

**ОЦЕНКА ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ АКСОНАЛЬНОГО
ТРАНСПОРТА В ЦНС У МЫШЕЙ ГЕНЕТИЧЕСКИ СКЛОННЫХ К
НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ И ДИКОГО ТИПА С ПОМОЩЬЮ
МАГНИТОКОНТРАСТНЫХ НАНОЧАСТИЦ И МРТ**

**Зуев Д.С. (ИЦиГ СО РАН), Шарапова М.Б. (ИЦиГ СО РАН),
Сильванович Е.К. (ИЦиГ СО РАН)**

**Научный руководитель – кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник Ромащенко А.В. (ИЦиГ СО РАН)**

Введение. Нарушение аксонального транспорта (АТ) – ранний признак многих нейродегенеративных заболеваний (НЗ), например болезни Паркинсона (БП). Согласно стадиям развития БП по Брааку, на ранних этапах БП вызывает дисрегуляцию АТ и синаптической передачи в обонятельных луковицах (МОВ) и ядрах черепных нервов, в то время как необходимые для диагноза моторные симптомы появляются сильно позднее, когда начинается нейродегенерация в черной субстанции и стриатуме [1]. Измерение АТ в МОВ могло бы стать методом ранней диагностики БП, однако общепринятые методы анализа АТ либо предназначены для препаратов нервной ткани, либо требуют токсичных контрастов, как томография, усиленная ионами марганца. Ранее было показано, что наночастицы (НЧ), например НЧ Mn_3O_4 , захватываются обонятельными нейронами из носовой полости и транспортируются АТ в мозг [2]. При этом НЧ Mn_3O_4 могут использоваться как T1 МРТ-контраст, а их токсичность мало отличается от токсичности уже используемых контрастов [3]. Следовательно, НЧ Mn_3O_4 могут служить для изучения АТ в мозге с помощью МРТ.

Целью данного исследования было сравнить распространение НЧ Mn_3O_4 в мозге мышей линий C57Bl и B6.Cg-Tg(Prnp-SNCA* $A53T$)23Mkle (далее CgTg, генетическая модель БП, полученная трансгенезом из C57Bl).

Основная часть. В работе использовали однопометных самцов линий C57Bl и CgTg в возрастах 8, 16 и 30 недель, по 6 мышей на группу. Суспензию НЧ Mn_3O_4 в физиологическом растворе закапывали интраназально и через 3, 6, 9, 12, 24, 48, 96 ч делали T1-взвешенные МРТ снимки мозга. Концентрация Mn_3O_4 НЧ в мозге определялась по T1 МРТ сигналу (T1C), который прямо пропорционален концентрации частиц в образце [2]. МРТ-изображения сегментировали по атласу от Allen Institute for Brain Science. Для каждой анатомической структуры (АС) вычислялся средний T1C. Для описания динамики сигнала использовали кусочно-линейную регрессионную модель, согласно которой логарифм T1C сначала линейно возрастал, а затем линейно убывал; построение регрессионной модели проводили на языке R. Далее параметры модели – скорость накопления Расс, разницу между начальным и максимальным сигналом $\Delta \ln S$ и время достижения максимального сигнала Tмах сравнивали тестом Вальда.

После интраназального введения Mn_3O_4 НЧ проникали в МОВ и другие обонятельные АС – латеральный ольфакторный тракт (LOT), передние обонятельные ядра (AON), переднюю комиссуру (ACo), а также обонятельный бугорок (OT), и пириформную кору (Pir). $\Delta \ln S$ был тем меньше, чем дальше АС находилась от обонятельного эпителия (OE), а время Tмах было, наоборот, прямо пропорционально удалению АС от OE. Это согласуется с нашими предыдущими экспериментами, показавшими, что Mn_3O_4 НЧ распространяются по обонятельной системе с участием АТ и транс-синаптически [2].

Далее мы сопоставили между собой модели динамики T1C у C57Bl и CgTg на разных возрастах. Согласно тесту Вальда, у линии CgTg в МОВ время Tмах было достоверно больше, чем у C57Bl на всех возрастах, а Расс был достоверно выше у CgTg в возрасте 8 недель и ниже в возрасте 16 и 30 недель. Таким образом, у CgTg по сравнению с C57Bl в МОВ с возрастом снижалась скорость накопления Mn_3O_4 НЧ и увеличивалось время от

введения НЧ до достижения их максимальной концентрации.

Аналогичная эволюция динамики сигнала наблюдалась в LOT, где у CgTg в возрасте 8 недель Расс и $\Delta \ln S$ были достоверно выше, чем у C57Bl, в 16 недель ни по одному из параметров отличий не наблюдалось, а в 30 недель у CgTg время Tmax было достоверно больше, Расс был достоверно ниже, но при этом $\Delta \ln S$ был достоверно выше, чем у C57Bl. Можно заключить, что с возрастом у мышей CgTg относительно C57Bl снижается скорость накопления Mn3O4 НЧ в LOT; наблюдаемая нами большая пиковая концентрация НЧ в LOT у CgTg теоретически может быть связана со снижением клиренса частиц из нейронов.

Напротив, в Pir у CgTg в возрасте 8 недель время Tmax было больше, а Расс ниже, чем у C57Bl. В возрасте 16 недель линии не отличались по динамике T1C в Pir, а на 30 недель у CgTg в Pir наблюдались достоверно большие $\Delta \ln S$ и Расс, чем у C57Bl. Таким образом, с возрастом у CgTg наблюдается увеличение накопления Mn3O4 НЧ в Pir, по сравнению с C57Bl. Известно, что при БП наблюдается повышенная активация амигдалы [4] и можно предположить, что в соседней с амигдалой Pir также происходит увеличение активности нейронов и связанная с ней активация АТ, что влечет за собой увеличение транспорта НЧ в данную АС.

В OT у CgTg возрасте 8 недель Расс был выше, чем у контрольной группы, а остальные параметры достоверно не отличались; в возрасте 16 недель у CgTg Расс был выше, а время Tmax – меньше, чем у C57Bl; а в возрасте 30 недель у CgTg время Tmax было достоверно больше, чем у C57Bl.

Таким образом, в возрасте 8 недель, у линии CgTg наблюдалось повышенное накопление Mn3O4 НЧ в МОВ и LOT. К возрасту 30 недель у CgTg во всех исследуемых АС мозга, кроме Pir, время от введения НЧ до достижения максимальной концентрации было больше по сравнению с C57Bl, а в Pir, напротив, наблюдалось повышенное накопление Mn3O4 НЧ. Согласно теории Браака, при БП прогрессия нейродегенерации начинается на периферии нервной системы и постепенно распространяется в сторону лимбической системы [1]. Можно предположить, что патологический процесс у линии CgTg сопровождается сначала увеличением накопления Mn3O4 НЧ в АС (например, за счет ухудшения клиренса НЧ из нейронов), а затем увеличением времени от введения до достижения пиковой концентрации в данной АС (вероятно, за счет нарушения АТ). В таком случае, мы наблюдали, как этот процесс начинается с обонятельных луковиц в возрасте 8 недель и распространяется в сторону пририформной коры к возрасту 30 недель.

Выводы. МРТ, усиленная магнитоконтрастными наночастицами, позволяет обнаружить ранние изменения в обонятельных структурах мозга у мышей, генетически склонных к развитию болезни Паркинсона. Этот подход может лечь в основу методов для ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний.

Источник финансирования бюджетный проект FWNR-2025-0019.

Список использованных источников:

1. Del Tredici K., Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 2016.– № 42(1). С. 33–50.
2. Romashchenko A.V. et al. Quantitative tracking of trans-synaptic nose-to-brain transport of nanoparticles and its modulation by odor, aging, and Parkinson's disease // *Nano Res.* – 2023. – № 16(5). С. 7119–7133.
3. Adhikari A. et al. Manganese neurotoxicity: nano-oxide compensates for ion-damage in mammals // *Biomater. Sci. The Royal Society of Chemistry* – 2019. – № 7(11). С. 4491–4502.
4. Stoyka L.E. et al. Behavioral defects associated with amygdala and cortical dysfunction in mice with seeded α -synuclein inclusions // *Neurobiology of Disease* – 2020. – № 134. С. 104708.