих важную роль в патогенезе синуклеинопатий – группы хронических нейродегенеративных заболеваний, на общую двигательную активность и тревожность взрослых и стареющих мышей. Исследование проведено на самцах взрослых и стареющих мышей C57BL/6 ($n=31$, 6- и 12-месячного возраста, полученных из питомника «Столбовая») с соблюдением правил биомедицинской этики. На протяжении 14-ти дней животным один раз в сутки интраназально вводили либо раствор олигомеров α -Syn (суммарно в дозе 0.48 мг/кг), либо физиологический раствор (ФР). На 15-ый день исследования оценивали двигательную активность животных в тесте «Открытое поле» (ОП). На 22-й день определяли тревожность мышей в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). Сбор и обработку данных проводили с помощью программы Ethovision XT 8.5 (Нолдус, Голландия). Различия считали статистически достоверными при $p < 0.05$.

У стареющих мышей были выявлены статистически достоверные эффекты хронического введения олигомеров α -Syn на общую двигательную активность (снижение средней скорости движения, а также уменьшение общего пройденного пути в тесте ОП) и тревожность (уменьшение времени, проведенного в открытых рукавах ПКЛ, уменьшение числа свешиваний с бортиков) по сравнению с группой ФР.

У взрослых мышей, как и у стареющих мышей, после введения олигомеров α -Syn был отмечен рост тревожности (уменьшение времени, проведенного в открытых рукавах, и увеличение времени, проведенного в закрытых рукавах ПКЛ). При этом показатели общей двигательной активности статистически значимо не различались ($p > 0.2$) между группами взрослых мышей как в ОП, так и в ПКЛ.

Полученные данные согласуются с представлениями о том, что иногда недвигательные, в частности, эмоциональные нарушения предшествуют развитию двигательных расстройств при болезнях, связанных с гиперэкспрессией и мисфолдингом α -Syn. Так, при болезни Паркинсона признаки аффективных расстройств обнаруживаются задолго до появления клинических симптомов (брадикинезии, тремора покоя и др.). В докладе планируется обсудить изменения двигательных и эмоциональных показателей у грызунов при введении разных конформаций α -Syn и других соединений (1-метил-4-фенилпиридина (МФП) и 6-гидроксидофамина).

EFFECTS OF CHRONIC TREATMENT OF ALPHA-SYNUCLEIN OLIGOMERS ON THE BEHAVIOR OF 6- AND 12-MONTH-OLD C57BL/6 MICE

SoLovieva O.A., Kalinin I.A., Gruden M.A., Sherstnev V.V.

P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

We studied the effect of the intranasally administered neurotoxic oligomeric forms of the α -synuclein protein (a-Syn), which play an important role in the pathogenesis of synucleinopathies - a group of chronic neurodegenerative diseases - on the general motor activity and anxiety in adult and aging mice.

Male C57Bl/6 adult and middle-aged mice (n = 31, 6 and 12 months of age, obtained from the Stolbovaya breeding facility) were used in this study in compliance with the rules of biomedical ethics. The animals were administered intranasally once a day for 14 days with a solution of a-Syn oligomers (a total dose of 0.48 mg / kg) or saline. On the 15th day of the study, the motor activity of animals was evaluated in the Open Field Test (OF). On the 22nd day, the anxiety of mice was estimated in an elevated plus maze (EPM). Data collection and analysis were performed using Ethovision XT 8.5 software (Noldus, The Netherlands). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

In aging mice, chronic administration of a-Syn oligomers altered general motor activity and anxiety-like behavior significantly, since it decreased the average speed and total distance traveled in the OF test and decreased time spent in open arms of EPM and number of head dips compared with saline-treated animals.

In adult mice, as in aging mice, an anxiety-like behavior was observed after the administration of a-Syn oligomers (decreasing in time spent in open arms and increasing in time spent in closed arms of EPM). At the same time, the indices of general motor activity did not differ statistically significantly ($p > 0.2$) between the groups in both OF and EPM.

Our data are consistent with the notion that non-motor, in particular, emotional changes sometime precede the development of movement ones in diseases associated with overexpression and misfolding of a-Syn. Thus, in Parkinson's disease, signs of affective disorders are detecting long before the onset of clinical symptoms (bradykinesia, resting tremor, etc.). Motor and emotional changes in behavior after the administration of different conformations of a-Syn and other compounds (1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺) and 6-hydroxydopamine) in rodents would be discussed.