

Оригинальные статьи

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092

Павленко Т.А.¹, Кухарский М.С.^{2,3}, Григорьев А.В.¹, Стручкова С.В.¹, Безнос О.В.¹, Чеснокова Н.Б.¹

Экспериментальное обоснование возможности прогнозирования развития нейродегенеративных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит нарушение функции гамма-синуклеина

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, Россия, Садовая-Черногрозская ул., д.14/19;

²ФГБУН «Институт физиологически активных веществ Российской академии наук», 142432, Московская область, Ногинский район, г. Черноголовка, Россия, Северный проезд, д. 1;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1, стр. 9

Синуклеины – синаптические белки участвующие в процессе везикулярного транспорта и высвобождении медиаторов, в частности дофамина. Патологическая агрегация членов этого семейства ассоциирована с развитием ряда нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), а для γ -синуклеина показана также связь с развитием глаукомы. На данный момент не существует доступных диагностических методов, позволяющих выявлять группы риска развития НДЗ или других заболеваний, связанных с нарушением функции γ -синуклеина. Сложность разработки таких методов объясняется тем, что диагноз НДЗ ставится при появлении клинических признаков заболевания, когда процесс уже практически необратим.

Цель исследования — экспериментальное обоснование возможности прогнозирования нарушения функции γ -синуклеина по влиянию регуляторов адренергической и дофаминергической системы на уровень внутриглазного давления (ВГД).

Методика. На линии мышей с инактивированным геном, кодирующим γ -синуклеин (γ -КО), разработан способ диагностики нарушения функции данного белка, включающий определение внутриглазного давления (ВГД) до и после инстилляцией в конъюнктивальную полость регуляторов дофаминергической системы.

Результаты. У мышей γ -КО выявлено значительное снижение ВГД в ответ на инстилляцию Мелатонина 0,1%, Галоперидола 0,2%, и Дофамина 10% по сравнению с мышами дикого типа.

Заключение. Предложенный способ измерения ВГД после инстилляцией препаратов, влияющих на метаболизм дофамина, позволяет выявлять и прогнозировать развитие недостаточности функции γ -синуклеина и его влияние на регуляцию внутриглазного давления. Предлагаемый метод позволяет формировать группы риска для динамического наблюдения и выбора превентивных лечебных мероприятий.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания; γ -синуклеинопатия; внутриглазное давление; регуляторы дофаминергической системы; нокаутные мыши.

Для цитирования: Павленко Т.А., Кухарский М.С., Григорьев А.В., Стручкова С.В., Безнос О.В., Чеснокова Н.Б. Экспериментальное обоснование возможности прогнозирования развития нейродегенеративных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит нарушение функции гамма-синуклеина. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(4): 5-11.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.5-11

Для корреспонденции: Павленко Татьяна Аркадьевна, e-mail: tanya1975_@inbox.ru

Участие авторов: концепция и дизайн работы – Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б., Кухарский М.С.; сбор данных – Павленко Т.А., Григорьев А.В., Кухарский М.С., Стручкова С.В.; моделирование мышей с инактивированным геном, кодирующим γ -синуклеин – Кухарский М.С.; анализ и интерпретация данных – Павленко Т.А., Стручкова С.В., Безнос О.В.; написание статьи – Павленко Т.А., Кухарский М.С.; редактирование статьи – Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Григорьев А.В. Утверждение окончательного варианта статьи – Павленко Т.А., Кухарский М.С., Григорьев А.В., Стручкова С.В., Безнос О.В., Чеснокова Н.Б.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России, 2020 г. № НИОКРТР АААА-А18-118031590063-5. Разведение и содержание животных было выполнено с использованием оборудования ЦКП ИФАВ РАН, при поддержке гранта РФФИ 19-14-00064.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.12.2019

Принята к печати 16.10.2020

Опубликована 26.11.2020

Pavlenko T.A.¹, Kukharsky M.S.^{2,3}, Grigoryev A.V.¹, Struchkova S.V.¹, Beznos O.V.¹, Chesnokova N.B.¹

Experimental justification for a possibility of predicting the development of neurodegenerative diseases associated with gamma-synuclein dysfunction by the influence of dopaminergic system on intraocular pressure

¹Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases,
Sadovaya-Chernogryazskaya Str. 14/19, Moscow, 105062, Russia;

²Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences,
Severnoy Proezd 1, Chernogolovka, 142432, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ostrovityanova Str. 1, Moscow, 117997, Russia

Synucleins are a family of synaptic proteins involved in vesicular transport and release of neurotransmitters, particularly dopamine. Pathological aggregation of these proteins is associated with development of several neurodegenerative diseases (NDD), and gamma-synuclein was shown to be related with glaucoma. At present, there are no available diagnostic methods for identifying groups at risk of NDD or other diseases related with γ -synuclein dysfunction by the effect of adrenergic and dopaminergic regulators on intraocular pressure (IOP). A difficulty in developing such methods is that NDDs are diagnosed by clinical symptoms when the process is already practically irreversible.

The aim of this study was experimental justification of a possibility for predicting the γ -synuclein dysfunction by the effect of adrenergic and dopaminergic regulators on IOP.

Methods. A strain of knockout mice with inactivated gamma-synuclein gene (gamma-KO) was used for developing a method for detection of γ -synuclein dysfunction. The method included measurement of IOP before and after instillation of drugs regulating the dopaminergic system activity.

Results. Gamma-KO mice showed a statistically significant decrease in IOP following the instillation of 0.1% Melatonin, 0.2% Haloperidol, or 10% Dopamine compared to the wild type control.

Conclusion. The suggested method allows detecting and predicting the development of γ -synuclein dysfunction and its influence on the IOP regulation and, thus, to identify groups of risk to be monitored and preventively treated.

Keywords: neurodegenerative diseases; gamma-synucleinopathy; intraocular pressure; dopaminergic system regulators; knockout mice

For citation: Pavlenko T.A., Kukharsky M.S., Grigoryev A.V., Struchkova S.V., Beznos O.V., Chesnokova N.B. Experimental justification for a possibility of predicting the development of neurodegenerative diseases associated with gamma-synuclein dysfunction by the influence of dopaminergic system on intraocular pressure. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2020; 64(4): 5-11. (in Russian).
DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.5-11

For correspondence: Pavlenko T.A., e-mail: tanya1975_@inbox.ru

Contributions: research concept and design – Pavlenko T.A., Chesnokova N.B., Kukharsky M.S.; maintenance and manipulations with the gamma-synuclein knock-out mice (gamma-KO) – Kukharsky M.S.; material collecting and processing – Pavlenko T.A., Grigoryev A.V., Kukharsky M.S., Struchkova S.V.; statistical processing – Pavlenko T.A., Struchkova S.V., Beznos O.V., text editing – Chesnokova N.B., Beznos O.V.; Approval of the final version of the article – Pavlenko T.A., Kukharsky M.S., Grigoryev A.V., Struchkova S.V., Beznos O.V., Chesnokova N.B.

Acknowledgment. The work was completed as part of the State Assignment of the Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020 (Research and Technological Development project No. АААА-А18-118031590063-5). This work was supported by Russian Science Foundation (Grant 19-14-00064). The animal facilities and equipment of the «Centre for Collective Use of IPAC RAS» were used.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Pavlenko T.A., <https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>

Kukharsky M. S., <https://orcid.org/0000-0001-5080-2544>

Struchkova S.V., <http://orcid.org/0000-00955,03-4480-1953>

Beznos O.V., <https://orcid.org/0000-0001-7557-4955>

Chesnokova N.B., <https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>

Received 12.12.2019

Accepted 16.10.2020

Published 26.11.2020

Введение

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ), к которым относятся синуклеинопатии, являются одной из наиболее актуальных и важных проблем в медицине, имеющих значимое медико-социальное значение в связи с высокой распространенностью и тяжестью исходов заболеваний, нередко ведущих к инвалидности. Диагноз этих заболеваний, как правило, верифицируется когда процесс уже необратим [1, 2]. Эффективность лечения НДЗ зависит от своевременного выявления нейродегенеративных процессов.

Синуклеинопатии, в основе которых лежит патологическая агрегация синуклеинов — это относительно медленно развивающиеся заболевания с преимущественным поражением нервной системы. Помимо токсического действия белковых агрегатов одним из механизмов развития таких заболеваний является недостаточность белка в местах его функционирования, т.е. в синапсах, вследствие его агрегации в цитоплазме нейрона [3, 4].

Гамма-синуклеин (γ -синуклеин) наряду с альфа- и бета-синуклеинами относится к семейству белков, которые в нервной системе обнаруживаются в синаптических окончаниях и регулируют нейротрансмиссию [5].

Показано, что синуклеины способны регулировать процессы слияния синаптических везикул с пресинаптической мембраной [6–8], а также участвуют в начальных этапах эндоцитоза синаптических везикул [9]. Белок γ -синуклеин отличается от других синуклеинов паттерном экспрессии в процессе развития нервной системы, он в большом количестве содержится не только в синапсах, но также в аксонах и телах нейронов [10–13]. Агрегированный γ -синуклеин является компонентом атипических включений в дегенерирующих нейронах головного и спинного мозга больных с нейродегенеративными расстройствами [10, 12, 15, 16]. Показано, что γ -синуклеин ассоциирован с рядом глазных патологий [17, 18]. Выявлено изменение уровня и распределения экспрессии γ -синуклеина при глаукоме. В норме в головке зрительного нерва γ -синуклеин обнаруживается в пучках нервных волокон, в то время как у пациентов с глаукомой он появляется в глиальных клетках ламинарного и постламинарного слоев, где образует включения, а его количество в пучках нервных волокон снижается [17, 19].

На данный момент не существует доступных диагностических методов, позволяющих выявлять группы риска развития нейродегенеративных или других заболеваний, связанных с нарушением функции

γ -синуклеина. Сложность разработки таких методов объясняется тем, что диагноз НДЗ ставится при появлении клинических признаков заболевания, когда процесс уже практически необратим. Для того, чтобы смоделировать недостаточность функции γ -синуклеина была использована линия мышей нокаутных по гену, кодирующему γ -синуклеин (γ -КО). Известно, что у мышей, нокаутных по α - и γ -синуклеину, а также по всем 3 членам семейства, наблюдается нарушение метаболизма дофамина в пресинаптических окончаниях [5, 6, 20]. Нарушение нейротрансмиссии и синаптическая дисфункция в дофаминергической системе могут влиять на регуляцию внутриглазного давления (ВГД) [21]. Уровень ВГД у γ -КО животных, а также влияние различных препаратов на ВГД на данной модели, а также при γ -синуклеинопатиях у людей ранее не исследовали.

Цель исследования — экспериментальное обоснование возможности прогнозирования нарушения функции γ -синуклеина по влиянию регуляторов адренергической и дофаминергической системы на уровень ВГД.

Методика

Мыши с делецией гена γ -синуклеина были получены из лаборатории V. Buchman [11]. Название и номер в каталоге The Jackson Laboratory — B6.129P2-Sncgtm1Vlb/J и 008843, соответственно. В качестве контрольных использовали мышей линии C57BL/6J того же возраста. Животные содержались в условиях искусственно регулируемого светового дня (12 ч светлого и 12 ч темного времени) с свободным доступом к воде и корму. Работу с животными проводили в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации» от 2016 г. Протокол одобрен этической комиссией ИФАВ РАН г. Черноголовка.

Проведен поиск препаратов-регуляторов адренергической и дофаминергической системы, влияющих на продукцию или отток внутриглазной жидкости. Воздействие этих препаратов может по-разному влиять на ВГД в норме и при отсутствии γ -синуклеина. Были исследованы адренергические препараты: адреномиметик Мезатон (фенилэфрин) 0,1%, адреноблокатор Тимолол 0,5%, и вещества, влияющие на дофаминергическую систему: мелатонин 0,1%, дофамин 10%, Галоперидол 0,2%.

Уровень ВГД оценивали у γ -КО мышей в возрасте 3, 5 и 7 мес по 5 животных (10 глаз) на каждый срок и у соответствующих по возрасту контрольных мышей (15 животных, 30 глаз). Исследование влияния инстилляции препаратов-регуляторов проводили у 15 моло-

дых γ -КО мышей (30 глаз), и 20 контрольных мышей (40 глаз) того же возраста (2,5-3,5 мес). Всего в эксперименте использовано 30 животных (60 глаз) γ -КО мышей и 35 контрольных мышей (70 глаз).

Экспериментальным и контрольным мышам проводили однократные инстилляции 10 мкл исследуемого вещества в оба глаза. Для каждого препарата-регулятора формировалась отдельная группа мышей. Каждое животное могло участвовать в эксперименте с интервалом не менее двух недель. На одной мыши один и тот же препарат не испытывался.

ВГД измеряли под общей анестезией (Авертин 1%, 400 мг/кг массы) с помощью автоматического электронного тонометра Tonovet (Iscag, Финляндия) утром до инстилляций и после инстилляций через каждые 30 мин в течение 2 ч. Предварительно было установлено, что общая анестезия не влияет на уровень ВГД как у здоровых так и γ -КО мышей.

Для статистической обработки рассчитывали изменение ВГД (Δ ВГД) в каждый момент времени по сравнению с исходным уровнем. Поскольку у γ -КО мышей была выявлена асимметрия уровня ВГД (Δ_a ВГД) между левым и правым глазами, при обработке учитывалось Δ ВГД в каждом глазу. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета Statistica 10.0. Полученные данные проверяли на нормальность распределения. Поскольку распределение отличалось от нормального, статистическую значимость различий между группами, с уровнем значимости не менее 95% оценивали с помо-

щью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего (m).

Результаты и обсуждение

У молодых γ -КО мышей была обнаружена выраженная асимметрия уровня ВГД (Δ_a ВГД) между глазами (Δ_a ВГД γ -КО мышей – $2,3 \pm 0,3$ мм рт. ст., $n=5$) в отличие от контрольных мышей (Δ_a ВГД – $0,3 \pm 0,1$ мм рт. ст., $n=5$). У более взрослых γ -КО мышей (5 мес) асимметрия в значениях ВГД между глазами снижалась и существенно не отличалась от таковой группы диких мышей (γ -КО мыши ($n=5$) в возрасте 5 мес – Δ_a ВГД – $1,7 \pm 0,6$ мм рт. ст.; 7 мес ($n=5$) – $1,4 \pm 0,5$ мм рт. ст.; контрольные мыши в возрасте 5 мес – $0,8 \pm 0,2$ мм рт. ст., $n=5$; 7 мес – $0,8 \pm 0,3$ мм рт. ст., $n=5$). Вероятно, более значительная асимметрия уровня ВГД между глазами у молодых (3 мес) γ -КО мышей связана с ранней стадией нейродегенеративного процесса, который может затрагивать вначале только одну сторону тела, в том числе и один глаз. В дальнейшем (в возрасте 5, 7 мес) асимметричность патологических проявлений сохраняется, хотя и несколько менее выражена, так как и на другой стороне тела, хотя и с отставанием, также происходит развитие нейродегенеративного процесса [22, 23].

Установлено, что с увеличением возраста повышается уровень ВГД как у здоровых мышей, так и у γ -КО мышей (табл., рис. 1). Наиболее выраженные различия уровня ВГД между опытной и контрольной группой наблюдались в возрасте 3 мес (рис. 1). Воз-

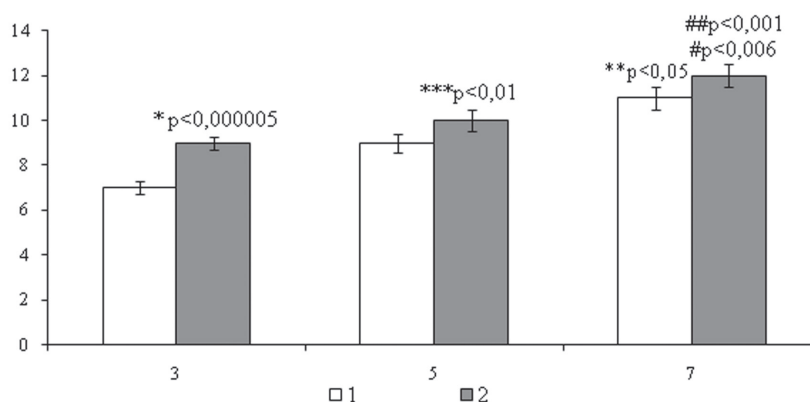


Рис. 1. Изменение уровня ВГД в группе мышей при генетической инактивации гамма-синуклеина (γ -КО) и в группе мышей дикого типа в зависимости от возраста. По оси абсцисс – возраст животных (месяцы); по оси ординат – ВГД (мм рт. ст.). Данные представлены на диаграмме $M \pm m$. 1 – группы контроля (мыши дикого типа), 2 – опытная группа (γ -КО мыши):

* – $p < 0,000005$ статистически значимые отличия группы γ -КО (3 мес) от группы контроля соответствующего возраста (3 мес); ** – $p < 0,005$ статистически значимые отличия группы контроля (5 мес) от группы (3 мес); *** – $p < 0,01$ статистически значимые отличия группы γ -КО (5 мес) от группы контроля (3 мес); # – $p < 0,0006$ статистически значимые отличия группы γ -КО (3 мес) от группы γ -КО (7 мес); ## – $p < 0,01$ статистически значимые отличия группы γ -КО (5 мес) от группы γ -КО (7 мес).

Таблица

Максимальные и минимальные значения ВГД в опытной и контрольной группе в зависимости от возраста

Возраст мышей	3 мес		5 мес		7 мес	
	γ-КО	контроль	γ-КО	контроль	γ-КО	контроль
ВГД _{max} мм рт. ст.	11	8	12	10	14	12
ВГД _{min} мм рт. ст.	8	6	9	8	11	9

можно, наибольшая разница ВГД у γ-КО мышей в молодом возрасте по сравнению с дикими мышами является ранним симптомом заболевания. В связи с этим дальнейшие исследования проводили на мышах в возрасте 2,5–3,5 мес.

Далее было проведено исследование влияния инстилляций препаратов-регуляторов дофаминергической системы на уровень ВГД у молодых мышей. После инстилляций Мелатонина 0,1% у γ-КО мышей через 30–60 мин отмечалось статистически значимое снижение (на 5–6 мм рт. ст.) уровня ВГД по сравнению с исходным. ВГД оставалось сниженным в течение 2 ч. В группе контроля уровень ВГД снижался незначительно – в среднем на 2 мм рт. ст. через 30 мин, и через 2 ч возвращалось к исходному уровню (рис. 2, а).

После инстилляций дофамина 10% у γ-КО мышей через 30 мин выявлено статистически значимое снижение уровня ВГД в среднем на 6 мм рт. ст., через 60 и 90 мин – на 5 мм рт. ст. В группе контроля через 30 мин отмечалось незначительное (в среднем на 1 мм рт. ст.) снижение уровня ВГД, при этом возврат

к исходным значениям наблюдался уже через 1 ч (рис. 2, б).

После инстилляций Галоперидола 0,2% у γ-КО мышей через 30 мин наблюдалось значимое (в среднем на 5 мм рт. ст.) снижение, уровня ВГД сохранявшееся в течение 2 ч. При этом в группе контроля уровень ВГД снижался в среднем на 3 мм рт. ст. и через 2 ч возвращался к исходным значениям (рис. 2, в).

Таким образом, препараты-регуляторы дофаминергической системы (Мелатонин 0,1%, дофамин 10%, Галоперидол 0,2%) у γ-КО мышей вызывали статистически значимо более выраженное снижение уровня ВГД, чем у диких мышей.

Иные результаты были получены при инстилляциях препаратов, влияющих на адренергическую систему. После применения Мезатона 0,1% значимых различий ΔВГД между группой опытных мышей и диких мышей не наблюдалось. Инстилляцией Тимолола 0,5% также не вызвали существенных различий ΔВГД между опытной и контрольной группой. И так, препараты-регуляторы адренергической системы вызывали схо-

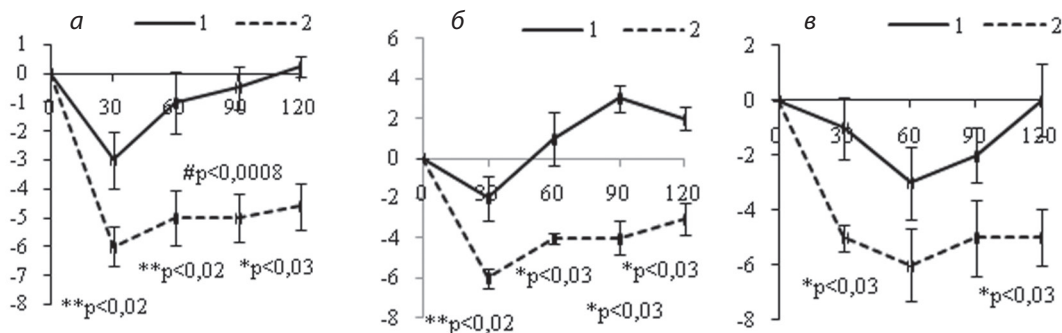


Рис. 2. Изменение ΔВГД в группе мышей при генетической инактивации гамма-синуклеина (γ-КО) и контрольных мышей дикого типа после инстилляций: а – мелатонина 0,1%; б – дофамина 10%; в – галоперидола 0,2%.

По оси абсцисс – время (мин); по оси ординат – ΔВГД (мм рт.ст).

Данные представлены на графиках $M \pm m$.

1 – группа контроля (мыши дикого типа), на каждом графике $n=20$; 2 – опытная группа (γ-КО мыши), на каждом графике $n=16$. * – $p < 0,03$, ** – $p < 0,02$, # – $p < 0,0008$ статистически значимые отличия группы γ-КО от группы контроля.

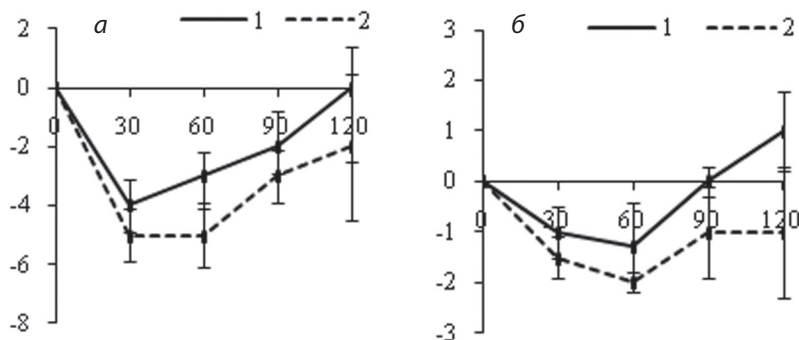


Рис. 3. Изменение Δ ВГД в группе мышей при генетической инактивации гамма-синуклеина (γ -КО) и контрольных мышей дикого типа после инстилляций: а) Мезатона 0,1%, б) Тимолола 0,5%.

По оси абсцисс – время (мин); по оси ординат – Δ ВГД (мм рт. ст.).

Данные представлены на графиках $M \pm m$. 1 – группа контроля (мыши дикого типа), на каждом графике $n=20$; 2 – опытная группа (γ -КО мыши), на каждом графике $n=14$.

жее снижение уровня ВГД как в опытной, так и в контрольной группе, однако у γ -КО мышей наблюдалась более выраженная, чем у диких, тенденция к снижению уровня ВГД (рис. 3, а, б).

Результаты исследования показали, что у γ -КО мышей по сравнению с мышами дикого типа происходят более значительные изменения уровня ВГД при инстилляциях регуляторов дофаминергической системы по сравнению с регуляторами адренергической системы. При отсутствии γ -синуклеина у мышей после инстилляций мелатонина, Галоперидола и дофамина уровень ВГД длительно и существенно снижается (более, чем на 4–5 мм рт. ст.). В связи с выпадением функции γ -синуклеина, участвующего в метаболизме дофамина у γ -КО мышей, может изменяться содержание дофамина в тканях глаза, в том числе, в переднем отделе, где дофаминергическая система активно участвует в регуляции ВГД [21, 24]. Вероятно, это объясняет тот факт, что дофаминергические регуляторы более существенно снижают ВГД у γ -КО мышей.

Заключение

Таким образом, регуляторы дофаминергической системы вызывают более выраженное снижение уровня ВГД у γ -КО мышей по сравнению с регуляторами адренергической системы. Предложенный способ оценки динамики изменения ВГД после однократной инстилляцией в глаз препаратов-регуляторов, влияющих на метаболизм дофамина (Галоперидол, дофамин, мелатонин), может выявлять и прогнозировать развитие дисфункции γ -синуклеина, развивающейся вследствие НДЗ или другого заболевания, связанного с патологией γ -синуклеина, что в свою очередь может быть

использовано для формирования групп риска для динамического наблюдения и выбора превентивных лечебных мероприятий.

Литература

(п.п. 1; 3; 4; 6-21; 24 см. References)

- Урюмов М.В. *Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма*. М.: Научный мир; 2014: 22-44.
- Тарасова Т.В., Устюгов А.А., Нинкина Н.Н., Скворцова В.И. Новая линия генетически модифицированных мышей с конститутивным нокаутом гена альфа-синуклеина для изучения патогенетических аспектов дифференциального поражения дофаминергических нейронов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(3): 4–9.
- Страхов В.В., Ермакова А.В., Попова А.А., Корчагин Н.В. Исследование межкокулярной асимметрии – важный инструмент в диагностике и мониторинге первичной глаукомы. *РМЖ «Клиническая Офтальмология»*. 2014; 2: 93.
- Пизова Н.В., Быканова М.А. Функциональные асимметрии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Фундаментальные исследования*. 2011; 9(3): 473-6.

References

- Overk C.R., Masliah E. Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease. *Biochem. Pharmacol.* 2014; 88: 508-16.
- Ugryumov M.V. *Neurodegenerative diseases: from genome to the whole organism. [Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма]*. Moscow: Nauchny mir; 2014: 22-44. (in Russian)
- Collier T.J., Redmond D.E., Steece-Collier K., Lipton J.W., Manfredsson F.P. Is Alpha-Synuclein Loss-of-Function a Contributor to Parkinsonian Pathology? Evidence from Non-human Primates. *Front Neurosci.* 2016; 29: 10-2. doi: 10.3389/fnins.2016.00012
- Sanjeev A., Mattaparthi V.K. Computational Study on the Role of γ -Synuclein in Inhibiting the α -Synuclein Aggregation. *Cent Nerv*

- Syst Agents Med Chem.* 2019; 19(1): 24-30. doi: 10.2174/1871524918666181012160439
5. Tarasova T.V., Ustyugov A.A., Ninkina N.N., Skvortsova V.I. The new line of genetically modified mice with constitutive knock out of the gene alpha synuclein to study pathogenetic aspects of differential loss of dopaminergic neurons. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2016; 60(3): 4-9. (in Russian)
 6. Anwar S., Peters O., Millership S., Ninkina N., Doig N., Connor-Robson N. et al. Functional alterations to the nigrostriatal system in mice lacking all three members of the synuclein family. *J Neurosci.* 2011; 31(20): 7264-74. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6194-10.2011
 7. Burré J., Sharma M., Tsetsenis T., Buchman V., Etherton M.R., Südhof T.C. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science.* 2010; 329:1663-7. doi: 10.1126/science.1195227
 8. Millership S., Ninkina N., Guschina I.A., Norton J., Brambilla R., Oort P.J. et al. Increased lipolysis and altered lipid homeostasis protect γ -synuclein null mutant mice from diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 118: 109(51): 20943-8. doi: 10.1073/pnas.1210022110
 9. Vargas K.J., Makani S., Davis T., Westphal C.H., Castillo P.E., Chandra S.S. Synucleins regulate the kinetics of synaptic vesicle endocytosis. *J Neurosci.* 2014; 34(28): 9364-76. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4787-13.2014
 10. Buchman V.L., Adu J., Pinon L.G., Ninkina N.N., Davies A.M. Persyn, a member of the synuclein family, influences neurofilament network integrity. *Nat Neurosci.* 1998; 1(2): 101-3. doi: 10.1038/349
 11. Ninkina N., Papachroni K., Robertson D.C., Schmidt O., Delaney L., O'Neill F. et al. Neurons expressing the highest levels of gamma-synuclein are unaffected by targeted inactivation of the gene. *Mol Cell Biol.* 2003; 23(22): 8233-45. doi: 10.1128/mcb.23.22.8233-8245.2003
 12. Peters O.M., Shelkovich T., Highley J.R., Cooper-Knock J., Hortobágyi T., Troakes C. et al. Gamma-synuclein pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015; 2(1): 29-37. doi: 10.1002/acn3.143
 13. Peters O.M., Millership S., Shelkovich T.A., Soto I., Keeling L., Hann A. et al. Selective pattern of motor system damage in gamma-synuclein transgenic mice mirrors the respective pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2012; 48(1): 124-31. doi: 10.1016/j.nbd.2012.06.016
 14. Ninkina N., Peters O., Millership S., Salem H., van der Putten H., Buchman V.L. Gamma-synucleinopathy: neurodegeneration associated with overexpression of the mouse protein. *Hum Mol Genet.* 2009; 15; 18(10): 1779-94. doi: 10.1093/hmg/ddp090
 15. Galvin J.E., Giasson B., Hurtig H.I., Lee V.M., Trojanowski J.Q. Neurodegeneration with brain iron accumulation, type 1 is characterized by alpha-, beta-, and gamma-synuclein neuropathology. *Am J Pathol.* 2000; 157(2): 361-8. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64548-8
 16. Galvin J.E., Uryu K., Lee V.M., Trojanowski J.Q. Axon pathology in Parkinson's disease and Lewy body dementia hippocampus contains alpha-, beta-, and gamma-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96(23): 13450-5. doi: 10.1073/pnas.96.23.13450
 17. Surgucheva I., McMahan B., Ahmed F., Tomarev S., Wax M.B., Surguchov A. Synucleins in glaucoma: implication of gamma-synuclein in glaucomatous alterations in the optic nerve. *J Neurosci Res.* 2002; 68(1): 97-106. doi: 10.1002/jnr.10198
 18. Surgucheva I., Ninkina N., Buchman V.L., Grasing K., Surguchov A. Protein aggregation in retinal cells and approaches to cell protection. *Cell Mol Neurobiol.* 2005; 25(6): 1051-66.
 19. Surguchov A., McMahan B., Masliah E., Surgucheva I. Synucleins in ocular tissues. *J Neurosci Res.* 2001; 65(1): 68-77. doi: 10.1002/jnr.1129
 20. Senior S.L., Ninkina N., Deacon R., Bannerman D., Buchman V.L., Cragg S.J. et al. Increased striatal dopamine release and hyperdopaminergic-like behaviour in mice lacking both alpha-synuclein and gamma-synuclein. *Eur J Neurosci.* 2008; 27(4): 947-57. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06055.x
 21. Pescosolido N., Parisi F., Russo P., Buompriso G., Nebbioso M. Role of dopaminergic receptors in glaucomatous disease modulation. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 193048. doi: 10.1155/2013/193048
 22. Strahov V.V., Ermakova A.V., Popova A.A., Korchagin N.V. Study of interocular asymmetry is an important tool in diagnostics and monitoring of primary glaucoma. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal «Klinicheskaya Oftalmologiya».* 2014; 2: 93. (in Russian)
 23. Pizova N.V., Bykanova M.A. Functional asymmetries in patients with Parkinson's disease. *Fundamentalnye issledovaniya.* 2011; 9(3): 473-6. (in Russian)
 24. Oaks A.W., Marsh-Armstrong N., Jones J.M., Credle J.J., Sidhu A. Synucleins antagonize endoplasmic reticulum function to modulate dopamine transporter trafficking. *PLoS One.* 2013; 8(8): e70872. doi: 10.1371/journal.pone.0070872

Сведения об авторах:

Павленко Татьяна Аркадьевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела патофизиологии и биохимии ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России, e-mail: tanya1975_@inbox.ru;

Кухарский Михаил Сергеевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. генетического моделирования нейродегенеративных процессов ФГБУ ИФВ РАН, доцент каф. общей и клеточной биологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: kukharskym@gmail.com;

Григорьев Андрей Владимирович, канд. мед. наук, зав. клин. лаб. диагн. отдела патофизиологии и биохимии ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России, e-mail: op62-64@yandex.ru;

Стручкова Стефана Владимировна, мл. науч. сотр. отд. отдела патофизиологии и биохимии ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России, e-mail: fanya13@yandex.ru;

Безнос Ольга Валерьевна, науч. сотр. отдела патофизиологии и биохимии ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России, e-mail: olval2011@mail.ru;

Чеснокова Наталья Борисовна, доктор биол. наук, проф., глав. науч. сотр., начальник отдела патофизиологии и биохимии ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России, e-mail: nchesnokova2012@yandex.ru