

УДК: 616-021.3

*Владислав Олегович Солдатов, младший научный сотрудник
НИИ “Фармакологии живых систем”, ФГАОУ ВО Белгородский
государственный национальный исследовательский университет,
Белгород.*

*Мария Олеговна Солдатова, студентка 2 курса лечебного
факультета, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский
университет, Курск.*

*Гамбург Анастасия Михайловна, ассистент кафедры нервных
болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет), Москва.*

ОЦЕНКА ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ В МЫШИНОЙ МОДЕЛИ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА FUS[1- 359]

Аннотация: в статье представлены результаты оценки офтальмоскопической картины сетчатки трансгенных мышей, суперэкспрессирующих абберантный человеческий ген FUS[1-359]. Проведенное исследование продемонстрировало, что трансгенные мыши FUS[1-359] склонны к развитию структурных аномалий глазного дна. Несмотря на отсутствие статистической значимости в различиях между мутантными и дикотипными животными, трансгенные мыши FUS[1-359] проявляли тенденцию к более выраженным нарушениям состояния диска зрительного нерва, артерий, вен и ткани сетчатки.

Abstract: The article presents the results of an assessment of the ophthalmoscopic picture of the retina in transgenic mice overexpressing the aberrant human FUS[1-359] gene. The study has demonstrated that transgenic FUS[1-359] mice are characterized by the development of the retinal abnormalities. Despite the lack of statistical significance in the differences between mutant and wild-type

animals, transgenic FUS[1-359] mice tended to more pronounced disorders of the optic disc, arteries, veins, and retinal tissue.

Ключевые слова: FUS, сетчатка, трансгенные мыши.

Key words: FUS, retina, transgenic mice.

Введение:

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – фатальное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся развитием прогрессирующего паралича и приводящее к инвалидизации и смерти в среднем через 3-5 лет после манифестации. Утрата нейромышечной передачи является главным и патогномичным симптомом БАС, однако, представление о БАС как о заболевании, ограничивающемся только моторными симптомами, устарело. К утрате нейромышечной передачи часто присоединяются когнитивные расстройства и поражение обонятельного нерва, а при некоторых синдромальных формах поражается также экстрапирамидная система и слух.

В настоящее время накоплено большое количество данных, свидетельствующих о том, что зрительный аппарат также является мишенью патологического процесса при БАС. Например, среди прочих моторных симптомов для таких пациентов характерно поражение глазодвигательного нерва, приводящее к снижению фиксации и стабильности взгляда, а также нарушению способности плавного преследования и апраксии век (Rojas и др., 2020). Наряду с этим, накапливается всё больше данных о прямых морфофункциональных нарушениях сетчатки у больных с БАС. Подобная связь в определенной степени является закономерным отражением эмбриональной общности нервной и ретиальной ткани и представляет несомненный интерес для углубленного изучения (Cervero и др., 2019).

Цель: Оценить развитие офтальмологических нарушений в животной модели БАС, связанной с гиперэкспрессией абберантного человеческого гена FUS[1-359].

Материалы и методы:

В качестве экспериментального объекта исследования нами выбрана линия трансгенных мышей, экспрессирующих абберантный человеческий ген FUS с укороченным сигналом ядерной локализации. Данная линия характеризуется развитием быстро прогрессирующего паралича в среднем на 80-100й день жизни (Shelkovnikova и др., 2013). Исследование было проведено на 25 мышях (обоего пола), 12 из которых были гемизиготами FUS[1-359], а 13 служили контролем дикого типа. Мышей содержали в условиях постоянного доступа к воде и корму. В возрасте 80-90 дней мышей седатировали (Золетил 12 мг/кг + Ксила 0,6 мг/кг) для проведения офтальмоскопии. Перед седацией, проводили клинический осмотр для исключения животных с признаками воспалительных изменений наружной камеры глаза. Офтальмоскопическое исследование проводили после аппликации 1% атропина сульфата. Для объективизации анализа, офтальмолог оценивал картину глазного дна по балльной шкале от 0 до 5, где 0 – отсутствие нарушений, а 5 – грубые аномалии.

Результаты:

В обеих группах некоторые животные имели сосудистые аномалии и отечность диска зрительного нерва, что характерно для мышей линии CD-1. При этом статистический анализ не выявил достоверных различий между мутантными и дикотипными животными, однако мыши FUS проявляли тенденцию к более выраженным нарушениям по всем исследуемым параметрам (Таблица 1, Рисунок 1).

Таблица 1 – Результаты балльной оценки офтальмоскопической картины мышей FUS[1-359] в сравнении с диким типом.

	Диск зрительного нерва (ДЗН)	Артерии	Вены	Ткань сетчатки
<i>FUS</i> [1-359]	2,33±1,56	2,42±1,24	2,92±1,16	2,17±1,47
<i>Дикий тип</i>	2,08±1,55	1,69±0,95	2,62±1,33	1,85±1,28

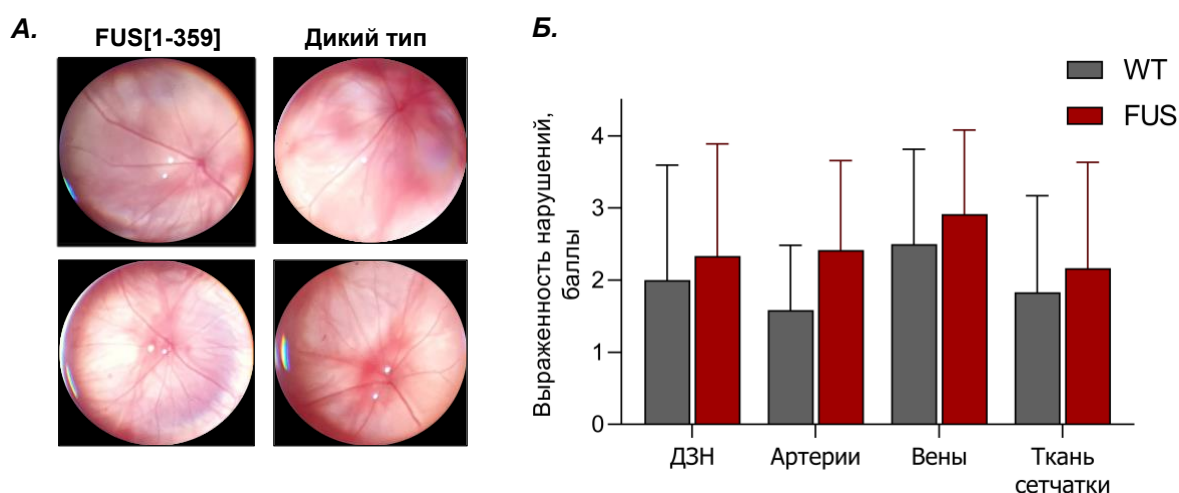


Рисунок 1 – Результаты офтальмоскопического исследования.

А – снимки офтальмоскопической картины глазного дна экспериментальных животных; *Б* – результаты офтальмоскопической балльной оценки глазного дна экспериментальных животных

Обсуждение

В нашем исследовании мы не обнаружили статистически значимых отличий в выраженности патологических изменений сетчатки у исследуемых животных. Тем не менее, по всем исследуемым параметрам наблюдалась однозначная тенденция к более выраженным нарушениям у трансгенных мышей *FUS*[1-359]. Особенно яркие различия были обнаружены в отношении артериальной сети, что согласуется с результатами, полученными Crivello и соавт. 2019. Среди потенциальных механизмов повреждения заднего отрезка

глаза можно выделить активацию микроглии (Ramirez и др., 2017), сосудистую регрессию (Crivello и др., 2019), нейрофтальмологические взаимодействия через лимфатическую систему (Dolzhikov и др., 2020). Дальнейшие исследования природы выявленных нарушений, могут актуализировать наиболее значимые механизмы FUS-ассоциированной ретинопатии.

Заключение:

Проведенное исследование продемонстрировало, что трансгенные мыши FUS[1-359] склонны к развитию структурных аномалий глазного дна.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-315-90114

Список литературы:

1. Rojas P, Ramírez AI, Fernández-Albarral JA, López-Cuenca I, Salobar-García E, Cadena M, Elvira-Hurtado L, Salazar JJ, de Hoz R, Ramírez JM. Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Neurodegenerative Motor Neuron Disease With Ocular Involvement. *Front Neurosci.* 2020 Sep 25;14:566858. doi: 10.3389/fnins.2020.566858. PMID: 33071739; PMCID: PMC7544921.
2. Cerveró A, Casado A, Riancho J. Retinal changes in amyotrophic lateral sclerosis: looking at the disease through a new window. *J Neurol.* 2021 Jun;268(6):2083-2089. doi: 10.1007/s00415-019-09654-w. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31792674.
3. Shelkownikova TA, Peters OM, Deykin AV, et al. Fused in sarcoma (FUS) protein lacking nuclear localization signal (NLS) and major RNA binding motifs triggers proteinopathy and severe motor phenotype in transgenic mice. *J Biol Chem.* 2013;288(35):25266-25274. doi:10.1074/jbc.M113.492017
4. Ramirez AI, de Hoz R, Salobar-Garcia E, Salazar JJ, Rojas B, Ajoy D, López-Cuenca I, Rojas P, Triviño A, Ramírez JM. The Role of Microglia in Retinal Neurodegeneration: Alzheimer's Disease, Parkinson, and Glaucoma. *Front Aging*

Neurosci. 2017 Jul 6;9:214. doi: 10.3389/fnagi.2017.00214. PMID: 28729832; PMCID: PMC5498525.

5. Crivello M, Hogg MC, Jirström E, Halang L, Woods I, Rayner M, Coughlan KS, Lewandowski SA, Prehn JHM. Vascular regression precedes motor neuron loss in the FUS (1-359) ALS mouse model. *Dis Model Mech*. 2019 Aug 13;12(8):dmm040238. doi: 10.1242/dmm.040238. Erratum in: *Dis Model Mech*. 2020 May 15;13(5): PMID: 31383794; PMCID: PMC6737946.

6. Dolzhikov AA, Bobyntsev II, Belykh AE, Shevchenko OA, Pobeda AS, Dolzhikova IN, Bibik PI. Pathogenesis of neurodegenerative pathology and new concepts of transport and metabolic systems of the brain and eye. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1):43-57. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/06 (In Russ.)