

## Модели болезни Паркинсона in vitro

**Малиновская Наталия Александровна** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого.  
(г.Красноярск)

**Морозова Галина Александровна** - кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого.  
(г.Красноярск)

**Кувачева Наталья Валерьевна** - кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого.  
(г.Красноярск)

**Гасымлы Эльтадж Джамил кызы** - студентка лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого.  
(г.Красноярск)

**Аннотация:** В данной статье рассматриваются модели болезни Паркинсона (БП) in vitro: модели с приложением экзогенных (ротенон, паракват и MPTP) и эндогенных (6-гидроксидофамин, MPP+, L-DOPA) нейротоксинов. В ближайшей перспективе возможно создание новых моделей БП in vitro, связанных с воспроизведением изученных in vivo и in vitro патогенетических механизмов.

**Ключевые слова:** Болезнь Паркинсона, модели in vitro, ротенон, MPP+, MPTP, 6-OHDA, паракват, L-DOPA.

*Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-6907.2012.7.*

Болезнь Паркинсона (БП) - прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которым страдают от 1 до 2% людей старше 60 лет [2]. Известно, что в патогенезе болезни Паркинсона ведущую роль играет дегенерация дофаминергических нейронов в черном веществе (substantia nigra) среднего мозга, сопровождающаяся снижением уровня дофамина в базальных ганглиях. В патогенезе болезни Паркинсона выявлены изменение структуры  $\alpha$ -синуклеина, его накопление в нейронах и агрегация с образованием телец Леви, дисфункция митохондрий и убиквитин-протеасомного пути, активация микроглии (активированная микроглия высвобождает цитокины ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и некоторые активные формы кислорода), окислительный стресс, эксайтотоксичность, апоптическая гибель клеток [1, 2, 4, 5, 14, 27].

Проблемой для экспериментальных исследований патогенеза болезни Паркинсона является невозможность забора материала от пациентов с данной патологией, поэтому практически полностью отсутствует возможность наблюдения за процессами, протекающими в живых клетках человека при БП. Известны модели болезни Паркинсона *in vivo* (на живых организмах) и *in vitro* («в пробирке»). Наиболее приближенными к процессам человеческих клеток являются модели патологии *in vivo* на животных, однако при их использовании возникают сложности с воспроизводимостью результатов, трудности содержания чистых линий животных и обоснования использования моделей *in vivo* перед этическим комитетом.

В то же время, в последнее время все большее применение находят модели *in vitro*. Так, клеточные культуры являются универсальным методом для исследования «физиологических» и патологических явлений, выяснения механизмов передачи сигнала, регуляции экспрессии генов, клеточной пролиферации, а также механизмов их гибели. Данные модели полностью не исключают модели *in vivo*, а являются хорошим к ним дополнением, позволяя исследовать физиологические явления и механизмы патогенеза заболеваний, выяснить механизмы передачи сигнала, регуляции экспрессии генов, клеточной пролиферации и гибели [22].

Среди моделей болезней Паркинсона *in vivo* различают модели генетические (нокаутные и трансгенные модели), нейротоксические (системное введение нейротоксинов) и стереотаксические (стереотаксическое введение ротенона, параквата, 6-OHDA, MPP+, MPTP, метамфетамина, дегуелина и других нейротоксинов). Из моделей *in vitro* главным образом используются модели с приложением экзогенных (ротенон, паракват и MPTP) и эндогенных (6-гидроксидофамин, MPP+, L-DOPA) нейротоксинов. Для моделирования болезни Паркинсона *in vitro* используются культуры нейронов, астроцитов и клеток микроглии, составляющие функциональную сеть в цитоархитектонике головного мозга,

контактирующие друг с другом посредством нейрон-глиальных взаимодействий и поддерживающие гомеостаз головного мозга.

**Ротеноновые модели БП in vitro.** С экологической точки зрения особый интерес представляет широкое использование органических пестицидов, в частности, пестицида ротенона. Было показано, что ротенон является причиной селективной дегенерации дофаминергических нейронов при системном применении у крыс, ингибируя митохондриальный комплекс I и вызывая дестабилизацию микротрубочек [10, 17].

Различают модели «острого» (кратковременного) и «хронического» (длительного) приложения ротенона. Одна из моделей «острого» приложения ротенона проводилась на органотипических слайс-культурах вентрального среднего мозга эмбрионов (P5–10) крысят. Слайс-культуры инкубировались на «вставках» с полупроницаемыми мембранами (Millicell-CM 0.4  $\mu\text{m}$ ; фирма Millipore) в лунки культурального планшета в 1 мл культуральной среды BME с добавками в условиях CO<sub>2</sub>-инкубатора (36 °C; 5% CO<sub>2</sub>/95% воздуха) в течение 3-4 суток. В культуральную среду добавляли токсин ротенон в 5 нМ-1 мкМ концентрациях и инкубировали с ним слайс-культуры в течение 10 минут. При этом были обнаружены следующие эффекты – активация калиевых каналов КАТР, усиление продукции активных форм кислорода (АФК) митохондриями, повышение уровня цитоплазматического кальция за счет его входа внутрь клетки из внеклеточного пространства, ротенон-индуцированный внешний ток и снижение мембранного сопротивления, повышение внутриклеточного кальция и натрия, снижение мембранной емкости и гиперполяризация клеточной мембраны. Кроме того, 10-минутное приложение 1 мкМ ротенона показало минимальную некротическую (пропидий йодид-позитивные клетки) гибель клеток в течение первого часа, гораздо большую гибель через 24 часа и уменьшение гибели через 48 часов. Также в публикации тестировалось и «хроническое» воздействие ротенона (50 нМ; постоянное приложение в течение исследуемого времени), которое вызвало более постепенную гибель клеток, ставшую очевидной через 24 часа инкубации и усиливающуюся через 48 часов [17]. Еще одна модель «острого» приложения ротенона на культуре дофаминергических нейронов включала приложение 20-50 нМ ротенона в течение 5 дней [16] или приложение 20 нМ ротенона в течение 48 часов [21], наиболее подходящей была выбрана 20 нМ концентрация ротенона [16].

Культура клеток нейробластомы SK-N-MC культивировалась в среде MEM в модификации Эрла. Для создания модели болезни Паркинсона в среду добавляли растворитель (этанол) или ротенон в сублетальной (5 нМ) концентрации в течение 4 недель («хроническая» модель). Концентрация ротенона была выбрана на основе предыдущих исследований и наблюдений. 5 нМ ротенон не изменил клеточную морфологию и кинетику роста в течение 4 недель. В этой модели при «хроническом» приложении ротенона отмечаются увеличение уровня  $\alpha$ -синуклеина, убиквитина,

отсроченные окислительные повреждения белков и ДНК, усиление уровня апоптоза вследствие перераспределения цитохрома C и активации каспазы 3 [36]. Сходный вариант модели проводился и на культуре человеческих микроглиальных клеток (линия SHME-5): добавление 5нМ ротенона в культуральную среду (DMEM-F12 с добавками), наблюдение проводилось в течение 4 недель. Отмечена активация микроглиальных клеток, усиление выработки ими активных форм кислорода и активация каспаз, однако в этих клетках апоптоза не наблюдалось, что указывает на устойчивость человеческих микроглиальных клеток к действию низких доз ротенона [35].

Еще в одной модели, проводимой также на культуре клеток нейробластомы SK-N-MC, ротенон добавлялся в 5 нМ и 50 нМ концентрации, эффекты отслеживались через одну или 4 недели. Исследователями были взяты эти концентрации, т.к., согласно литературным данным, 5 нМ ротенон через 4 недели вызывает апоптотическую гибель лишь в 5% клеток SK-N-MC, 50 нМ ротенон вызывает гибель 40-60% культивируемых клеток [10].

Интересно, что при хроническом приложении ротенона запускается комплекс плейотропных реакций, как патологических, связанных с гибелью клеток (повреждение ДНК, старение и гибель клеток), так и физиологических (транскрипционные пути, эпигенетические регуляторные пути и др.), направленных на выживание клеток [10].

**Модели болезни Паркинсона с приложением параквата in vitro.** Паракват (paraquat) – торговое название гербицида N,N'-диметил-4,4'-дипиридилия дихлорида, который относится к производным виологена. В форме четвертичной аммонийной соли паракват широко используется как сильный гербицид неспецифического действия и является токсичным для человека и животных. Модели с использованием параквата являются одними из самых первых моделей болезни Паркинсона. Известно, что паракват вызывает окислительный стресс, вызывая продукцию свободных радикалов in vitro и in vivo, вызывает in vivo повышение уровня α-синуклеина и тау-белка, гиперацетилирование α-тубулина, ингибирование протеасом и дисфункцию аксональной аутофагии, что приводит к аккумуляции α-синуклеина и тау-белка [9, 20, 37].

Паракватовая модель болезни Паркинсона in vitro проводилась на культурах нейронов и астроцитов, выделенных из мозга эмбрионов крыс гестационного возраста E18-E19. Паракват добавляли в культуральную среду в растворителе (1M раствор PBS с 0,2% ДМСО) в различных концентрациях (0.005 мМ, 0.01 мМ, 0.05 мМ, 0.1 мМ, 0.5 мМ, 1 мМ, 2 мМ), эффект оценивали через 24 часа. Нейроны коры головного мозга крыс оказались более чувствительными к токсическому действию параквата и генерируемых им

активных форм кислорода, чем астроциты. В нейронах наблюдались быстрое истощение уровня глутатиона и рост перекисного окисления липидов. Авторы считают, что это связано с более развитой системой антиоксидантной защиты у астроцитов, в отличие от нейронов [24].

**Модели БП с 6-OHDA in vitro.** Эндогенным химическим веществом, потенциально способным вызвать гибель клеток центральной нервной системы (ЦНС), является 6-гидроксидофамин (6-OHDA) - гидроксированный аналог дофамина. Посмертные исследования крысиной и человеческой ткани головного мозга установили наличие 6-OHDA в моделях БП in vivo и у пациентов с болезнью Паркинсона. Даже у пациентов, получавших лечение L-DOPA, в моче обнаружен повышенный уровень 6-OHDA [17, 30].

Модель с «острым» приложением 6-OHDA проводилась на слайс-культурах среднего мозга, как было описано на ротеноновых моделях, в 0,2-2 мМ концентрации в течение 10 минут. Даже 10-секундное приложение 5 мМ 6-OHDA вызывало быстрые эффекты – D2-рецептор-опосредованный ионный ток, гиперполяризацию клеточных мембран, повышение выхода кальция из внутриклеточных депо (вероятнее всего, из митохондрий), раннее повреждение клеточных мембран [17]. 6-OHDA также индуцирует АФК-зависимый апоптоз дофаминергических клеток [7].

Другая модель проводилась на клеточной линии экспоненциально растущей нейробластомы человека SHSY5Y, которая поддерживалась в смеси сред Ham's F12 и DMEM 1:1. Свежий раствор 6-OHDA готовили в 0,1% аскорбиновой кислоты. Культуру подвергали воздействию 6-OHDA в течение 24 ч при 37 °C [29].

PC12 клетки поддерживали в среде DMEM/F12 с добавками в стандартных условиях CO<sub>2</sub>-инкубатора в течение длительного времени. Затем 40 мМ и 60 мМ 6-OHDA растворяли в 0,15% аскорбиновой кислоты и прилагали его к клеточной культуре при 37 °C в течение 4 часов [38].

**Модели БП с приложением MPP+ или MPTP in vitro.** Соединение 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (MPTP) вызывает развитие паркинсонизма у людей. Однако грызуны показали устойчивость к токсическому действию MPTP. Только высокие его дозировки (30 мг/кг веса/день в течение 30 дней) вызывают повреждения нигростриального пути у грызунов [24].

Химическим соединением, которое воспроизводит гибель дофаминергических при БП у животных, является вещество MPP<sup>+</sup> (1-метил-4-фенилпиридин), активное производное MPTP (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина). Вероятнее всего, внутриклеточная конверсия MPTP в MPP<sup>+</sup> происходит в астроцитах под действием фермента моноаминоксидазы типа В (МАО-В) [8]. Внутривенное введение наркотика, загрязненного MPTP, вызывало быстрое развитие болезни Паркинсона у пациентов, что было подтверждено посмертными исследованиями. Препарат остается полезным инструментом для создания моделей болезни Паркинсона на животных, являясь более активным соединением, чем MPTP [17].

Одна из первых MPTP моделей болезни Паркинсона in vitro проводилась на гомогенате ткани мозга взрослых макак-резус. Гомогенаты тканей инкубировались при 37°C в течение 10 минут, затем к 0,5 мл гомогената добавляли MPTP в финальной концентрации 1 мМ, инкубировали гомогенат с MPTP при 37°C. По 100 мкл гомогената отмывали от MPTP через 20, 40 и 60 минут с момента приложения [24].

Одна из современных моделей болезни Паркинсона in vitro включает создание MPP<sup>+</sup> токсичности на культуре клеток нейробластомы человека SH-SY5Y. MPP<sup>+</sup> йодид растворяли в среде DMEM с 1% добавкой N2. Модель создавалась путем 24-часового приложения различных концентраций MPP<sup>+</sup> (0,5 мМ, 1 мМ, 2,5 мМ и 5 мМ). Наиболее эффективной оказалась модель с 2,5 мМ концентрацией MPP<sup>+</sup> [32]. В еще одной модели к первичной культуре среднего мозга эмбрионов мышей C57Bl/6 добавляли MPP<sup>+</sup> в 10 мкМ концентрации в течение 48 часов [21].

Модель с приложением MPTP проводилась на первичных культурах астроцитов среднего мозга неонатальных мышей и на сокультурах астроциты-нейроны среднего мозга эмбрионов мышей гестационного возраста E13±0,5 дней. В среду для культивирования клеточных культур добавляли MPTP в 0,05 мМ конечной концентрации, инкубацию проводили в течение 24 часов [8].

**Модели БП с приложением L-DOPA in vitro.** Кроме вышеуказанных моделей, используются также модели с приложением L-3,4-дигидроксифенилаланина (L-DOPA). С одной стороны, это биогенное вещество, образующееся в организме из тирозина, являющееся предшественником дофамина и входящее в состав препарата для коррекции болезни Паркинсона леводопы. С другой стороны, выявлено, что L-3,4-дигидроксифенилаланин является токсичным для дофаминергических нейронов

вследствие образования свободного дофамина, окисление которого сопровождается выработкой активных форм кислорода [25]. К первичной культуре среднего мозга эмбрионов мышей C57Bl/6 добавляли L-DOPA в 200 мкМ концентрации в течение 48 часов [21].

Известны модели, воспроизводящие отдельные звенья патогенеза болезни Паркинсона: модель образования фибрилл in vitro мутантными формами  $\alpha$ -синуклеина [12], модели глутаматной эксайтотоксичности, NO-индуцированной клеточной гибели, совместной глутамат- и NO-опосредованной смерти клеток [33], модель апоптотической гибели клеток приложением индукторов апоптоза BLM или BSO [34]. Современные модели БП включают приложение липополисахарида (ЛПС) в концентрации 50 мкг/мл in vitro и in vivo [28], моделирование БП на слайс-культурах [11, 26], модели на индуцированных плюрипотентных клетках человека как один из вариантов персонифицированных моделей in vitro [15, 31]. Интересен проект по разработке гуманизированных моделей нейровоспаления in vitro [18], особенно с точки зрения развиваемой в настоящее время персонализированной (персонифицированной) медицины.

**Заключение.** Нейротоксические модели болезни Паркинсона in vitro являются полезными моделями для изучения отдельных аспектов нейротоксичности, исследования «физиологических» и патологических явлений, разработки персонифицированных моделей болезни Паркинсона у человека. Интересна роль моделей БП in vitro и как альтернативных моделей для первичного скрининга лекарственных веществ, что значительно уменьшит использование животных в экспериментах in vivo. Создание этих моделей становится особенно актуальным в свете применения на практике концепции "трех R" ("The three Rs"), которой следует придерживаться при проведении экспериментов на животных: replacement – замены (такой заменой на этапах первичного скрининга лекарственных веществ могут являться модели in vitro), reduction - уменьшения количества животных, refinement – повышения качества исследований (принцип реализуется при выборе адекватных моделей создания патологий, в том числе и моделей in vitro) [3, 6].

В ближайшей перспективе возможными моделями болезни Паркинсона in vitro могут являться модели с воспроизведением изученных ранее патофизиологических механизмов развития БП in vivo (воздействие АФК, создание условий реактивного астроглиоза и микроглиоза, создание митохондриальной дисфункции) [8, 27, 39] и результаты наблюдений in vitro (продукция АФК, перекисное окисление липидов, активация микроглиальной НАДФН-оксидазы, усиление экспрессии провоспалительных цитокинов - IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 и/или оксида азота - NO) [19, 21, 28, 32]. Для разработки новых моделей болезни Паркинсона in vitro можно учесть интересные наблюдения и в других моделях: согласно Imam S.Z. и др., глюкоза защищает дофаминергические

нейроны in vitro и in vivo от нейротоксин-опосредованной цитотоксичности [36]. Исходя из этих данных, в новых моделях болезни Паркинсона как дополнительный повреждающий фактор можно использовать глюкозную депривацию, которая используется для создания моделей ишемии головного мозга in vitro [13].

#### *Список литературы:*

1. Килимчук В. Болезнь Паркинсона: патогенез заболевания и основные принципы лечения //Мед. газета «Здоровье Украины». 2011. №4(19).
2. Лигвотер-Ким Д., Бортан Е. Роль разагилина в лечении болезни Паркинсона //Фарматека. 2010. №13. С. 39-47.
3. Лукьянов А.С., Лукьянова Л.Л., Чернавская Н.М., Гилязов С.Ф. Биоэтика. Альтернативы экспериментам на животных [Электронный ресурс]. 1996. URL: <http://www.animalfree.ru/alternativy21.html#02> (дата обращения: 24.12.2012).
4. Луцкий И.С., Евтушенко С.К., Симонян В.А. Симпозиум «Болезнь Паркинсона (клиника, диагностика, принципы терапии)» //Междунар. неврол. журнал. 2011. №5(43).
5. Москалев А. XIII конгресс международной ассоциации биомедицинских геронтологов «Общие механизмы старения, рака и возрастзависимых заболеваний» //Вестник ИБ. 2009. №9. С. 34-37.
6. Alberio T., Lopiano L., Fasano M. Minireview. Cellular models to investigate biochemical pathways in Parkinson's disease //FEBS J. 2012. Vol.279. P. 1146-155.
7. Bernstein A.I., Garrison S.P., Zambetti G.P. et al. 6-OHDA generated ROS induces DNA damage and p53- and PUMA-dependent cell death //Mol. Neurodegener. 2011. Vol.6(2). P.1-13.
8. Bi J., Wang X.-b., Chen L. et al. Catalpol protects mesencephalic neurons against MPTP induced neurotoxicity via attenuation of mitochondrial dysfunction and MAO-B activity //Toxicol. in Vitro. 2008. Vol.22. P. 1883-1889.
9. Bus J.S., Gibson J.E. Paraquat: Model for Oxidant-Initiated Toxicity //Environ. Health Perspect. 1984. Vol. 55. P. 37-46.
10. Cabeza-Arvelaiz Y., Schiestl R.H. Transcriptome analysis of a rotenone model of parkinsonism reveals complex I-tied and -untied toxicity mechanisms common to neurodegenerative diseases //PLoS ONE. 2012. Vol. 7(9). P. 1-19.
11. Cho S., Wood A., Bowlby M.R. Brain Slices as models for neurodegenerative disease and screening platforms to identify novel therapeutics //Curr. Neuropharmacol. 2007. Vol.5. P. 19-33.
12. Conway K.A., Harper J.D., Lansbury P.T. Accelerated in vitro fibril formation by a mutant  $\alpha$ -synuclein linked to early-onset Parkinson disease //Nat. Med. 1998. Vol.4(11). P. 1318-1320.
13. Datta A., Park J.E., Li X. et al. Phenotyping of an in vitro model of ischemic penumbra by iTRAQ-based shotgun quantitative proteomics //J. Proteome Res. 2010. Vol.9. P. 472-484.
14. Dauer W., Przedborski S. Parkinson's Disease: Review. Mechanisms and models //Neuron. 2003. Vol.39. P. 889-909.
15. Devine M.J., Ryten M., Vodicka P. et al. Parkinson's disease induced pluripotent stem cells

- with triplication of the  $\alpha$ -synuclein locus //Nat. Commun. 2011. Vol.2(440). P. 1-10.
16. Falk T., Zhang S., Sherman S.J. Vascular endothelial growth factor B (VEGF-B) is up-regulated and exogenous VEGF-B is neuroprotective in a culture model of Parkinson's disease //Mol. Neurodegener. 2009. Vol.4(49). P. 1-7.
17. Freestone P.S. Effects of rotenone and 6-OHDA on dopaminergic neurons of the substantia nigra studied in vitro: дис. ... докт. наук. — Новая Зеландия, Окленд, 2008.
18. Gage F. Crosstalk: Inflammation in Parkinson's disease (PD) in a humanized in vitro model [Электронный ресурс]. 2009. URL: <http://www.cirm.ca.gov/crosstalk-inflammation-parkinsons-disease-pd-a-humanized-vitro-model> (дата обращения: 24.12.2012).
19. Gao H.-M., Liu B., Zhang W., Hong J.-S. Critical role of microglial NADPH oxidase-derived free radicals in the in vitro MPTP model of Parkinson's disease //FASEB J. 2003. Vol.17. P.1954-1956.
20. Giannopolitis G.N., Ries Reviewed S.K. In Vitro Production of Superoxide Radical from Paraquat and Its Interactions with Monuronand Diuron //Weed Sci. 1977. Vol. 25(4). P. 298-303.
21. Gilles G., Hung S.T., Reichmann H., and Rausch W.D. Oxidative stress to dopaminergic neurons as models of Parkinson's disease. //Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004. Vol.1018. P. 533-540.
22. Halliwell B., Clement M.V., Ramalingam J. et al. Critical Review. Hydrogen Peroxide. Ubiquitous in Cell Culture and In vivo? //IUBMB Life. 2000. Vol. 50. P. 251-257.
23. Imam S.Z., Pugh M.J., Binienda Z. et al. Hyperglycemia mitigates Parkinson's disease: In vitro, animal model, and clinical epidemiologic evidence [Электронный ресурс] //Mov. Disord. 2012. Vol.27(1). P.381.
24. Johannessen J.N., Kelner L., D. Hanselman et al. Rapid important paper. In vitro oxidation of MPTP by primate neural tissue: a potential model of MPTP neurotoxicity //Neurochem. Int. 1985. Vol. 7(1). P. 169-176.
25. Kariya S., Takahashi N., Hirano M., Ueno S. Increased vulnerability to L-DOPA toxicity in dopaminergic neurons from VMAT2 heterozygote knockout mice //J. Mol. Neurosci. 2005. Vol. 27. P. 277-279.
26. Kearns S.M., Scheffler B., Goetz A.K. et al. A method for a more complete in vitro Parkinson's model: Slice culture bioassay for modeling maintenance and repair of the nigrostriatal circuit //J. Neurosci. Meth. 2006. Vol.157. P. 1-9.
27. Le W.-d., Rowe D., Xie W. et al. Microglial activation and dopaminergic cell injury: an in vitro model relevant to parkinson's disease //J. Neurosci. 2001. Vol.21(21). P. 8447-8455.
28. Liu M., Bing G. Review Article. Lipopolysaccharide animal models for Parkinson's disease //Parkinsons Dis. 2011. P. 1-7.
29. Lopes F.M., Schroder R., da Frota Junior M.L.C. et al. Comparison between proliferative and neuron-like SH-SY5Y cells as an in vitro model for Parkinson disease studies //Brain Res. 2010. Vol.1337. P.85-94.
30. Mao J., Yang W., Wang R. et al. Evaluation of a rat model of parkinson's disease by injection of 6-OHDA into the substantia nigra //IEEE/ICME. 2007. P. 1413-1416.
31. Martinez-Morales P.L., Liste I. Review Article. Stem Cells as In Vitro Model of Parkinson's Disease //Stem Cell. Int. 2012. P. 1-7.
32. Muroyama A., Fujita A., Lv C. et al. Magnolol protects against MPTP/MPP+-induced toxicity via inhibition of oxidative stress in in vivo and in vitro models of Parkinson's disease

//Parkinsons Dis. 2012. P. 1-9.

33. Sawada H., Kawamura T., Shimohama S. et al. Different mechanisms of glutamate-induced neuronal death between dopaminergic and non-dopaminergic neurons in rat mesencephalic culture //J. Neurosci. Res. 1996. Vol.43. P. 503-510.

34. Sawada H., Ibi M., Kihara T. et al. Neuroprotective mechanism of glial cell line-derived neurotrophic factor in mesencephalic neurons //J. Neurochem. 2000. Vol.74. P. 1175-1184.

35. Shaikh S.B., Nicholson L.F.B. Effects of chronic low dose rotenone treatment on human microglial cells //Mol. Neurodegener. 2009. Vol . 4(55). P. 1-13.

36. Sherer T.B., Betarbet R., Stout A.K. et al. An In Vitro Model of Parkinson's Disease: Linking Mitochondrial Impairment to Altered  $\alpha$ -Synuclein Metabolism and Oxidative Damage //J. Neurosci. 2002. Vol.22(16). P. 7006-7015.

URL: <http://www.mdsabstracts.com/abstract.asp?MeetingID=787&id=99463> (дата обращения: 24.12.2012).

37. Wills J., Credle J., Oaks A.W. et al. Paraquat, but Not Maneb, Induces Synucleinopathy and Tauopathy in Striata of Mice through Inhibition of Proteasomal and Autophagic Pathways // PLoS ONE. 2012. Vol. 7(1). P. 1-12.

38. Zhang L.-J., Xue Y.-Q., Yang C. et al. Human Albumin Prevents 6-Hydroxydopamine-Induced Loss of Tyrosine Hydroxylase in In Vitro and In Vivo //PLoS ONE. 2012. Vol.7(7). P.1-13.

39. Zhang W., Shin E.-J., Wang T. et al. 3-Hydroxymorphinan, a metabolite of dextromethorphan, protects nigrostriatal pathway against MPTP-elicited damage both in vivo and in vitro // FASEB J. 2006. Vol.20. P. 2496-2511.

{social}