



ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ И НЕЙРАЛЬНЫХ ЭКЗОСОМ НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ И МЕТАБОЛИЗМ ДОФАМИНА У МЫШЕЙ С МОДЕЛЮ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, ИНДУЦИРОВАННОЙ 1-МЕТИЛ-4-ФЕНИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОМ

М.М. Руденок^{1,*}, М.Г. Ратушняк¹, Е.И. Семенова¹, И.Н. Рыболовлев¹, С.А. Партевян¹,
М.В. Лукашевич¹, Д.А. Шапошникова¹, М.С. Нестеров², Д.А. Абаимов³,
П.А. Сломинский¹, М.И. Шадрина¹, А.Х. Алиева¹

¹ ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Российская Федерация, Москва, пл. Академика Курчатова, 1

² ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

³ ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»
125367, Российская Федерация, Москва, Волоколамское ш., 80

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, ключевым патогенетическим проявлением которого является гибель дофаминергических нейронов чёрной субстанции и выраженное снижение уровня дофамина в стриатуме. Длительный скрытый доклинический период и невозможность прямого исследования процессов в головном мозге затрудняют анализ ранних этапов нейродегенерации и поиск эффективных терапевтических подходов. В последние годы растёт интерес к экзосомам, секретлируемым стволовыми клетками, — внеклеточным везикулам, способным переносить биологически активные молекулы и преодолевать гематоэнцефалический барьер. Однако их влияние на изменения в функционировании дофаминергической системы при БП изучено недостаточно. В настоящей работе оценено действие экзосом, выделенных из культуральной среды, кондиционированной нейральными (НСК) и мезенхимальными (МСК) стволовыми клетками мыши, на двигательную активность и метаболизм дофамина в стриатуме при моделировании ранней симптомной стадии БП, индуцированной 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП). Анализ поведения мышей в тесте «Открытое поле» показал, что введение МФТП вызывает изменения двигательной активности, соответствующие ранним паркинсон-подобным нарушениям. Интраназальное введение экзосом частично нормализовало параметры поведения, причём экзосомы МСК оказывали более выраженное влияние на двигательную активность. Биохимический анализ показал снижение уровня дофамина и его метаболитов (диоксифенилуксусная кислота (ДОФУК), 3-метокситирамин (3-МТ), гомованилиновая кислота (ГВК)) после введения МФТП. Экзосомы обоих типов частично предотвращали эти изменения, при этом экзосомы НСК влияли на уровни дофамина и ДОФУК более эффективно. Полученные данные демонстрируют, что экзосомы НСК и МСК способны ослаблять ранние биохимические изменения и нарушения поведения при МФТП-индуцированной БП, что обосновывает перспективность их использования в качестве кандидатов для нейропротекторной терапии.

Ключевые слова: экзосомы, модель болезни Паркинсона, мезенхимальные стволовые клетки, нейральные стволовые клетки, МФТП, нейропротекторы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00073.

Для цитирования: Руденок М.М., Ратушняк М.Г., Семенова Е.И., Рыболовлев И.Н., Партевян С.А., Лукашевич М.В., Шапошникова Д.А., Нестеров М.С., Абаимов Д.А., Сломинский П.А., Шадрина М.И.,

Алиева А.Х. Влияние введения мезенхимальных и нейральных экзосом на двигательную активность и метаболизм дофамина у мышей с моделью болезни Паркинсона, индуцированной 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином. *Биомедицина*. 2026;22(1):48–59. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-4-48-59>

Поступила 13.01.2026

Принята после доработки 20.01.2026

Опубликована 30.04.2026

EFFECTS OF MESENCHYMAL AND NEURAL EXOSOME ADMINISTRATION ON MOTOR ACTIVITY AND DOPAMINE METABOLISM IN A MOUSE MODEL OF 1-METHYL-4-PHENYL-1,2,3,6-TETRAHYDROPYRIDINE-INDUCED PARKINSON'S DISEASE

Margarita M. Rudenok^{1,*}, Marya G. Ratushnyak¹, Ekaterina I. Semenova¹, Ivan N. Rybolovlev¹, Suzanna A. Partevian¹, Maria V. Lukashevich¹, Daria A. Shaposhnikova¹, Maxim S. Nesterov², Denis A. Abaimov³, Petr A. Slominsky¹, Maria I. Shadrina¹, Anelya Kh. Alieva¹

¹ National Research Center «Kurchatov Institute»
123182, Russian Federation, Moscow, Akademika Kurchatova Sq., 1

² Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1

³ Russian Center for Neurology and Neurosciences
125367, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoye Shosse, 80

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra and a profound dopamine depletion in the striatum. The long pre-clinical latency period and the inability to directly investigate brain processes impede the analysis of early neurodegeneration and the search for effective therapeutic strategies. In recent years, increasing attention has focused on stem cell-derived exosomes — extracellular vesicles capable of transporting bioactive molecules and penetrating the blood-brain barrier. However, their impact on functional changes in the dopaminergic system in PD remains insufficiently explored. This study evaluated how exosomes isolated from mouse neural (NSC) and mesenchymal stem cell (MSC) conditioned media affect motor activity and striatal dopamine metabolism in a model of early-stage symptomatic PD induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Behavior analysis in the open field test revealed that MPTP administration induced motor changes consistent with early Parkinsonian-like impairments. Intranasal administration of exosomes partially normalized these behavioral parameters, with MSC-derived exosomes exhibiting a more pronounced effect on motor activity. Biochemical analysis revealed a depletion of dopamine and its metabolites (dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), 3-methoxytyramine (3-MT), homovanillic acid (HVA)) following MPTP administration. Both types of exosomes partially prevented these changes, with NSC-derived exosomes having a stronger effect on dopamine and DOPAC levels. These findings demonstrate that NSC- and MSC-derived exosomes can mitigate early behavioral and biochemical impairments in MPTP-induced PD, highlighting their potential as candidates for neuroprotective therapy.

Keywords: exosomes, Parkinson's disease model, mesenchymal stem cells, neural stem cells, MPTP, neuroprotective agents

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

Funding: this work was supported by the Russian Science Foundation, project No. 25-25-00073.

For citation: Rudenok M.M., Semenova E.I., Rybolovlev I.N., Partevian S.A., Lukashevich M.V., Shaposhnikova D.A., Ratushnyak M.G., Nesterov M.S., Abaimov D.A., Slominsky P.A., Shadrina M.I., Alieva A.Kh. Effects of Mesenchymal and Neural Exosome Administration on Motor Activity and Dopamine Metabolism in a Mouse Model of 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Parkinson's disease. *Journal Biomed.* 2026;22(1):48–59. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-48-59>

Submitted 13.01.2026

Revised 20.01.2026

Published 30.04.2026

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) относится к числу наиболее распространённых нейродегенеративных патологий [3]. При этом ожидается, что распространённость заболевания продолжит расти в связи с увеличением продолжительности жизни и общим демографическим старением населения. Доля мирового населения в возрасте 60 лет и старше по прогнозам почти удвоится с 12% в 2015 году до 22% в 2050 году. Этот демографический сдвиг приведёт к большему количеству больных БП во всём мире [22].

Для БП характерен длительный бессимптомный период развития — выраженные двигательные симптомы проявляются при потере более 50% дофаминергических (ДА-ергических) нейронов чёрной субстанции и падении уровня дофамина (ДА) в стриатуме на 70–80% [6, 10]. Временной диапазон от инициации нейродегенерации до манифестации типичных моторных симптомов, служащих основанием для постановки диагноза БП, может достигать 20 лет [5]. Таким образом, особенности локализации ДА-ергических нейронов, а также длительность бессимптомного периода БП осложняют изучение данного заболевания.

В развитии нейродегенеративных процессов важную роль при БП играет везикулярный транспорт [15, 19]. Значимыми участниками этого процесса являются экзосомы — небольшие внеклеточные везикулы диаметром от 30 до 150 нм, образующиеся в системе клеточного мембранного

комплекса [8]. Благодаря своим размерам они способны проходить через мембраны клеток и гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), могут переносить белки, липиды и нуклеиновые кислоты между клетками [14]. Эти везикулы сами по себе обогащены мембранными и липидными компонентами, а также нейротрофическими факторами [7]. Введение нативных экзосом, полученных из стволовых клеток, рассматривают в качестве одного из подходов к восстановлению нарушений нервной системы, обнаруженных при ряде таких патологий, как БП и рассеянный склероз, а также при воспалительных процессах в результате механических повреждений головного мозга [12]. Однако необходимо отметить, что в настоящее время эффекты влияния введения экзосом на состояние ДА-ергической системы, особенно на ранних стадиях БП, изучены мало.

Одним из подходов для изучения влияния различных фармакологических препаратов, в т.ч. экзосом, является использование экспериментальных моделей.

На сегодняшний день разработаны протоколы моделирования различных стадий патологического процесса при БП, которые детально описаны по характеру изменений локомоторной активности и уровню ДА и его метаболитов [13]. Анализ изменения именно этих показателей является наиболее распространённым и адекватным подходом для оценки состояния ДА-ергической системы и влияния введения экзосом на ДА-ергическую систему при развитии паркинсон-подобного фенотипа [16, 20].

Цель работы — оценить влияние введения экзосом, выделенных из культуральной среды, кондиционированной нейральными и мезенхимальными стволовыми клетками мыши, на двигательную активность и изменение уровня дофамина и его метаболитов в стриатуме мозга мышей при моделировании ранней симптомной стадии (РСС) болезни Паркинсона. Полученные данные позволят уточнить роль экзосом в функционировании нервной системы и могут стать основой для разработки новых подходов к терапии, направленной на предотвращение дисфункции дофаминергической системы.

Материалы и методы

Моделирование РСС БП с использованием МФТП

Острая модель РСС БП основана на введении мышам токсина МФТП («Sigma Chemical Co.», США) (однократная доза — 12 мг/кг в физ. р-ре, подкожно). Препарат вводили четырехкратно с интервалом в два часа [18].

Для проведения экспериментов использовались самцы мышей линии C57BL/6 в возрасте от 8 до 10 недель и массой 22–25 г. Все манипуляции с животными для создания модели проведены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и с требованиями локального этического комитета по вопросам биомедицинских исследований НИЦ «Курчатовский институт» (протокол № 1пр Локального этического комитета НИЦ «Курчатовский институт» от 16.01.2024).

Для проведения эксперимента сформировано 4 группы мышей. Распределение и формирование групп животных происходило с учетом таких параметров, как масса тела животного и длина пройденной дистанции в тесте «Открытое поле» (ОП): контрольная группа — NaCl (n=10) — контрольная группа с введением физ. р-ра

подкожно и интраназальным введением фосфатно-солевого буфера (ФСБ); МФТП-0 (n=10) — экспериментальная группа с введением только токсина МФТП и последующим интраназальным введением ФСБ; МФТП-МСК (n=10) — экспериментальная группа с введением подкожно МФТП и интраназально экзосом, полученных из МСК; МФТП-НСК (n=10) — экспериментальная группа с введением подкожно МФТП и интраназально экзосом, полученных из НСК. Экзосомы вводили в количестве 5 мкг по белку каждому животному.

Введение ФСБ или соответствующей суспензии экзосом в ФСБ (НСК или МСК) начиналось через 48 ч после введения МФТП и продолжалось в течение двух недель. Всего сделано 5 интраназальных инъекций по 5 мкл в каждую ноздрю (общий объем одного введения — 10 мкл).

Выведение животных из эксперимента осуществлялось с использованием цервикальной дислокации через две недели после инъектирования. Для оценки уровня ДА и его метаболитов отбирали ткани стриатума от каждого животного. Далее образцы стриатума были заморожены в жидком азоте, после чего были перемещены на хранение при -70°C .

Получение и характеристика препаратов экзосом

Препараты экзосом были получены из культуральной среды, кондиционированной НСК и МСК в стерильных условиях по ранее описанному протоколу [1, 2]. Для введения животным экзосомы замораживали в виде суспензии в ФСБ порциями по 100 мкл в концентрации по белку 500 мкг/мл. Экзосомы замораживали из расчета на введение группе животных из 10-ти мышей и хранили при -80°C .

Анализ двигательной активности при моделировании болезни Паркинсона

Изменение двигательной активности оценивали при помощи теста «Открытое

поле» (ОП). В качестве ОП использовали круглую арену, пол и стенки которой изготовлены из серого поливинилхлорида. Уровень освещенности арены составляет 115 люкс. Во время тестирования проводили видеорегистрацию поведения животного при помощи цветной аналоговой видеокамеры WV-CP500G (“Panasonic”, Япония), установленной над центром арены на высоте 2,5 м, и системы видеорегистрации поведения EthoVision XT 8.5 (“Noldus Information Technology”, Нидерланды). Во время видеорегистрации животных помещали в центр поля и фиксировали латентное время первого перемещения из центральной зоны, число пересеченных квадратов и вставаний на задние лапы (сток) за 5 мин теста. После каждого животного поверхность ОП тщательно промывали водой и высушивали.

Двигательную активность животных оценивали с использованием EthoVision XT 8.5. Изменения кратного (fold change, FC) и уровень достоверности (p-Value) рассчитывали с применением непараметрического U-теста Манна—Уитни и использованием пакета программ Statistica for Windows 8.0, STATISTICA 8.0. (“StatSoft, Inc.”, США), и программного обеспечения Excel 2016 (“Microsoft”, США). Различия между группами признаны достоверными при $p < 0,05$.

Определение уровня дофамина и его метаболитов стриатуме

Содержание катехоламинов и их метаболитов определяли в супернатанте с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ионно-парной хроматографии) с электрохимическим детектированием на жидкостном хроматографе System Gold (“Beckman Coulter, Inc.”, США), оснащенный инжектором Rheodyne 7125 (США) с петлей для образцов объемом 20 мкл. Исследуемые вещества разделяли на обращенно-фазовой колонке Nucleodur C18 Gravity, 4,6×250 мм, диаметр пор 5 мкм (“Mashery-Nagel GmbH & Co. KG”,

Германия). Подвижная фаза (0,1 М цитратно-фосфатный буфер, pH=3,0, содержащий 1,1 мМ октансульфоновой кислоты, 0,1 мМ ЭДТА и 9% ацетонитрила) со скоростью потока 1 мл/мин при давлении 200 атм достигалась с помощью насоса System Gold 125 (“Beckman Coulter, Inc.”, США). Измерения проводились с использованием электрохимического детектора EC3000 (“RECIPE Chemicals” + “Instruments GmbH”, Германия), оснащенного ячейкой ClinLab ECD, модель Sputnik, с рабочим электродом из стеклогуглерода (+0,85 В) [11]. По результатам анализа были получены данные для ДА и его метаболитов: диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), 3-метокситирамина (3-МТ) и гомованилиновой кислоты (ГВК). Fold change (FC) и p-Value рассчитывали с применением непараметрического U-теста Манна—Уитни и использованием пакета программ Statistica for Windows 8.0, STATISTICA 8.0 (“StatSoft, Inc.”, США), и программного обеспечения Excel 2016 (“Microsoft”, США). Различия между группами признаны достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований

Влияние экзосом, полученных из культур МСК и НСК мыши, на ДА-ергическую систему было изучено при моделировании РСС БП, индуцированной введением токсина МФТП.

Препараты экзосом для данного исследования были выделены из НСК и МСК. Полученные частицы имели типичную округлую форму и хорошо различимую мембрану. Средний размер экзосом составлял от 44 до 68 нм для НСК и от 83 до 128,4 нм для МСК. В обоих типах препаратов выявлены характерные экзосомальные маркеры CD9, CD63, TSG101 [2]. Таким образом, полученные из культур НСК и МСК экзосомы соответствовали морфологическим и молекулярным критериям, принятым для идентификации экзосом [21],

и обладали способностью стимулировать процессы восстановления в повреждённых облучением НСК в экспериментах *in vitro*.

Для анализа изменения поведения у мышей с токсической моделью БП был проведен тест ОП. Выявлены статистически значимые изменения во времени нахождения в следующих зонах для группы МФТП-0: животные больше времени находились в центральной зоне и меньше — в пристеночной зоне относительно группы NaCl (табл. 1, рис.). Показатели времени нахождения в центральной и пристеночной зонах у мышей из групп МФТП-МСК и МФТП-НСК были на уровне группы NaCl.

Кроме того, животные из экспериментальных групп МФТП-0 и МФТП-НСК статистически значимо пересекали зоны ОП большее количество раз, чем животные из группы NaCl. Так, мыши из группы МФТП-0 пересекали центральную зону в 1,5 раза чаще, а мыши из группы МФТП-НСК — пристеночную зону в 1,75 раза (табл. 1, рис.).

У животных из групп МФТП-МСК и МФТП-НСК статистически значительно уменьшалось время нахождения в центральной зоне относительно животных из группы МФТП-0, в 1,9 ($FC=0,53\pm 0,32$) и 1,4 ($FC=0,72\pm 0,23$) раза соответственно (табл. 1, рис.). Также можно отметить незначительное, но достоверное увеличение времени нахождения в пристеночной зоне в обеих группах. Различий в количестве пересечений зон ОП у групп МФТП-МСК и МФТП-НСК относительно группы МФТП-0 не выявлено.

Далее был проведён анализ изменения уровней ДА и его метаболитов (ДОФУК, 3-МТ, ГВК) в стриатуме у мышей всех групп. Результаты представлены в табл. 2.

Уровень ДА в стриатуме снижается во всех экспериментальных группах по сравнению с группой NaCl в два и более раза. При этом снижение уровня ДА в группе МФТП-0 является наиболее сильным: относительно группы NaCl уровень ДА снижается в 3,7 раза ($FC=0,27\pm 0,22$).

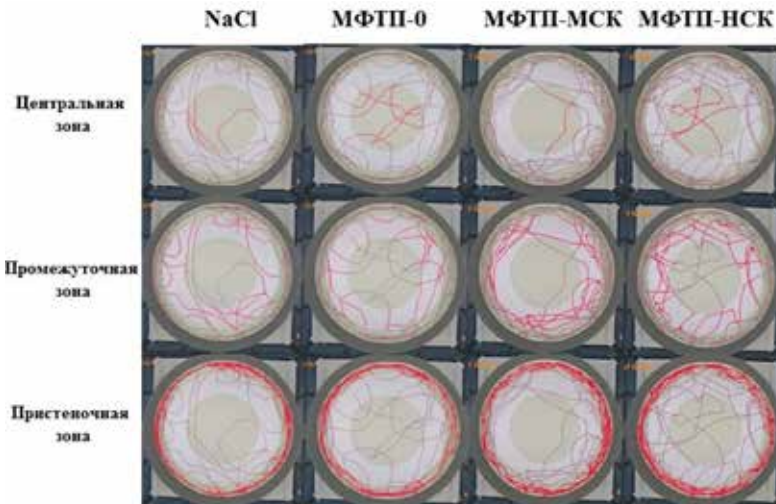


Рис. Репрезентативные пятиминутные треки движения в тесте «Открытое поле» (ОП) у мышей. В каждом изображении ОП отражен пятиминутный трек животного (выделен красным). Каждая зона ОП в соответствующем столбце выделяется более жирной линией.

Fig. Representative movement tracks of mice in the open field test. Each image displays a five-minute track of an animal (red line). In each column, the respective open-field zone is indicated by a bold outline.

Таблица 1. Анализ изменения двигательной мышечной активности при моделировании болезни Паркинсона
Table 1. Motor activity changes in a mouse model of Parkinson's disease

Группа	Зона ОП	Время нахождения в зоне, сек			Количество пересечений зон, п		
		Медиана (квартили)	FC (vs. NaCl)	FC (vs. МРТП-0)	Медиана (квартили)	FC (vs. NaCl)	FC (vs. МРТП-0)
NaCl	Центральная	7,44 (5,36–10,92)			4 (2,50–5,00)		
	Пристеночная	232,16 (227,32–252,88)			21 (16,00–26,50)		
МФТП-0	Центральная	15,68 (13,24–19,60)	2,10±0,94 ³		6 (6,00–7,50)	1,50±0,54	
	Пристеночная	222,40 (213,88–229,28)	0,96±0,11		28 (21,50–30,50)	1,33±0,32	
МФТП-МСК	Центральная	8,24 (5,16–11,08)	1,10±1,96	0,53±0,32	6 (3,00–6,00)	1,50±0,56	1,00±0,34
	Пристеночная	251,28 (246,88–255,52)	1,08±0,08	1,13±0,09	21 (15,50–29,50)	1,00±0,47	0,75±0,37
МФТП-НСК	Центральная	11,24 (8,12–13,24)	1,51±0,42	0,72±0,23	7 (4,75–8,00)	1,75±0,58	1,17±0,35
	Пристеночная	246,56 (236,04–256,38)	1,06±0,08	1,11±0,08	21,00 (16,25–25,50)	1,00±0,43	0,81±0,34

Примечание: FC (fold change) — изменения кратного; vs. — измерение относительно указанной группы (со стандартной ошибкой). Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом ($p < 0,05$).

Note: FC — fold change; vs. — measurement relative to the specified group (with standard error). Statistically significant results (p -value < 0.05) are indicated in bold.

В группах МФТП-МСК и МФТП-НСК также наблюдается снижение уровня ДА относительно NaCl (в 2,7 (FC=0,37±0,11) и в 2,2 (FC=0,45±0,15) раза соответственно). Стоит отметить, что в группе мышей, которым вводили экзосомы, полученные из МСК, уровень ДА снизился в 1,2 раза сильнее, чем у мышей из группы МФТП-НСК.

Помимо снижения уровня самого ДА, наблюдается достоверное снижение уровня его метаболита ДОФУК во всех экспериментальных группах по сравнению с контролем: в группе МФТП-0 ДОФУК снижается в 3 раза (FC=0,34±0,18), в группе МФТП-МСК — в 2,8 раза (FC=0,35±0,06) и в группе МФТП-НСК — в 1,69 раза (FC=0,59±0,13). Интересно, что картина изменений ДОФУК похожа на картину изменений ДА: самое сильное снижение ДОФУК по сравнению с контролем наблюдается в группе МФТП-0 (в 3 раза (FC=0,34±0,18)). В стриатуме животных, получавших препараты экзосом, уровень ДОФУК в группе МФТП-МСК в 1,58 раза ниже, чем в группе МФТП-НСК.

Достоверное снижение таких метаболитов, как 3-МТ и ГВК (в 1,69 (FC=0,59±0,23) и 1,78 (FC=0,56±0,19) раза соответственно), наблюдается только в группе МФТП-0.

В группе МФТП-МСК по сравнению с группой МФТП-0 было выявлено достоверное увеличение ГВК в 1,67 раза. Стоит отметить, в группах МФТП-МСК и МФТП-НСК не было выявлено статистически значимых изменений относительно группы МФТП-0 самого ДА, а также ДОФУК и 3-МТ (табл. 2).

Обсуждение результатов

В настоящей работе проведена оценка влияния введения экзосом, полученных из культур НСК и МСК мышцы, на восстановление нервной системы мышей после токсического воздействия МФТП. Для этого были сформированы три экспериментальные группы: МФТП-0, МФТП-МСК и МФТП-НСК. Для всех этих групп был проведен анализ двигательной активности, а также анализ изменения ДА и его метаболитов в стриатуме.

Таблица 2. Изменение уровней дофамина и его метаболитов в стриатуме
Table 2. Changes in striatal levels of dopamine and its metabolites

Группа	ДА		ДОФУК		3-МТ		ГБК	
	Медиана, пмоль/моль (квартили)	FC (vs. NaCl) (vs. МРТР-0)	Медиана, пмоль/моль (квартили)	FC (vs. NaCl) (vs. МРТР-0)	Медиана, пмоль/моль (квартили)	FC (vs. NaCl) (vs. МРТР-0)	Медиана, пмоль/моль (квартили)	FC (vs. NaCl) (vs. МРТР-0)
NaCl	2385,96 (1837,03–3188,65)		428,10 (394,89–460,76)		268,49 (244,79–284,65)		178,74 (158,79–239,15)	
МФТП-0	650,95 (204,29–1186,55)	0,27±0,22	142,65 (76,02–211,67)	0,34±0,18	152,11 (129,12–191,55)	0,59±0,23	110,74 (92,63–122,65)	0,56±0,19
МФТП-МСК	937,42 (692,73–1167,34)	0,37±0,11	159,41 (139,27–164,80)	0,35±0,06	234,70 (186,33–289,43)	0,86±0,26	156,88 (135,59–178,71)	0,75±0,17
МФТП-НСК	1114,07 (818,44–1475,59)	0,45±0,15	253,00 (203,66–300,45)	0,59±0,13	193,70 (151,08–270,22)	0,79±0,28	178,23 (145,79–227,94)	0,93±0,25

Примечание: ДА — дофамин; ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота (метаболит дофамина); 3-МТ — 3-метокситирамин (метаболит дофамина); ГБК — гомованилиновая кислота (метаболит катехоламинов). FC (fold change) — изменения кратного; vs. — измерение относительно указанной группы (со стандартной ошибкой). Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом ($p < 0,05$).

Note: DA — dopamine; ДОФУК — dihydroxyphenylacetic acid (dopamine metabolite); 3-MT — 3-methoxytyramine (dopamine metabolite); ГБК — homovanillic acid (catecholamine metabolite). FC—fold change; vs. — measurement relative to the specified group (with standard error). Statistically significant results (p -value $<0,05$) are indicated in bold.

Так, в группе МФТП-0 мы можем наблюдать достоверные изменения двигательной активности относительно контрольной группы (табл. 1, рис.). Увеличенное число пересечений центральной зоны в 1,5 раза относительно контроля указывает на то, что животные из группы МФТП-0 не испытывали отвращения к открытому пространству и продолжали исследовательскую деятельность (табл. 1). Это может свидетельствовать о том, что на данной моделируемой стадии поведенческие изменения не сильно выражены, что соответствует картине моторных изменений у пациентов с БП на ранних стадиях [10]. При этом мы наблюдали увеличение времени нахождения в центральной зоне более чем в два раза, а также достоверное, но небольшое снижение времени нахождения в пристеночной зоне (табл. 1). Возможно, замирание в центральной зоне и отсутствие стремления к нахождению в пристеночной зоне говорит о сужении радиуса исследовательской зоны животного и, как следствие, развитии тревожного поведения [4].

Также мы наблюдали достоверное снижение времени нахождения в центральной зоне и увеличение времени нахождения в пристеночной зоне мышей из групп МФТП-МСК и МФТП-НСК относительно группы МФТП-0. При этом изменения в группе МФТП-МСК более выражены (табл. 1, рис.). Стремление грызунов к пристеночной зоне является индикатором естественного поведения животного [4]. Таким образом, можно отметить, что препараты экзосом, полученные как от МСК, так и НСК, способствовали нормализации двигательной активности

модельных животных по сравнению с группой МФТП-0.

Снижение двигательной активности в группе МФТП-0 можно объяснить снижением уровня ДА и его метаболитов в 1,5 и более раза (табл. 2). Такое изменение соответствует критериям ранних стадий заболевания у пациентов с БП, что может указывать на адекватность используемой нами модели. Как видно из табл. 2, было выявлено достоверное снижение уровня ДА во всех исследуемых группах. Однако концентрация ДА в группах МФТП-МСК и МФТП-НСК выше, чем в группе МФТП-0, в 1,34 и 1,63 раза соответственно. Данные результаты также подтверждают тот факт, что введение препаратов экзосом — как МСК, так и НСК — может способствовать нормализации уровня ДА в стриатуме.

Для более целостного понимания изменений уровня ДА также был проведен анализ его метаболитов — ДОФУК, 3-МТ и ГВК. ДОФУК используют в качестве индикатора синтеза ДА внутри нейрона. Содержание 3-МТ в ткани может использоваться в качестве показателя высвобождения ДА. ГВК является конечным продуктом метаболизма ДА [17]. В связи с этим мы предполагаем, что снижение уровней ДОФУК, 3-МТ, ГВК и самого ДА в группе МФТП-0 может указывать на нарушение полного цикла метаболизма ДА. В стриатуме мышей из групп МФТП-МСК и МФТП-НСК наблюдалось снижение ДОФУК в 2,9 ($FC=0,35\pm 0,06$) и 1,69 ($FC=0,59\pm 0,13$) раза соответственно. При этом концентрация данного метаболита в указанных группах выше, чем в группе МФТП-0. Стоит отметить, что достоверных изменений 3-МТ и ГВК не наблюдалось (табл. 2). Так, описанные результаты могут указывать на то, что полученные препараты экзосом — как из МСК, так и из НСК — предположительно способствуют нормализации метаболизма ДА преимущественно во внеклеточном пространстве [17].

Профиль изменения всех метаболитов практически совпадает с профилем изменения самого ДА: концентрация метаболитов в группах МФТП-МСК и МФТП-НСК выше, чем в группе МФТП-0. При этом концентрация ДА, ДОФУК и ГВК в группе МФТП-НСК выше, чем в группе МФТП-МСК (табл. 2). Данная картина изменений также подтверждает тот факт, что введение препаратов экзосом — как МСК, так и НСК — может способствовать нормализации метаболизма ДА. Профиль изменений ДА и его метаболитов предположительно указывает на то, что использование экзосом, выделенных как из МСК, так и НСК, может обладать модулирующим действием, причем для экзосом, полученных из НСК, эффект наиболее выражен.

Заключение

Таким образом, введение препаратов экзосом, полученных как из МСК, так и НСК, привело к частичной компенсации нарушений, вызванных МФТП, как на поведенческом, так и на биохимическом уровнях. При этом введение экзосом, полученных из МСК, приводит к более выраженному восстановлению двигательной активности мышей, а введение экзосом, полученных из НСК, — к восстановлению на уровне метаболитов. Полученные нами данные позволяют рассматривать исследуемые экзосомы в качестве перспективных терапевтических препаратов для нормализации ДА-ергической системы.

Наблюдаемые различия влияния экзосом, в зависимости от их происхождения, на состояние ДА-ергической системы могут иметь целый ряд причин. Во-первых, используются экзосомы разного размера: средний диаметр экзосом, полученных из НСК, составляет 56 нм, что в два раза меньше, чем у экзосом, полученных из МСК (105,7 нм) [2]. Во-вторых, исследуемые экзосомы могут частично соответствовать функциям клеток, из которых

они происходят [9]. В-третьих, экзосомы разного происхождения могут содержать в своем составе, а также транспортировать различные белки, микро-РНК и другие молекулы. В связи с этим для более точного выяснения влияния экзосом, полученных

из разных типов клеток, на состояние ДА-ергической системы необходимо детально изучать состав экзосом, а также рассмотреть влияние этих везикул и на других клеточных уровнях, например на уровне РНК и белка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Посыпанова Г.А., Ратушняк М.Г., Семочкина Ю.П., Абишева А.А., Москалева Е.Ю. Чувствительность культивируемых нейральных стволовых клеток мыши к действию ионизирующего излучения. *Цитология*. 2019;61(10):806–816. [Posypanova G.A., Ratushnyak M.G., Semochkina Yu.P., Abisheva A.A., Moskaleva E.Yu. Chuvstvitel'nost' kul'tiviruyemykh neyral'nykh stvolovykh kletok myshi k deystviyu ioniziruyushchego izlucheniya [The sensitivity of the cultured murine neural stem cells to the ionizing radiation]. *Cytology*. 2019;61(10):806–816. (In Russian)]. DOI: 10.1134/s0041377119100067.
2. Ратушняк М.Г., Семочкина Ю.П., Ястремский Е.В., Камышинский Р.А. Повышение выживаемости облучённых нейральных стволовых клеток с помощью экзосом стволовых клеток. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2022;2:100–108. [Ratushnyak M.G., Semochkina Yu.P., Yastremsky E.V., Kamyshinsky R.A. Povysheniye vyzhi-vayemosti obluchoyennykh neyral'nykh stvolovykh kletok s pomoshch'yu ekzosom stvolovykh kletok [Stem cell exosomes improve survival of neural stem cells after radiation exposure]. *Kletochnye tehnologii v biologii i medicine [Cell Technologies in Biology and Medicine]*. 2022;2:100–108. (In Russian)]. DOI: 10.47056/1814-3490-2022-2-100-108.
3. Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease. *Eur. J. of Neurology*. 2020;27:27–42. DOI: 10.1111/ene.14108.
4. *Basic behavioral neuroscience in rodents — A practical guide*. Netherlands: Noldus Information Technology BV, 2022.
5. Braak H., Del Tredici K. Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. *J. Parkinsons Dis.* 2017;7:S71–S85. DOI: 10.3233/JPD-179001.
6. Cookson M.R., Hardy J., Lewis P.A. Genetic Neuropathology of Parkinson's Disease. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2008;1:217–231.
7. Dehghani S., Ocakci O., Hatipoglu P.T., Özalp V.C., Tevlek A. Exosomes as Biomarkers and Therapeutic Agents in Neurodegenerative Diseases: Current Insights and Future Directions. *Molecular Neurobiology*. 2025;62:9190–9215. DOI: 10.1007/s12035-025-04825-5.
8. Gurung S., Perocheau D., Touramanidou L., Baruteau J. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling. *Cell Communication and Signaling*. 2021;19(1):47. DOI: 10.1186/s12964-021-00730-1.
9. Han C., Sun X., Liu L., Jiang H., Shen Y., Xu X., Li J., Zhang G., Huang J., Lin Z., Xiong N., Wang T., Lasagni L. Exosomes and Their Therapeutic Potentials of Stem Cells. *Stem Cells International*. 2016;2016:7653489. DOI: 10.1155/2016/7653489.
10. Kalia L.V., Lang A.E. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386:896–912. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
11. Kokhan V.S., Mariasina S., Pikalov V.A., Abaimov D.A., Somasundaram S.G., Kirkland C.E., Aliev G. Neurokinin-1 Receptor Antagonist Reverses Functional CNS Alteration Caused by Combined γ -rays and Carbon Nuclei Irradiation. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022;21(3):278–289. DOI: 10.2174/1871527320666210122092330.
12. Kudpaje M., Joghee S., Kumar R.M.R. Exosomes as a Nanotheranostic Platform in Brain Diseases. *European Journal of Neuroscience*. 2025;62(3):e70215. DOI: 10.1111/ejn.70215.
13. Mustapha M., Mat Taib C.N. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: A promising direction of therapeutic strategies. *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* 2021;21(4):422–433. DOI: 10.17305/bjbm.2020.5181.
14. Pinnell J.R., Cui M., Tieu K. Exosomes in Parkinson disease. *J. Neurochem*. 2021;157:413–428. DOI: 10.1111/jnc.15288.
15. Rudenok M.M., Shadrina M.I., Filatova E.V., Rybolovlev I.N., Nesterov M.S., Abaimov D.A., Ageldinov R.A., Kolacheva A.A., Ugrumov M.V., Slominsky P.A., Alieva A.K. Expression Analysis of Genes Involved in Transport Processes in Mice with MPTP-Induced Model of Parkinson's Disease. *Life*. 2022;12:751. DOI: 10.3390/life12050751.
16. Salari S., Bagheri M. *In vivo, in vitro* and pharmacologic models of Parkinson's disease. *Physiol Res*. 2019;68:17–24. DOI: 10.33549/physiolres.933895.
17. Salminen O. Effect of Nicotine on Dopaminergic Neurotransmission and Expression of Fos Protein. *Helsingin yliopisto*, 2000.
18. Semenova E.I., Rudenok M.M., Rybolovlev I.N., Shulskaya M.V., Lukashovich M.V., Partevian S.A., Budko A.I., Nesterov M.S., Abaimov D.A., Slominsky P.A., Shadrina M.I., Alieva A.K. Effects of Age and MPTP-Induced Parkinson's Disease on the Expression of Genes Associated with the Regulation of the Sleep–

- Wake Cycle in Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(14):7721. DOI: 10.3390/ijms25147721.
19. Shippey L.E., Campbell S.G., Hill A.F., Smith D.P. Propagation of Parkinson's disease by extracellular vesicle production and secretion. *Biochemical Society Transactions.* 2022;50:1303–1314. DOI: 10.1042/bst20220204.
20. Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Klodt P.M., Rayevsky K.S., Pronina T.S. Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice. *Neuroscience.* 2011;181:175–188. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.007.
21. Witwer K.W., Goberdhan D.C.I., O'Driscoll L., Théry C., Welsh J.A., Blenkinsop C., Buzás E.I., Di Vizio D., Erdbrügger U., Falcón-Pérez J.M., Fu Q.L., Hill A.F., Lenassi M., Lötvall J., Nieuwland R., Ochiya T., Rome S., Sahoo S., Zheng L. Updating MISEV: Evolving the minimal requirements for studies of extracellular vesicles. *J. of Extracellular Vesicles.* 2021;10(14):e12182. DOI: 10.1002/jev2.12182.
22. Zhu J., Cui Y., Zhang J., Yan R., Su D., Zhao D., Wang A., Feng T. Temporal trends in the prevalence of Parkinson's disease from 1980 to 2023: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Healthy Longevity.* 2024;5:e464–e479. DOI: 10.1016/s2666-7568(24)00094-1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Руденок Маргарита Максимовна*, к.б.н., ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»;
e-mail: rudenokmm.img@yandex.ru

Margarita M. Rudenok*, Cand. Sci. (Biol.), National Research Center «Kurchatov Institute»;
e-mail: rudenokmm.img@yandex.ru

Ратушняк Мария Григорьевна, к.б.н., ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»;
e-mail: ratushnyak_marya@mail.ru

Marya G. Ratushnyak, Cand. Sci. (Biol.), National Research Center «Kurchatov Institute»;
e-mail: ratushnyak_marya@mail.ru

Семенова Екатерина Игоревна, к.б.н., ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»;
e-mail: semyonovak@mail.ru

Ekaterina I. Semenova, Cand. Sci. (Biol.), National Research Center «Kurchatov Institute»;
e-mail: semyonovak@mail.ru

Рыболовлев Иван Никитич, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»;
e-mail: bobrybolov@gmail.com

Ivan N. Rybolovlev, National Research Center «Kurchatov Institute»;
e-mail: bobrybolov@gmail.com

Партевян Сюзанна Артуровна, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»;
e-mail: s.partev@yandex.ru

Suzanna A. Partevyan, National Research Center «Kurchatov Institute»;
e-mail: s.partev@yandex.ru

Лукашевич Мария Витальевна, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»;
e-mail: farouki@mail.ru

Maria V. Lukashevich, National Research Center «Kurchatov Institute»;
e-mail: farouki@mail.ru

Шапошникова Дарья Алексеевна, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»;
e-mail: Shaposhnikova_DA@nrcki.ru

Daria A. Shaposhnikova, National Research Center «Kurchatov Institute»;
e-mail: Shaposhnikova_DA@nrcki.ru

Нестеров Максим Сергеевич, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: mdulya@gmail.com

Maxim S. Nesterov, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: mdulya@gmail.com

Абаймов Денис Александрович, к.б.н., ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»;
e-mail: abaidenis@yandex.ru

Denis A. Abaimov, Cand. Sci. (Biol.), Russian Center for Neurology and Neurosciences;
e-mail: abaidenis@yandex.ru

Сломинский Петр Андреевич, д.б.н., ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»;
e-mail: paslominsky@bk.ru

Petr A. Slominsky, Dr. Sci. (Biol.), National Research Center «Kurchatov Institute»;
e-mail: paslominsky@bk.ru

Шадрина Мария Игоревна, д.б.н., ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»;
e-mail: maria.i.shadrina@yandex.ru

Maria I. Shadrina, Dr. Sci. (Biol.), National Research Center «Kurchatov Institute»;
e-mail: maria.i.shadrina@yandex.ru

Алиева Анеля Ханларовна, к.б.н., ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»;
e-mail: anelja.a@gmail.com

Anelya Kh. Alieva, Cand. Sci. (Biol.), National Research Center «Kurchatov Institute»;
e-mail: anelja.a@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author