

ВЛИЯНИЕ УРИДИНА НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ В ЛИМФОЦИТАХ КРЫС В МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛАКТАЦИСТИНОМ

Н.В. Хундерякова^{1,*}, В.П. Медведева^{1,2}, И.В. Булгин^{1,2}, В.В. Миронов^{1,2},
А.Е. Мальков¹, Т.В. Полякова^{1,2}

¹ ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пущино, ул. Институтская, 3

² Пущинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пущино, пр-т Науки, 3

Исследовалось влияние уридина, предшественника метаболического активатора митохондриально-го калиевого канала, приводящего к защите тканей от гипоксического повреждения при окислитель-ном стрессе у крыс в модели болезни Паркинсона (БП), индуцируемой лактацистином (ЛЦ). Био-логический эффект регистрировали цитобиохимическим методом по выявлению физиологической регуляции активности ферментов в лимфоцитах на мазке крови. Измеряли активность сукцинат-дегидрогеназы (СДГ), фермента энергообеспечения митохондрий, и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гликолитического фермента. Показано, что уридин в дозе 30 мг/кг в течение 28 дней в модели до-клинической стадии (МДС) БП вызывает снижение гиперактивной СДГ до уровня контроля, од-нако в модели клинической стадии (МКС) уридин не оказывает подобного действия. Что касается фермента гликолиза ЛДГ, то создание доклинической стадии БП характеризуется двукратным уве-личением активности этого фермента, а уридин лишь незначительно ее восстанавливает. В модели клинической стадии БП лактоцистин также увеличивает активность СДГ, практически не влияя на активность ЛДГ, в то время как уридин увеличивает активность обоих ферментов.

Выявленное защитное действие уридина в МДС у крыс объясняется восстановлением функцио-нальной активности митохондрий в лимфоцитах при усилении процессов преобладания гликолиза над дыханием и не выявляется в МКС, где, по-видимому, развивается необратимая митохондриаль-ная патология.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, уридин, сукцинатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: при поддержке гранта РНФ № 252500282.

Для цитирования: Хундерякова Н.В., Медведева В.П., Булгин И.В., Миронов В.В., Мальков А.Е., Полякова Т.В. Влияние уридина на энергетическую активность в лимфоцитах крыс в модели бо-лезни Паркинсона, индуцированной лактацистином. *Биомедицина*. 2025;21(3):82–86. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-82-86>

Поступила 01.04.2025

Принята после доработки 02.07.2025

Опубликована 10.09.2025

URIDINE EFFECTS ON LYMPHOCYTE ENERGY ACTIVITY IN RATS WITH LACTACYSTIN-INDUCED PARKINSON'S DISEASE

Natalia V. Khunderyakova^{1,*}, Vasilisa P. Medvedeva^{1,2}, Igor V. Bulgin^{1,2},
Vasilii V. Mironov^{1,2}, Anton E. Malkov¹, Tatyana V. Polyakova^{1,2}

¹ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Institutskaja Str., 3

² Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH)
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 3

Uridine is a precursor of the metabolic activator of the mitochondrial potassium channel leading to tissue protection from hypoxic damage under oxidative stress. In this research, we studied its effects in rats with lactacystin (LC)-induced Parkinson's disease (PD). The biological effect was recorded by the cytochemical method for detecting the physiological regulation of enzyme activity in lymphocytes on a blood smear. The activity of succinate dehydrogenase (SDH), an enzyme of mitochondrial energy supply, and lactate dehydrogenase (LDH), a glycolytic enzyme, was measured. Uridine at a dose of 30 mg/kg for 28 days in the modelled preclinical stage (MPS) of PD causes a decrease in hyperactive SDH to the control level. At the same time, in the modelled clinical stage (MCS), uridine exhibited no such effects. Regarding the LDH glycolysis enzyme, the modelled preclinical stage of PD was characterized by a twofold increase in the activity of this enzyme, with uridine having only a slight effect. In the clinical stage of PD, lactacystin also increased the activity of SDH, with virtually no effect on the activity of LDH, while uridine increased the activity of both enzymes. The revealed protective effect of uridine in MPS in rats is explained by the restoration of early pathological disorders of mitochondria in lymphocytes, with an increase in glycolysis over respiration. This effect is not detected in the MCS, where, apparently, irreversible mitochondrial pathology develops.

Keywords: Parkinson's disease, Uridine, succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: with financial support from the Russian Science Foundation grant No. 252500282.

For citation: Khunderyakova N.V., Medvedeva V.P., Bulgin I.V., Mironov V.V., Malkov A.E., Polyakova T.V. Uridine Effects on Lymphocyte Energy Activity in Rats with Lactacystin-Induced Parkinson's Disease. *Journal Biomed.* 2025;21(3):82–86. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-82-86>

Submitted 01.04.2025

Revised 02.07.2025

Published 10.09.2025

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) — второе по распространенности нейродегенеративное заболевание, уступающее по частоте встречаемости лишь болезни Альцгеймера. Особенностью БП является длительная (20–30 лет) доклиническая стадия — бессимптомный промежуток от начала развития нейродегенеративного процесса до появления моторных дисфункций. Основной комплекс терапевтических подходов, применяемых в современной медицине, направлен на устранение или ослабление двигательных симптомов, а не замедление процесса нейродегенерации. Ранее нами было показано [2, 3] нейропротекторное действие и снижение окислитель-

ного стресса от лечения уридином в моделях БП, индуцированных нейротоксинами Ротеноном и 6-ОНДА.

Цель работы — исследовать влияние уридина на активность сукцинат- и лактатдегидрогеназы в лимфоцитах крови на мажке и двигательную активность животных в модели доклинической стадии (МДС) и модели клинической стадии (МКС) БП, индуцированной лактацистином (ЛЦ).

Материалы и методы

В ходе исследования использовались половозрелые самцы Wistar массой 240–300 г в возрасте 5 мес. Животных содержали в стандартных условиях вивария

($t=23-25^{\circ}\text{C}$, световой режим 12:12 ч), вода и корм давались без ограничения. Все эксперименты выполнены с учетом рекомендаций Европейской конвенции о гуманном обращении с животными в соответствии с Европейскими правилами по использованию лабораторных животных (Директива 2010/63/EU Совета Европы), этическими стандартами и протоколами, одобренными Комиссией по биобезопасности и биоэтике ИТЕБ РАН.

Для воспроизведения моделей доклинической (МДС) и клинической МКС) стадий БП у крыс использовался специфический ингибитор ферментативной активности протеасом — лактацистин. Моделирование МДС производилось однократным латеральным введением в правое полушарие ЛЦ в дозе 4 мкг/мкл в компактную часть черной субстанции и МКС — двукратным билатеральным введением ЛЦ с интервалом в 7 дней. Уридин вводили животным внутривенно в дозе 30 мг/кг в течение 28 дней. Исследовалось 3 группы: контроль (МДС, $n=7$; МКС, $n=5$); ЛЦ ($n=14$; $n=6$ соответственно); ЛЦ + Уридин ($n=8$; $n=5$ соответственно).

Определение активности СДГ и ЛДГ производилось с использованием цитохимического метода в иммобилизованных на стекле лимфоцитах крови [1]. Измеряли двигательную активность передних конечностей и жевательных мышц в тесте «Семена подсолнечника» и координацию движений в тесте «Ротарод».

Результаты и их обсуждение

В результате определения активности митохондриальной СДГ и цитозольной ЛДГ, представленных в таблице, было замечено схожее достоверное увеличение активности СДГ в группах ЛЦ (в МДС — на 57,4%; МКС — 60%) относительно контроля ($p\leq 0,05$). Лечение уридином привело к достоверному снижению активности СДГ до уровня контроля на ранней стадии БП, однако не оказывало влияния на поздней стадии. Это доказывает, что уридин способен *in vivo* проникать в клетку и активировать митоК-АТФ канала за счет циклизации калия, тем самым снижать в них скорость образования пероксида водорода, концентрацию АФК и регулировать активность ключевого фермента дыхания митохондрий СДГ. Гиперактивация митохондриальной активности в лимфоцитах была ранее показана при увеличении перекисного окисления липидов в сыворотке крови и при повышении содержания перекиси водорода на выделенных митохондриях мозга в модели 6-ОНДА [3]. Выявлено достоверное повышение активности ЛДГ в группе ЛЦ в лимфоцитах в два раза на ранней стадии и три раза на поздней. Введение уридина не оказывало влияния на уровень активности ЛДГ в лимфоцитах, однако поддерживало повышенный уровень гликолиза. Такое преобладание гликолиза над дыханием в аэробных клетках может являться необходимым свойством клетки, обеспечивающим ее интенсивный рост, процессы

Таблица. Влияние уридина на активность СДГ и ЛДГ в лимфоцитах крови в МДС и МКС
Table. Influence of uridine on the activity of SDG and LDG in blood lymphocytes in MPS and MCS

Группы животных	Модель доклинической стадии		Модель клинической стадии	
	Активность СДГ, у.е.	Активность ЛДГ, у.е.	Активность СДГ, у.е.	Активность ЛДГ, у.е.
Контроль	0,61±0,15	1,00±0,94	0,78±0,20	1,50±0,43
ЛЦ	1,06±0,56*	2,17±1,10*	1,32±0,64*	1,40±0,60
ЛЦ + Уридин	0,66±0,14#	2,05±1,09#	2,10±0,62*	2,80±0,70#

Примечание: ЛЦ — лактацистин; у.е. — условные единицы; СДГ — сукцинатдегидрогеназа; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; * — $p\leq 0,05$ по отношению к контролю; # — $p\leq 0,05$ по отношению к опыту.
Note: ЛЦ — lactacystin; у.е. — relative units; СДГ — succinate dehydrogenase; ЛДГ — lactate dehydrogenase; * — $p\leq 0,05$ in relation to the control; # — $p\leq 0,05$ in relation to the experiment.

биосинтеза и восстановления, которые происходят именно при снижении активности СДГ. Выявленное повышение активности ЛДГ в лимфоцитах у крыс с БП согласуется с данными о том, что нейродегенеративная патология БП приводит к усилению гликолиза и накоплению лактата в крови.

В ходе следующего этапа работы необходимо было выяснить, какое влияние оказывает уридин на показатели моторного поведения у крыс. Для этого были выполнен тест «Семена подсолнечника», позволяющий оценить тонкую моторику передних конечностей, мышц рта и языка, и тест «Ротарод» для оценки постуральной устойчивости и координации движений. Было выявлено достоверное снижение количества съеденных семян подсолнечника у крыс с ЛЦ ($16,80 \pm 6,23^*$ шт.) в МДС относительно контроля, а в МКС 30% крыс не справились с тестом ($8,00 \pm 6,23^*$ шт.), что связано с наличием дисфагии. Введение уридина привело к достоверному увеличению числа съеденных семян ($24,00 \pm 2,23^*$ шт.) до уровня контроля в МДС и не повлияло в группе

МКС. В тесте «Ротарод» рассматривалась двигательная активность животных в течение ограниченного времени на вращательном стержне. В группах с ЛЦ у животных наблюдалось достоверное снижение времени нахождения на вращающемся стержне. Введение животным уридина приводило к увеличению времени нахождения на вращающемся стержне на 39% относительно опытной группы, что доказывает положительный эффект действия уридина.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что уридин, проникая в клетки, включая лимфоциты, снижает наблюдаемую при БП митохондриальную дисфункцию в лимфоцитах. Выявленное защитное действие уридина в МДС у крыс объясняется восстановлением функциональной активности митохондрий в лимфоцитах при усилении процессов преобладания гликолиза над дыханием и не выявляется в МКС, где, по-видимому, развивается необратимая митохондриальная патология.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Kondrashova M., Zakharchenko M., Khunderyakova N. Preservation of the *in vivo* state of mitochondrial network for ex vivo physiological study of mitochondria. *Int. J. of Biochemistry & Cell Biology*. 2009;41(10):2036–2050.
2. Mironova G.D., Mosentsov A.A., Mironov V.V., et al. The Protective Effect of Uridine in a Rotenone-Induced Model of Parkinson's Disease: The Role of the Mitochondrial ATP-Dependent Potassium Channel. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(13):7441. DOI: 10.3390/ijms25137441.
3. Uspalenko N.I., Mosentsov A.A., Khmil N.V., et al. Uridine as a Regulator of Functional and Ultrastructural Changes in the Brain of Rats in a Model of 6-OHDA-Induced Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(18):14304. DOI: 10.3390/ijms241814304.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Хундерякова Наталья Васильевна*, к.б.н.,
ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН;
e-mail: nkhunderyakova@gmail.com

Natalia V. Khunderyakova*, Cand. Sci. (Biol.),
Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: nkhunderyakova@gmail.com

Медведева Василиса Павловна, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Пушкинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»;

e-mail: vasilisa.medv@mail.ru

Vasilisa P. Medvedeva, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (ROSBIO-TECH);

e-mail: vasilisa.medv@mail.ru

Булгин Игорь Вячеславович, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Пушкинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»;

e-mail: 79611216533@yandex.ru

Igor V. Bulgin, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (ROSBIO-TECH);

e-mail: 79611216533@yandex.ru

Миронов Василий Вячеславович, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Пушкинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»;

e-mail: bceblac@mail.ru

Vasilii V. Mironov, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (ROSBIO-TECH);

e-mail: bceblac@mail.ru

Мальков Антон Евгеньевич, к.б.н., ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН;

e-mail: malkovae@gmail.com

Anton E. Malkov, Cand. Sci. (Biol.), Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: malkovae@gmail.com

Полякова Татьяна Владимировна, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Пушкинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»;

e-mail: renithier996@gmail.com

Tatyana V. Polyakova, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (ROSBIO-TECH);

e-mail: renithier996@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author