

DOI: 10.26693/jmbs06.03.333

УДК 612.861:616-009.2

Левічева Н. О.<sup>1</sup>, Берченко О. Г.<sup>1</sup>, Ільїна Ю. Ю.<sup>2</sup>

## ВПЛИВ ІНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ДОФАМІНУ НА СПРИЙНЯТТЯ ЗАПАХУ У ЩУРІВ З НІГРОСТРІАТНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

<sup>1</sup>ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків, Україна<sup>2</sup>Національний університет цивільного захисту України, Харків

В останні роки значно зріс інтерес до пошуку ранніх предикторів хвороби Паркінсона. У зв'язку з цим заслуговує уваги порушення нюхової функції, які пов'язані з загибеллю нейронів в структурах лімбічної системи мозку та зниженням рівня дофаміну в стріатумі. Встановлено, що більшість пацієнтів з хворобою Паркінсона мають чітку ольфакторну дисфункцію у вигляді погіршення диференціації та ідентифікації запахів. Висказано припущення, що застосування малих доз дофаміну на ранніх стадіях захворювання на хворобу Паркінсона дозволить призупинити прогресування розладів функцій центральної нервової системи.

**Метою роботи** було вивчити вплив інтраназального введення малих доз дофаміну на ранні прояви порушень дрібної моторики та функції нюхової сенсорної системи при нігрозстріатній недостатності у щурів.

**Матеріал та методи.** Експерименти проведені на 2-х групах тварин (n=14) з нігрозстріатною недостатністю, яку модулювали шляхом часткового білатерального електричного пошкодження компактної частини *substantia nigra* (SN). Стереотаксичні координати ділянки SN визначали за картами головного мозку щурів Фіфкової і Маршала (цитовано за Бурешем), що відповідало відстані від точки перетину сагітального шва з брегмою: F=5,5 мм, L=1,7 мм, H=9,0 мм. Щурам першої групи (n=8) інтраназально вводили малі дози дофаміну, а щури другої групи (n=6) склали групу порівняння. Досліджували дрібну моторику передніх кінцівок та функціональний стан нюхової системи при пред'явленні щурам різновалентних одорантів: емоційно позитивного (ізовалеріанова кислота) та емоційно негативного (ефірна олія лимону) одорантів.

**Результати.** В динаміці розвитку нігрозстріатної недостатності виявлено зниження скоординованої рухової активності передніх кінцівок, м'язів орального полюсу і язика та підвищення нюхової чутливості до емоційно негативного одоранту (ефірна олія лимону) і втрату у 40% тварин нюхової чутливості до емоційно позитивного запаху ізовалеріанової кислоти.

**Висновки.** Тривале інтраназальне введення малих доз дофаміну протягом 10 діб щурам з нігрозстріатною недостатністю призводило у щурів

першої групи до збільшення на 26,2% активності дрібної моторики передніх кінцівок, м'язів орального полюсу та язика. У цих щурів виявлено відновлення нюхової чутливості до сприйняття запаху емоційно негативного одоранту. При дії емоційно позитивного подразника ізовалеріанової кислоти виявлено зростання нюхової чутливості у 75% тварин до рівня вихідних значень та зниження порогу чутливості до неї, що віддзеркалювалося у зростанні кількості підходів та часу дослідження одоранту.

**Ключові слова:** *substantia nigra*, хвороба Паркінсона, дофамін, нюхова чутливість, дрібна моторика.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом наукової теми «Вивчити ранні біологічні предиктори розвитку нейродегенеративної патології та розробити підходи щодо попередження порушень функцій мозку (експериментальне дослідження)», № державної реєстрації 0118U003043.

**Вступ.** Основні прояви екстрапірамідної недостатності хворих на хворобу Паркінсона (ХП) пов'язані переважно з дегенерацією нігрозстріатного, мезолімбічного і мезокортикального дофамінергічних шляхів у головному мозку [1]. Однак пацієнти звертаються за допомогою до клініцистів лише на пізніх стадіях розвитку хвороби, коли 50-60% дофамінергічних нейронів у *substantia nigra* (SN) зруйновані. При цьому специфічна фармакотерапія не є ефективною. Тому в останні роки значно зріс інтерес до виявлення предикторів ХП, а саме до порушень нюхової функції [2]. Встановлено, що більшість пацієнтів з ХП мають чітку ольфакторну дисфункцію у вигляді погіршення диференціації та ідентифікації запахів. Висувається припущення, що можливою причиною гіпосмії є порушення активності нейромедіаторів в нюхових структурах мозку [3]. Останнім часом стає дедалі більше підтверджень того, що розлади нюху на ранніх етапах ХП асоційовані з атрофією сірої речовини мозку [4]. Дані морфометричного аналізу зображень магнітно-резонансної томографії (МРТ) та ольфактометричних тестів, показали, що розлади нюху при ХП пов'язані саме з пошкодженням нейронів в структурах лімбічної системи мозку [5].

Дослідження, засновані на біопсії нюхового епітелію підтверджують уявлення про те, що втрата нюху при ХП не є наслідком пошкодження епітелію слизової оболонки носа, а є результатом процесів в центральній нервовій системі (ЦНС) [6-7]. Встановлено, що дисфункція нюху виявляється за 2-7 років до рухових проявів ХП, при цьому ступінь порушення нюху в подальшому відповідає тяжкості перебігу нейродегенеративного процесу [4]. Серед неврологічно здорових осіб з виявленням нюхового дефіциту, ХП розвивається у 10-13% випадків [8, 9]. Таким чином, порушення нюху є досить важливим і раннім премоторним предиктором ХП.

Для поповнення дефіциту дофаміну (ДА) використовують препарати, що посилюють вивільнення дофаміну з пресинаптичних закінчень нігрозстріатних нейронів, а також препарати, що гальмують зворотній захват дофаміну та зменшують його руйнування [1]. Однак довготривале застосування замісної терапії у хворих на клінічній стадії захворювання приводить до побічних ефектів у тому числі до дискінезій. Висказано припущення, що застосування малих доз дофаміну на ранніх стадіях захворювання дозволить призупинити прогресування ХП.

**Мета дослідження** – вивчити вплив інтраназального введення малих доз дофаміну на ранні прояви порушень дрібної моторики та функції нюхової сенсорної системи при нігрозстріатній недостатності у щурів.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проведені на 14-ти щурах-самцях зрілого віку масою від 250 г до 330 г, яких було розподілено до двох груп: дослідної (n=8) і групи порівняння (n=6).

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

В якості контролю у тварин використовували вихідні показники активності нюхового аналізатору та дрібної моторики передніх кінцівок щурів. Моделювання проявів нігрозстріатної недостатності (модель ХП) здійснювали шляхом часткового білатерального електролітичного пошкодження компактною частини *substantia nigra* (SN) мозку із застосуванням струму силою від 3 до 5 мкА і напругою 12 В протягом від 5 до 6 с. Анод по черзі приєднували до стаціонарних електродів, розташованих симетрично в двох півкулях мозку. Катод розташовували в ротовій порожнині тварини, на

язиці. Стереотаксичні координати ділянки SN визначали за картами головного мозку щурів Фіфкової і Маршала (цитовано за Бурешем), що відповідало відстані від точки перетину сагітального шва з брегмою: F=5,5 мм, L=1,7 мм, H=9,0 мм [10].

Для дослідження ефекту інтраназального введення ДА вводили його розчин у дозі 0,04 мг/кг одноразово –  $5,3 \times 10^{-8}$  моль/ на тварину на добу. Розчин ДА готували як розчин 3-гідрокситираміну гідрохлориду («Sigma-Aldrich», Germany) у бідистильованій  $H_2O$ , який потім розливали у мікропробірки та заморожували при  $-20^\circ C$ . Кожного дня щуру вводили розчин ДА по 50 мкл інтраназально в обидві ніздрі протягом десяти днів [11].

Для оцінки функціонального стану нюхової системи застосовували ряд нейроетологічних методик з пред'явленням позитивного феромон-подібного нюхового подразника (ізовалеріанова кислота) та негативного (ефірна олія лимону). Мольярні концентрації розчинів ізовалеріанової кислоти складали в межах від  $10^{-2}$  моль/л до  $10^{-7}$  моль/л [12]. Запахові стимули наносили на фільтрувальний папір у дозі 0,1 мл розчину, який знаходився на відстані 45 см від місця розташування тварини. Впродовж 5 хв оцінювали латентний період виявлення запаху, час його дослідження, кількість підходів до одоранту [13, 14].

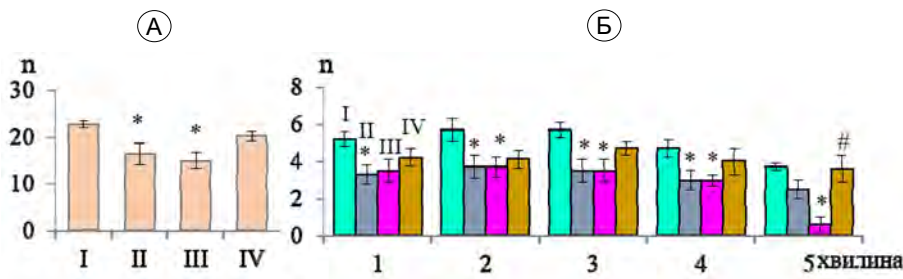
Для оцінки дрібної моторики передніх кінцівок, губ та язика застосовували тест з насінням соняшнику [15]. Насіння соняшника включали в звичайний раціон щурів для того, щоб тварина навчилася знаходити і відкривати насіння, а за добу до експерименту щурів лишали прийому насіння соняшника. У стані голодної мотивації щурам пред'являли смажене насіння у кількості 25 штук, яке вони повинні з'їсти в продовж 5 хв [16].

Нейроетологічні дослідження проводили в динаміці розвитку нігрозстріатної недостатності та після її корекції..

Статистична обробка результатів дослідження для визначення вірогідності відмінностей між групами порівняння проводилася за допомогою програми Excel і програми Statistica 6.0 (непараметричний t-критерій Вілкоксона і Манна-Уїтні).

**Результати досліджень та їх обговорення.** На 8-му добу після електролітичного пошкодження SN мозку виявлено порушення дрібної моторики передніх кінцівок, м'язів орального полюсу та язика, що віддзеркалювалося у вірогідному ( $p=0,003$ ) зменшенні кількості з'їденого насіння до  $(16,4 \pm 2,2)$  штук порівняно з вихідними даними  $(22,8 \pm 0,8)$  штук на фоні ослаблення координованих рухів спрямованих на поїдання насіння (рис. 1).

На 23-ту добу після електролітичного пошкодження SN відбувалося зниження скоординованої рухової активності передніх кінцівок, м'язів



**Рис. 1.** Вплив інтраназального введення ДА на дрібну моторику щурів з електролітичним пошкодженням SN у тесті з поїданням насіння соняшника

**Примітки:** \*  $p \leq 0,05$  порівняно з вихідними даними; #  $p \leq 0,05$  порівняно з 23-ю добою після пошкодження SN; I – вихідні дані; II – 8-а доба після пошкодження SN; III – 23-я доба після пошкодження SN; IV – 23-я доба після пошкодження SN та інтраназального введення ДА; А – кількість насінин з’їдених за 5 хв, Б – кількість насінин з’їдених за кожну хвилину експерименту.

орального полюсу і язика та гальмування загальної фізіологічної активності, що проявлялося в залишках надгризеного насіння, та в неспроможності його повного поїдання на 5-ту хвилину дослідження (рис. 1, Б). При цьому відбувалося підсилення вегетативних реакцій (дефекацій), можливо як прояву реакції на стрес внаслідок дискоординації рухів.

Інтраназальне введення ДА протягом 10 діб привело до збільшення на 26,2% кількості з’їдених насінин за рахунок відновлення швидкості його поїдання на 3-тю та 5-ту хвилину дослідження, що свідчить про поліпшення дрібної моторики передніх кінцівок тварин (рис. 1, А, Б).

Дослідження функцій нюхової сенсорної системи при пред’явленні негативного (ефірна олія лимону) та позитивного (ізовалеріанова кислота) одорантів показало наступне. Пред’явлення щурам негативного одоранта на 8-му добу після пошкодження SN викликало у тварин зниження нюхової чутливості до запаху ефірної олії лимону, що проявлялося у вірогідному ( $p=0,007$ ) зниженні часу дослідження одоранту до  $(6,8 \pm 2,9)$  с порівняно з вихідними даними  $(11,2 \pm 4,7)$  с та у униканні негативного нюхового подразника (вистрибування з експериментальної клітки) (табл. 1). Виявлено зниження тону м’язів передніх кінцівок та

дискоординація рухів у цих щурів, а саме неспроможність щурів до утримання тіла при зависанні на верхньому контурі експериментальної клітки та утриманні рівноваги.

На 23-ту добу після пошкодження SN відбувалося підвищення нюхової чутливості до емоційно негативного одоранту. Відзначалося вірогідне ( $p=0,04$ ) зменшення часу дослідження одоранту до  $(1,0 \pm 0,3)$  с та уникання нюхового подразника як

більш аверсивного. Такі зміни нюхової функції супроводжувалися наростанням рухових порушень, фазових змін процесів активності-гальмування характерних для емоційних розладів з перевагою гальмівних реакцій та розвитком депресивно подібного стану (табл. 1). У зв’язку з цим слід зазначити про наявність депресивних реакцій супутніх в клінічній картині ХП [17].

Цікавими є дані отримані у роботі В. Atanasova, в якій показано, що пацієнти з депресією сприймають негативні запахи, як ще більш неприємні (аверсивні) порівняно зі контрольною групою [9].

Тестування сприйняття емоційно позитивного запаху (ізовалеріанова кислота) проводили через добу після пред’явлення емоційно негативного одоранту, тобто на 10-ту добу після пошкодження SN. Виявлено вірогідне ( $p \leq 0,05$ ) зниження кількості підходів до запаху ізовалеріанової кислоти (ІВК), загального часу перебування біля нього з тенденцією до достовірності та зниження чутливості до позитивного нюхового подразника (табл. 2). Щури сприймали збільшену концентрацію ІВК. Так 43% тварин сприймали запах ІВК в концентрації  $10^{-6}$  моль/л, 14% щурів сприймали запах ІВК починаючи з концентрації  $10^{-4}$  моль/л, а у решти щурів відзначалася часткова анозмія. Однак у 29% тварин чутливість до ІВК залишалась на рівні

**Таблиця 1** – Вплив інтраназального введення дофаміну на кількісно-часові показники нюхової чутливості тварин до емоційно негативного нюхового подразника (запах ефірної олії лимону) у щурів з електролітичним пошкодженням *substantia nigra*

Показник	Вихідні дані (n=14)	Модель ХП 8-та доба (n=14)	Модель ХП 23-а доба (n=6)	Модель ХП-23 + введення дофаміну (n=8)
Час першого підходу до одоранту, с	66,4±22,8	74,31±31,4	168,4±44,0	86,2±41,2
Кількість підходів до одоранту, у.о	3,4±0,5	2,7±0,8	0,8±0,3 <sup>1)</sup>	2,3±0,8
Загальний час перебування біля одоранту, с	11,2±4,7	6,8±2,9 <sup>1)</sup>	1,0±0,9 <sup>1),2)</sup>	6,4±2,8
Вертикальна активність, у.о.	12,6±1,7	11,5±1,8	5,3±1,4 <sup>1),2)</sup>	5,6±1,2 <sup>1)</sup>

**Примітки:** <sup>1)</sup>  $P \leq 0,05$  порівняно з вихідними даними, <sup>2)</sup>  $P \leq 0,05$  порівняно з 8-ю добою після моделювання хвороби Паркінсона.

**Таблиця 2** – Вплив інтраназального введення дофаміну на кількісно-часові показники нюхової чутливості тварин до емоційно позитивного нюхового подразника (запах ізовалеріанової кислоти) у щурів з електролітичним пошкодженням *substancia nigra*

Показник	Вихідні дані (n=14)	Модель ХП 10-та доба (n=14)	Модель ХП 25-а доба (n=6)	Модель ХП-25+ введення дофаміну (n=8)
Час першого підходу до одоранта, с	146,4±17,7	211,7±22,6	264,6±11,5 <sup>1)</sup>	240,0±9,0 <sup>1)</sup>
Кількість підходів до одоранту, у.о	1,7±2,0	0,4±0,3 <sup>1)</sup>	0,6±0,2	1,2±0,1 <sup>2)</sup>
Загальний час перебування біля одоранта, с	9,1±2,0	4,0±1,2	1,4±0,4 <sup>1)</sup>	2,7±0,3 <sup>1)</sup>
Вертикальна активність, у.о.	6,2±0,4	3,1±1,0 <sup>1)</sup>	2,4±0,4 <sup>1)</sup>	2,0±0,6 <sup>1)</sup>

**Примітки:** <sup>1)</sup> P<0,05 порівняно з вихідними даними <sup>2)</sup> P<0,05 порівняно з 25-ю добою моделювання хвороби Паркінсона.

вихідних значень ( $10^{-7}$  моль/л). Вертикальна активність знижувалась у 2 рази.

На 25-ту добу після електролітичного пошкодження SN виявлено втрату нюхової чутливості до високих концентрацій одоранту (40% щурів), або відновлення сприйняття запаху ІВК у концентрації  $10^{-7}$  моль/л (40% щурів) і лише у 20% щурів нюхова чутливість залишалась на рівні концентрації  $10^{-5}$  моль/л.

Тривале інтраназальне введення малих доз ДА щурам з нігрозстріальною недостатністю та ранніми руховими проявами змінює чутливість нюхового аналізатору при його стимулюванні різновалентними одорантами. Нюхова активність при пред'явленні щурам емоційно негативного одоранту (ефірна олія лимону) під впливом інтраназального введення малих доз ДА відновлювалася до рівня 8-ї доби розвитку нігрозстріальної недостатності, що проявлялася у зростанні кількості підходів до 2 разів та загальному часі перебування біля негативного одоранту до (6,4±2,8) с (табл. 1). При дії позитивного подразника ІВК виявлено зростання нюхової чутливості у 75% тварин до рівня вихідних значень та зниження порогу чутливості до неї, що віддзеркалювалося у зростанні кількості підходів та часу дослідження одоранту (табл. 2). 25% щурів сприймали на порядок вищу концентрацію ІВК, що складала  $10^{-5}$  моль/л, але вона була нижчою порівняно з 10-ю добою після електролітичного пошкодження SN.

Таким чином, нюхова чутливість щурів під впливом малих доз ДА покращувалась при пред'явленні одорантів адресованих до інстинктивних форм поведінки: захисно-оборонної (ефірна олія лимону) та продовження роду (ізовалеріанова кислота). Активація ольфактивної детекції під впливом малих доз ДА та їх подальший вплив на координацію рухів та тонус м'язів є важливою складовою підвищення функціональних можливостей організму при нігрозстріатній недостатності.

#### Висновки

1. Інтраназальне введення малих доз ДА щурам з нігрозстріатною недостатністю призводило до збільшення на 26,2% активності дрібної моторики передніх кінцівок, м'язів орального полюсу та язика.
2. Незалежно від різновалентних змін сприйняття нюхового одоранту щурами зі нігрозстріатною недостатністю, інтраназальне введення малих доз ДА тваринам покращувало нюхову чутливість до емоційно негативного одоранту (ефірна олія лимону) та емоційно позитивного (ізовалеріанова кислота).

**Перспективи подальшого дослідження.** Результати дослідження є експериментально теоретичним обґрунтуванням можливості використання інтраназального введення малих доз ДА для корекції порушень функцій мозку при нігрозстріатній недостатності.

#### References

1. Sadokha KA, Mazurenka KV. *Bolezn Parkynsona: nekotorye aspekty patogeneza y effektivnoe lechenye* [Parkinson's disease: some aspects of pathogenesis and effective treatment]. *Medytsynskye novosti*. 2012; №10: 35-9. [Russian].
2. Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory dysfunction as an early biomarker in Parkinson's disease. *Neurosci Bull*. 2017; 33(5): 515–25. PMID: 28831680. PMCID: PMC5636737. doi: 10.1007/s12264-017-0170-x
3. Marin C, Vilas D, Langdon C, Alobid I, López-Chacón M, Haehner A, et al. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018; 18: 8-42. PMID: 29904888. doi: 10.1007/s11882-018-0796-4
4. Hakyemez HA, Veyseller B, Ozer F, Ozben S, Bayraktar GI, Gurbuz D, et al. Relationship of olfactory function with olfactory bulb volume, disease duration and Unified Parkinson's disease rating scale scores in patients with early stage of idiopathic Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2013; 20: 1469–1470. PMID: 23870619. doi: 10.1016/j.jocn.2012.11.017

5. Morozova SV, Savvateeva DM. Obonyatelnye rasstroystva u patsyentov s neurodegenerativnymi y psykhycheskymy zabolevaniyamy [Olfactory disorders in patients with neurodegenerative and psychiatric diseases]. *Russkyy medytynskyy zhurnal*. 2014; 9: 673-78. [Russian]
6. Welge-Lüssen A, Wattendorf E, Schwerdtfeger U, Fuhr P, Bilecen D, Hummel T, et al. Olfactory-induced brain activity in Parkinson's disease relates to the expression of event-related potentials: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*. 2009; 162: 537-43. PMID: 19401224. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.04.050
7. Alexeeva NS, Illarioshkin SN, Ponomareva TA. Narusheniya obonyaniya pry bolezny Parkynsona [The olfactory disturbances in Parkinson's disease]. *Nevrologicheskyy zhurnal*. 2012; 1: 10-14. [Russian]
8. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic PD. *Mov Disord*. 2007; 22(6): 839-842. PMID: 17357143. doi: 10.1002/mds.21413
9. Dmitrieva NG, Enikolopov SN. Narusheniya obonyaniya pry psykhycheskykh rasstroystvakh [Olfactory impairments in mental disorders]. *Sotsyalnaya y klynicheskaya psykhyatriya*. 2019; 29. 4: 96-9. [Russian]
10. Buresh Y, Petran M, Zakhar, I. *Elektro-fiziologicheskiye metody issledovaniya* [Electro-physiological research methods]. M: Izdatel'stvo inostranoy literatury; 1962. 466 p. [Russian]
11. Titkova AM, Berchenko OG. Vplyv nadmalykh doz dofaminu i neurotransplantatsiyi na neyrokhimichne zabezpechennya rukhovoyi aktyvnosti ta deyaki lanky adaptatsiyi u shchuriv z nigrostrialnoyu nedostatnistyu [The effect of dopamine minute doses and neurotransplantation on neurochemical provision of motion activity and some links of adaptation in rats with nigrostriatal dysfunction]. *Ukrayinskyy nevrologichnyy zhurnal*. 2015; 2: 82-6. [Ukrainian]
12. Melnyk SA, Gladysheva OS, Krylov VN. Vlyyanye predvartelnogo vozdeystviya parov yzovaleryanovoy kysloty na obonyatelnuyu chuvstvytelnost' samtsov domovoy myshy [Effect of preliminary exposure to isovaleric acid vapors on the olfactory sensitivity of male house mice]. *Sensornyye systemy*. 2012; 26. 1: 52-6. [Russian]
13. Witt RM, Galligan MM, Despinoy JR. Olfactory behavioral testing in the adult mouse. *J Vis Exp*. 2009; (23): 949. PMID: 19229182. PMCID: PMC2782999. doi: 10.3791/949
14. Brai E, Alberi L. Simple and computer-assisted olfactory testing for mice. *J Vis Exp*. 2015; 100: 1-9. e52944. PMID: 26131595. PMCID: PMC4545121. doi: 10.3791/52944
15. Ekymova YV, Pazy MB, Plaksyna DV. Otsenka neyroprotektivnogo potentsyala glyukozoregulyruemogo belka teplovogo shoka v modeli bolezny Parkynsona u kryis [Assessment of the neuroprotective potential of a glucose-regulated heat shock protein in a rat model of Parkinson's disease]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni IM Sechenova*. 2018; 104(7): 757-68. [Russian]
16. Lapshinaa KV, Ekimovaa IV, Pastukhov YuF. Profylaktycheskoe vvedeniye HSP70 protyvodeystvuet progressirovaniyu neyrogeneneratsyy v nigrostrialnoy sisteme v modeli bolezny Parkynsona u kryis [Prophylactic administration of Hsp70 counteracts the progression of neurodegeneration in nigrostriatal system in rat model of Parkinson's disease]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni IM Sechenova*. 2019; 105. 5: 533-43. [Russian]
17. Shalenko OV, Kryzhanovskiy SA, Karaban IN. Nemotornyye narusheniya pry bolezny Parkynsona, ykh vlyyanye na kachestvo zhyzny patsyentov [Non-motor symptoms of the Parkinson's disease and their influence on quality of life the patients]. *Zhurnal Nevrologiyi im BM Mankovskogo*. 2016; 4(4): 38-49. [Ukrainian]

УДК 612.861:616-009.2

## ВЛИЯНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ДОФАМИНА НА ВОСПРИЯТИЕ ЗАПАХА У КРЫС С НИГРОСТРИАТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Левичева Н. А., Берченко О. Г., Ильина Ю. Ю.

**Резюме.** В последние годы значительно возрос интерес к выявлению ранних предикторов болезни Паркинсона. В связи с этим заслуживает внимания нарушение обонятельной функции, связанные с гибелью нейронов в структурах лимбической системы мозга и снижением уровня дофамина в стриатуме. Установлено, что большинство пациентов с болезнью Паркинсона имеют четкую ольфакторную дисфункцию в виде ухудшения дифференциации и идентификации запахов. Высказано предположение, что применение малых доз дофамина на ранних стадиях заболевания болезнью Паркинсона позволит приостановить прогрессирование расстройств функций центральной нервной системы.

**Целью работы** было изучить влияние интраназального введения малых доз дофамина на ранние проявления нарушений мелкой моторики и функции обонятельной сенсорной системы при nigrostriatalной недостаточности у крыс.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на 2-х группах животных (n=14) с nigrostriatalной недостаточностью, которую моделировали путем частичного билатерально электрического повреждения компактной части *substantia nigra* (SN). Стереотаксические координаты области SN определяли по картам головного мозга крыс Фифковой и Маршала (цитировано по Бурешу), что соответствовало

расстоянию от точки пересечения сагитального шва с брегмой: F=5,5 мм, L=1,7 мм, H=9,0 мм. Крысам первой группы (n=8) интраназально вводили малые дозы дофамина, а крысы второй группы (n=6) составили группу сравнения. Исследовали мелкую моторику передних конечностей и функциональное состояние обонятельной системы при предъявлении крысам разновалентных одорантов: эмоционально положительного (изовалериановая кислота) и эмоционально отрицательного (эфирное масло лимона) одорантов.

*Результаты.* В динамике развития nigrostriальной недостаточности выявлено снижение скоординированной двигательной активности передних конечностей, мышц орального полюса и языка и повышение обонятельной чувствительности к эмоционально отрицательному одоранту (эфирное масло лимона), а также потерю у 40% животных обонятельной чувствительности к эмоционально положительному запаху изовалериановой кислоты.

*Выводы.* Длительное интраназальное введение малых доз дофамина в течение 10 дней животным с nigrostriальной недостаточностью приводило у крыс первой группы к увеличению на 26,2% активности мелкой моторики передних конечностей, мышц орального полюса и языка. У этих крыс выявлено восстановление обонятельной чувствительности к восприятию запаха эмоционально отрицательного одоранта. При действии эмоционально положительно раздражителя изовалериановой кислоты обнаружено возрастание обонятельной чувствительности у 75% животных до уровня исходных значений и снижение порога чувствительности к ней, что отражалось в росте количества подходов и времени исследования одоранта.

**Ключевые слова:** substantia nigra, болезнь Паркинсона, дофамин, обонятельная чувствительность, мелкая моторика.

UDC 612.861:616-009.2

### **Effect of Intranasal Administration of Dopamine on Odor Perception in Rats with Nigrostriatal Dysfunction**

**Levicheva N. O., Berchenko O. G., Iliina Y. Y.**

**Abstract.** In recent years, there has been a growing interest in finding early predictors of Parkinson's disease. In this regard, it is worth noting the olfactory dysfunction, which is associated with the death of neurons in the structures of the limbic system of the brain and a decrease in dopamine levels in the striatum. It was found that most patients with Parkinson's disease have a clear olfactory dysfunction in the form of impaired differentiation and identification of odors. It has been suggested that the use of low doses of dopamine in the early stages of Parkinson's disease will stop the progression of central nervous system disorders.

*The purpose of the study* was to investigate the effect of intranasal administration of small doses of dopamine on the early manifestations of fine motor skills and olfactory sensory system function in nigrostriatal dysfunction in rats.

*Materials and methods.* The experiments were performed on 2 groups of animals (n=14) with nigrostriatal dysfunction, which was modulated by partial bilateral electrical damage to the compact part of the *substantia nigra*. Stereotactic coordinates of the *substantia nigra* area were determined from the brain maps of rats by Fikova and Marshall (quoted by Buresh), which corresponded to the distance from the point of intersection of the sagittal suture with bregma: F=5.5 mm, L=1.7 mm, H=9.0 mm. Rats of the first group (n=8) were intranasally administered with small doses of dopamine, and rats of the second group (n=6) were a comparison group. The fine motor skills of the forelimbs and the functional state of the olfactory system were studied when rats were presented with different odorants: emotionally positive (isovaleric acid) and emotionally negative (lemon essential oil) odorants.

*Results and discussion.* The dynamics of the development of nigrostriatal dysfunction revealed a decrease in coordinated motor activity of the forelimbs, muscles of the oral pole and tongue and increased olfactory sensitivity to emotionally negative odorant (lemon essential oil) and loss of 40% of animals' olfactory sensitivity to emotionally positive isovaleric odor.

*Conclusion.* Prolonged intranasal administration of low doses of dopamine for 10 days to rats with nigrostriatal dysfunction resulted in a 26.2% increase in the activity of fine motor skills of the forelimbs, oral poles and tongue. In these rats, recovery of olfactory sensitivity to the perception of the smell of emotionally negative odorant was found. The action of the emotionally positive stimulus of isovaleric acid revealed an increase in olfactory sensitivity in 75% of animals to the level of baseline values and a decrease in the threshold of sensitivity to it, which was reflected in an increase in the number of approaches and time of odorant research.

**Keywords:** *substantia nigra*, Parkinson's disease, dopamine, olfactory sensitivity, fine motor skills.

**ORCID and contributionship:**Natalia O. Levicheva: 0000-0003-2963-0762<sup>A, B, D, E</sup>Olga G. Berchenko: 0000-0003-4201-4542<sup>A, D, E, F</sup>Yuliia Y. Iliina: 0000-0002-9987-7130<sup>C, D</sup>

---

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

**CORRESPONDING AUTHOR****Natalia O. Levicheva**

State Institution “Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology  
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”,  
Laboratory of neurophysiology, immunology and biochemistry  
46, Academician Pavlov St., Kharkiv 61068, Ukraine  
tel: +380999332896, e-mail: nati-ki-le@ukr.net

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Received: 19.03.2021 p.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*