

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 577.112.5; 612.8; 616.858

Протекторный эффект галармина на черную субстанцию крыс на модели болезни Паркинсона

**М.А. Даниелян, К.В. Карапетян, О.А. Назарян,
К.А. Небогова, М.В. Погосян, Дж.С. Саркисян**

*Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: нейроны, черная субстанция, болезнь Паркинсона, галармин

Болезнь Паркинсона (БП) – неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное с поражением преимущественно нигростриарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев, проявляющееся как моторными, так и немоторными симптомами [9, 18]. БП наиболее распространенное после болезни Альцгеймера нейродегенеративное заболевание, поражающее примерно каждого сотого человека, перешагнувшего шестидесятилетний рубеж. Данное заболевание представляет собой раннее старение нервных центров, начинающееся в экстрапирамидных (преимущественно бледный шар и чёрная субстанция) и вегетативных образованиях; это старение продолжается в форме диффузных патологических процессов, которые постепенно охватывают другие области [19,30]. БП клинически проявляется нарушением произвольных движений. При отсутствии лечения болезнь завершается полной иммобильностью и трудностями с балансированием. Большинство моторных синдромов является следствием прогрессирующего и избирательного поражения дофаминергических, нейромеланинсодержащих нейронов черной субстанции (SN) [8, 12]. Значительное снижение числа меланинсодержащих нейронов происходит в результате дегенерации нигростриарного тракта и резкого падения концентрации предшественника нейромеланина – дофамина [11, 13].

Механизмы, ответственные за дегенерацию нигростриарных дофаминергических нейронов неизвестны, но нейровоспаление и оксидативный стресс играют решающую роль[23]. Глиальные клетки имеют активный вклад в инициацию и прогрессию БП, поэтому нейроглиальное взаимодействие приобретает значение в патогенезе данной нейродегенеративной болезни [25,26].

Согласно достижениям последних лет, на данный момент нет эффективной нейропротекции болезни Паркинсона, поэтому продолжают оставаться крайне актуальными перспективы терапии этого тяжелого неизлечимого заболевания, фактически облегчаемого лишь симптоматически. В литературе есть многочисленные данные о различных эффектах обогащенного пролином пептида (PRP-1, галармина), продуцируемого нейросекреторными клетками гипоталамических ядер [14], но до сих пор неизвестны соответствующие механизмы, лежащие в основе его нейропротекторного влияния на мозг. PRP-1 оказывает протекторное действие на нейроны спинного мозга крыс при острой и хронической неспецифической нейродегенерации. Он противодействует формированию рубца, способствует сращению перерезанных нервных волокон и пролиферации глии, предотвращает дегенерацию нейронов [6, 15, 16]. PRP-1, помимо иммуномодуляторного [1] может оказывать также нейрорегуляторное действие, модулируя потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, направленные на поддержание нейронального выживания [7]. Он участвует в регуляции системы гомеостаза, обладает антиоксидантными свойствами, снижает уровень образования продуктов перекисного окисления липидов, защищает мембраны нейронов при различных патологических состояниях [5]. PRP-1 является одним из нейротрофических факторов мозга, который оказывает стимулирующее влияние на биосинтез глиального фибриллярного кислого белка в астроцитах [10]. Нейропротекторный эффект галармина при болезни Альцгеймера заключается в восстановлении моноаминергической системы, нарушение деятельности которой приводит к когнитивной дисфункции при данной патологии [28]. Эти и другие свойства PRP-1 позволяют считать его иммуномодулятором и протектором широкого действия.

Целью наших исследований было провести сравнительное изучение морфофункционального состояния клеточных структур SN крыс в норме, при инъекции ротенона и в сочетании с системным введением галармина (PRP-1).

Материал и методы

Ротеноновая модель БП признана в качестве надежной модели для изучения механизмов повреждения дофаминергических нейронов и оценки нейрохимических, иммуногистохимических, поведенческих и когнитивных проявлений, в особенности до 4 недель выживания [22]. Эксперименты проводили в 3 группах на 18 зрелых крысах Альбино (200-250 г): 1 – ложнооперированные (6 крыс, контроль), инъецированные стерильной дистиллированной водой в сочетании с в/м введением изотонического раствора NaCl; 2 – инъецированные унилатерально ротеноном (12 мг в 0.5 мл димексида со скоростью 0.1 мл/мин) в “medial

forebrain bundle” по координатам (AP+0.2, L±1.8, DV 8 мм) стереотаксического атласа [24] (6 крыс) с в/м введением физиологического раствора через день в течение 4 недель; 3 – инъецированные ротеноном унилатерально аналогично группе 2 в сочетании с в/м инъекцией галармина (10 мкг на 100 г массы животного) через день в течение 4 недель (6 крыс). Операции проводили под пентобарбиталовым наркозом (40 мг/кг, в/б). Животных содержали в одинаковых условиях в течение всего послеоперационного времени до острого (гистохимического) эксперимента. Все работы с животными были проведены в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU) и одобрены Этическим комитетом ЕГМУ им. М. Гераци.

Для проведения морфофункциональных исследований клеточных структур SN крысы был применён гистохимический метод выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы (КФ) [2]. Животные были наркотизированы нембуталом (40 мг/кг, в/б) с последующим изъятием мозга, который фиксировали в 5% растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере (рН=7,4) в течение 48 часов при +4°C. Готовили ленточные срезы головного мозга во фронтальной плоскости, толщиной 40-50 мкм, которые, согласно требованиям дальнейшей обработки, переносились в свежеприготовленные соответствующие инкубационные смеси, предназначенные для выявления активности Ca^{2+} -зависимой КФ. Анализ полученных препаратов производили под световым микроскопом OPTON (West Germany), микрофотографии получали с помощью фотонасадки AmScope MU800.

Результаты и обсуждение

SN относится к экстрапирамидной системе, имеет сложную структуру и обильное кровоснабжение, ответственна за тонус мышц и бессознательные, автоматические движения. Свое название получила из-за содержащегося в нервных клетках пигмента нейромеланина, в ней сосредоточено крупное скопление дофаминсодержащих нейронов. SN состоит из трех частей – латеральной, ретикулярной и компактной (рис. 1 а). В основном она содержит средних размеров мультиполярные нейроны с диффузным распределением хромофильного вещества цитоплазмы и миелиновые волокна. Анализ данных показал, что у контрольных животных ретикулярная (SNr) и компактная (SNc) части SN состоят из клеток весьма разнообразной формы – полигональных, треугольных, вытянутых (рис. 1 А-В; рис. 2 А-В). Мелкозернистый и глыбчатый меланин заполняет почти всю цитоплазму нервных клеток SN (рис. 1 В; рис. 2 В). Все клетки содержат длинные аксоны, имеют несколько ветвящихся дендритов. Осадок фосфата свинца в виде гранул отчетливо виден в отростках (рис. 1 Б,

В; рис. 2 Б, В). Чередующиеся в аксонах мультиполярных клеток SNc светлые и тёмные участки создают впечатление поперечной исчерченности (рис. 1 В). В нейронах обеих частей SN наблюдается высокий уровень метаболизма, подобное наблюдается также в нейронах голубого пятна. По-видимому, высокий уровень метаболизма связан с норадренергической и пигментообразовательной функциями этих структур [4]. Среди нейронов SN выявляются ядра глиальных клеток (рис. 1 А; рис. 2 А). SN имеет обильное кровоснабжение, пронизана кровеносными сосудами, что говорит о высокой роли ее компонентов в системе координации жизнедеятельности. Показана тесная связь клеточных структур SN с кровеносными сосудами (рис. 1 А, а ; рис. 2 А), отражающая высокий уровень обменных процессов в данном отделе мозга.

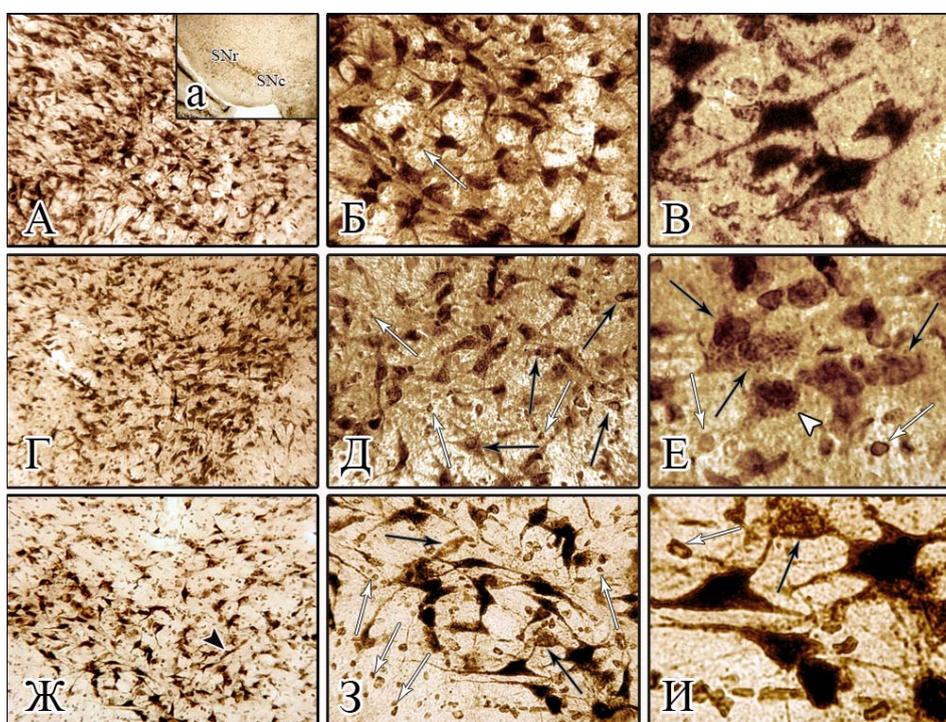


Рис. 1. Клеточные структуры компактной части чёрной субстанции интактных (А-В) и экспериментальных (Г-И) крыс (Г-Е – в условиях интоксикации ротеноном; Ж-И – в условиях интоксикации ротеноном в сочетании с регулярным введением галармина; SNc – компактная часть чёрной субстанции; SNr – ретикулярная часть чёрной субстанции). Г-Е – форма нейронов нарушена, цитоплазма осветлена, ядро перемещено, отростки утолщены и лишены нейромеланина; Ж-И – сохранение формы и размеров нейронов, высокая фосфатазная активность в цитоплазме и отростках нейронов, контуры клеток чёткие, ядра центрально расположены, глиоз) (чёрная стрелка – хроматолиз; белая стрелка – ядра глиии; белая головка стрелки – эктопированное ядро).

Оптич.ув.: ×25 (а); ×160 (А, Г, Ж); ×400 (Б, Д, З); ×1000 (В, Е, И)

Изучение морфофункционального состояния SN в условиях ротеноновой интоксикации показало нарушение нейроархитектоники, уменьшение плотности нейронов по сравнению с нормой. У клеток нарушена форма, у некоторых нейронов SNc характерная полигональная форма сменяется на шарообразную из-за набухания тел (рис. 1 Е). Контуры клеток становятся неправильными, нечёткими, появляются участки, где клеточная оболочка неразличима, не просматривается граница между телом и отростками (рис. 1 Е).

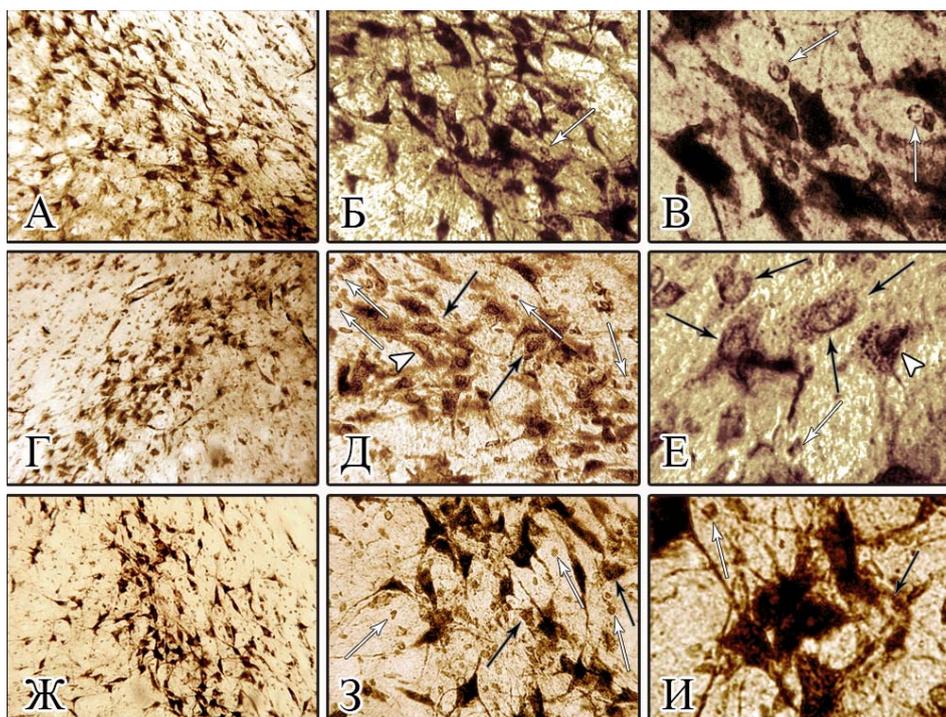


Рис. 2. Клеточные структуры ретикулярной части чёрной субстанции intactных (А-В) и экспериментальных (Г-И) крыс (Г-Е – в условиях интоксикации ротеноном; Ж-И – в условиях интоксикации ротеноном в сочетании с регулярным введением галармина). Г-Е – форма нейронов нарушена, контуры нечёткие, цитоплазма осветлена и депигментирована, краевой гиперхроматоз, глиоз; Ж-И – форма и размеры нейронов сохранены, в цитоплазме и отростках нейронов высокая фосфатазная активность, контуры клеток чёткие, ядра центрально расположены, глиоз (чёрная стрелка – хроматолиз; белая стрелка – ядра глии; белая головка стрелки – эксцентрично расположенное ядро).
Оптич.ув.: $\times 160$ (А, Г, Ж); $\times 400$ (Б, Д, З); $\times 1000$ (В, Е, И)

В целом, у нейронов реагируют длинные отростки, но фосфатазная активность в них снижена, и осадок фосфата свинца в них пылевидный или мелкозернистый. В некоторых случаях от тел нейронов отходит короткий утолщённый отросток. Дендриты представлены в виде коротких

обрубков. У таких нейронов крупноглыбчатый осадок фосфата свинца неравномерно распределен в теле клетки, свидетельствующий о возможном полном распаде (рис. 1 Е). В цитоплазме поврежденных нейронов происходит лизис хроматофильного вещества вплоть до ее просветления, осадок фосфата свинца распределен в основном гомогенно (рис. 1 Д, Е; рис. 2 Д, Е). У большинства клеток отмечается деформация и набухание ядра, имеющего нечеткие контуры. Ядро постепенно перемещается к одному из полюсов клетки, темное ядрышко при этом также нередко принимает эксцентричное положение (рис. 1 Е; рис. 2 Е). В SNr отмечается аналогичная картина поражения. Нейроны в основном гипертрофированы и деформированы, принимают веретенообразную форму, отмечается нечёткость контуров, цитоплазма депигментирована и светлая из-за лизиса хроматофильного вещества (рис. 2 Г-Е). Ядро увеличено, эксцентрично расположено, отмечается краевой гиперхроматоз ядра. В поврежденных нейронах тёмноокрашенный крупноглыбчатый осадок фосфата свинца неравномерно распределён по телу клетки, из-за чего не просматривается граница между телом и отростками (рис. 2 Д, Е). Снижение фосфатазной активности в цитоплазме клеток SN свидетельствует о снижении метаболизма в нейронах обеих частей SN. Наблюдается депигментация нейронов обеих частей SN, выявляются светлые клетки из-за выхода меланина в межклеточное пространство (рис. 1 Д, Е; рис. 2 Д, Е). Среди бесформенных дегенерированных нейронов обеих частей чёрной субстанции чётко выделяются гомогенно окрашенные ядра глиальных клеток (рис. 1 Д, Е; рис. 2 Д, Е). Патологические сдвиги в нейронах чёрной субстанции приводят к реакции сателлитной нейроглии. Возможно, имеет место защитная реакция глиальных клеток по отношению к нейронам. Как известно, нейроглия может играть нейропротекторную роль и усиливать процесс восстановления клеток [27].

Таким образом, ротеноновая интоксикация мозга приводит к гибели нейронов и депигментации SN, к резким морфологическим изменениям внутриклеточных структур и метаболическим нарушениям. По нашим данным, морфогистохимическая картина нейронов SN, после интоксикации ротеноном, выявляет изменения по типу аксональной реакции или ретроградной дегенерации (первичного раздражения нервной клетки). Это состояние является обратимым процессом, однако, при углублении нейродегенеративного процесса, оно может перейти уже в необратимые формы клеточной патологии.

У животных, получивших инъекцию ротенона в сочетании с введением галармина, в обеих частях SN отмечается тенденция к восстановлению характерных для нейронов размеров (рис. 1 Ж-И; рис. 2 Ж-И). У большинства из них просматриваются светлоокрашенные центрально расположенные ядра, которые выделяются на фоне темноокрашенной цитоплазмы. У нейронов реагируют тонкие длинные отростки, что указывает

на частичное восстановление их связей с соседними клетками и другими областями мозга. В этих клетках внутрицитоплазматические грануляции образуют спиралевидные или глыбчатые образования, что характерно для первично раздражённых нейронов, находящихся на пути к восстановлению (рис. 1 З, И; рис. 2 И). На фоне сохранивших форму и размеры клеток местами выявляются пораженные нейроны, в которых активность КФ слабая, отростки не выявляются (рис. 1 З). Изредка наблюдаются клетки, у которых прослеживаются короткие отростки, их ядра смещены к периферии (рис. 1 Ж, З; рис. 2 Ж, З). Среди крупных нейронов реагируют мелкие округлые клетки. Увеличивается число клеток с сопровождающими волокнами (рис. 1 З; рис. 2 З, И). В целом, морфологическая картина нейронов SNc и SNr близка к норме. Реагируют расширенные сосуды, пронизывающие SN (рис. 1 Ж; рис. 2 Ж). На стенках сосудов чётко и интенсивно окрашиваются темные перициты (рис. 1 Ж). То есть имеет место очевидное улучшение васкуляризации. В межклеточном пространстве среди нейронов SN обнаруживаются ядра глиальных клеток (рис. 1 Ж-И; рис. 2 Ж-И).

Таким образом, при БП поражения нервных клеток в SN происходят по так называемому абиотрофическому типу (прогрессирующая потеря жизнеспособности, постепенная дегенерация, приводящая к патологическим состояниям и утрате функций) [3]. Пораженные нервные клетки подвергаются сильно выраженной атрофии, которая может привести к их исчезновению. Состояние хроматофильных зерен в цитоплазме подвергается глубоким изменениям. В конечных этапах нейронального распада чёрный пигмент меланин в больших количествах освобождается из разрушающихся клеток SN.

В пораженных областях отмечаются значительные изменения глии, проявляющиеся прогрессирующими и регрессирующими процессами. Роль нейроглиального взаимодействия очевидна в патогенезе большинства нейродегенеративных заболеваний [20]. Понимание основ нейроглиальных взаимоотношений послужит значительным толчком для понимания фундаментальной природы заболеваний человека, сопровождающихся нейродегенерацией [21]. В результате разрушения нейронов при БП происходит значительный выброс нейромеланина из клеток, что вызывает активацию микроглии и процесса нейродегенерации. Свободный внеклеточный нейромеланин становится причиной микроглиоза и является основной причиной БП [29]. С другой стороны, длительное воздействие пестицида ротенона усиливает нейровоспалительные процессы через повышение плотности определенного тока астроглии, которая играет важную роль в синаптогенезе, синаптической пластичности и обеспечивает компенсацию недостатка дофамина [17].

Результаты исследований показывают, что под влиянием галармина наблюдаются положительные изменения структурных свойств нейронов

компактной и ретикулярной частей SN по сравнению с ротеноновой моделью болезни Паркинсона. Морфологическая картина нейронов обеих частей SN близка к норме, наблюдается картина частичного восстановления морфофункционального состояния клеточных структур SN, увеличение плотности расположения клеток. У большинства клеток реагируют длинные отростки с нейромеланином, что важно для восстановления связей SN с другими областями мозга и соседними нейронами, то есть для восстановления межклеточных контактов. Отмечается усиление васкуляризации. По сравнению с нормой наблюдается повышение фосфатазной активности в цитоплазме и ядре клеток, что говорит об активации обменных процессов, направленных на поддержание нарушаемого в результате ротеноновой интоксикации гомеостаза организма. Полученные данные дают основание полагать, что галармин действует в качестве нейропротекторного агента, в благоприятных условиях при своевременном и энергичном введении галармина значительная часть клеточных изменений является обратимой.

Поступила 06.03.20

Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում գալարմինի պաշտպանիչ ազդեցությունը առնետների և նյութի վրա

Մ.Հ. Դանիելյան, Բ.Վ. Կարապետյան, Օ.Հ. Նազարյան, Բ.Ա. Ներսիսյան, Մ.Վ. Պողոսյան, Ջ.Ս. Սարգսյան

Պարկինսոնի հիվանդության հիմնական պատճառը և նյութի դոֆամիներգիկ նյարդաբջիջների զարգացող ախտահարումն է, որն առաջացնում է շարժողական խանգարումներ: Իրականացվել է Պարկինսոնի հիվանդության ռոտենոնային մոդելի վրա և նյութի բջջային կառույցների մորֆոլոգիական և ֆունկցիոնալ վիճակի համեմատական ուսումնասիրություն: Տվյալ ուսումնասիրության արդյունքները վկայում են այն մասին, որ գալարմինի ազդեցությամբ և նյութի նյարդաբջիջների մորֆոլոգիական պատկերը ենթակա է վերականգնման, նկատվում է խտության և նյութափոխանակության բարձրացում, ինչն էլ նպաստում է բջջային գոյատևմանը: Ստացված տվյալները ցույց են տվել, որ գալարմինն ունի նյարդապաշտպան ազդեցություն:

Protective Effect of Galarmine on Substantia Nigra of Rats in a Model of Parkinson's Disease

**М.Н. Danielyan, К.В. Karapetyan, О.Н. Nazaryan, К. А. Nebogova,
М.В. Poghosyan, J.S. Sarkissian**

The main cause of Parkinson's disease is the progressive degeneration of dopaminergic neurons of substantia nigra accompanied by motor disorders. A comparative study of morphological and functional state of cellular structures of substantia nigra in a rotenone model of Parkinson's disease and combined with the systematic administration of galarmine was carried out. Results of the present study show that under action of galarmine there is a tendency of restoration of morphological pattern of substantia nigra neurons, increase in density and metabolism, which generally determines cellular survival. The data obtained suggest that galarmine possess a neuroprotective effect.

Литература

1. *Априкян В.С., Галоян А.А.* Иммунопротективные свойства нового гипоталамического полипептида при бактериальных патологиях. Мед. наука Армении НАН РА, 1999, т. XXXIX, 2, с. 23-29.
2. *Меликсетян И.Б.* Выявление активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах мозга крыс. Морфология. СПб., 2007, т.131, 2, с. 77-80.
3. *Никулеску И.Т. (ред.)*. Патоморфология нервной системы. Бухарест, 1963.
4. *Саркисян И.Г.* Электрофизиологический анализ вызванных ответов соматосенсорной коры при повреждении голубого пятна. ДАН Армении, 1999, т. 99, 4, с. 392-395.
5. *Срапионян Р.М., Паронян З.Х., Саакян Ф.М., Галоян А.А.* Исследование роли обогащенного пролином пептида в регуляции системы гемостаза. Нейрохимия, 2014, 1, с. 54-57.
6. *Сулханян Р.М., Саркисян Дж.С., Чавушян В.А., Геворкян А.Ж., Авакян З.Э., Аветисян З.А., Погосян М.В., Галоян А.А.* Исследование протективного эффекта нейросекреторных цитокинов на спинномозговые моно- и интернейроны после перерезки седалищного нерва. Нейрохимия, 2003, т. 20, 2, с. 146-160.
7. *Akopian A., Galoyan A.* Effect of Hypothalamic Proline-Rich-Polypeptide on Voltage-Gated Ca^{2+} Currents in Retinal Ganglion Cells, *Neurochemical Research*, 2004, v. 28(12), p. 1867-71.
8. *Brooks D.J.* Neuroimaging in Parkinson's Disease. *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2004, v. 1, p. 243-254.
9. *Canesi M., Benti R., Marotta G., Cilia R., Isaías I.U., Gerundini P. et al.* Striatal dopamine transporter binding in patients with Parkinson's disease and severe occupational hydrocarbon exposure, *Eur. J. Neurol.*, 2007, v. 14(3), p. 297-299.
10. *Chekhonin V., Curina O., Ryabukin I., Savchenko E., Galoyan A.A.* Proceeding of the International conference on Biochemical and Molecular Diological Aspects of the Brain Immune System ed. by A. Galoyan. Enciclopedia Armenica Publishing House, Yerevan, 2001, p. 140-145.
11. *Ebersbach, G., Moreau C., Gandor F. et al.* Clinical syndromes: Parkinsonian gait. *Movement Disorders*, 2013, v. 28, 11, p. 1552-1559.

12. *Fahn S., Sulzer D.* Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease, *J. of The American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2004, v. 1, p. 139–154.
13. *Faucheux B.A., Martin M.E., Beaumont C., Haww J.J., Agid Y., Hirsh E.C.* Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantianigra of patients with Parkinson's disease, *J. Neurochem.* 2003, v. 86, 5, p.1142-1148.
14. *Galoyan A. A., Aprikian V. S., Markossian K. A., Gurvits B. Ya.* Neurosecretion of cytokines by magnocellular cells of hypothalamus, *Neurochemistry (RAS & NAS RA)*, 1998, v. 15, 4, p. 361-372.
15. *Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Kipriyan T.K., Sarkissian E.J., Chavushyan E.A., Sulkhanyan R.M., Meliksetyan I.E., Abrahamyan S.S., Grigorian Y.Kh., Avetisyan Z.A., Otieva N.A.* Protective effect of the new hypothalamic peptides against cobra venom and trauma induced neuronal injury, *Neuroch. Research*. 2001, v. 26, 8, p. 1023-1038.
16. *Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Kipriyan T.K., Sarkissian E.J., Grigorian Y.Kh., Sulkhanyan R.M., Khachatryan T.S.* Protection against neuronal injury by hypothalamic peptides and by dexamethasone, *Neurochem. Research*, 2000, v. 25, 12, p. 1567-1578.
17. *Gao X.F., Wang W., Yu Q., Burnstock G., Xiang Z.H., He C.* Astroglial P2X7 receptor current density increased following long-term exposure to rotenone. *Purinergic Signal.*, 2011, v. 7, 1, p. 65-72.
18. *Jankovic, J., Rajput A.H., McDermott M.P. et al.* The evolution of diagnosis in early Parkinson's disease, *Archives of Neurology*. 2000, v. 57, 3, p. 369-372.
19. *Kalaitzakis M.E., Graeber M.B., Gentleman S.M., Pearce R.K.* Controversies over the staging of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease, *ActaNeuropathol.*, 2008, v. 116, p. 125-128.
20. *Matute C., Domerci M., Sacher-Gomez M.V.* Glutamate-mediated glial injury: mechanisms and clinical importance. *Glia*, 2006, v.53, p. 212-224.
21. *Miller D.V., Cookson M.R., Dickson D.W.* Glial cell inclusions and pathogenesis of neurodegenerative disease. *Neuron Glia Biology*, 2004, v. 1, p. 13-21.
22. *Moreira C.G., Barbiero J.K., Ariza D., Dombrowski P.A., Sabioni P., Bortolanza M., Cunha C.D., Vital M.A., Lima M.M.* Behavioral, neurochemical and histological alterations promoted by bilateral intranigral rotenone administration: A new approach for an old neurotoxin, *Neurotox. Res.*, 2012, v. 21, 3, p. 291-301.
23. *Mosley R.L., Benner E.J., Kadiu I., Thomas M., Boska M.D., Hasan K., Laurie C., Gendelman H.E.* Neuroinflammation, Oxidative Stress and the Pathogenesis of Parkinson's Disease, *Clin Neurosci Res.*, 2006, v. 6(5), p. 261-281.
24. *Paxinos G., Watson C.* The rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005, p. 367.
25. *Schmidt S., Linnartz B., Mendritzki S., Szczepan T., Lübbert M., Stichel C., Lübbert H.* Genetic mouse models for Parkinson's disease display severe pathology in glial cell mitochondria, In: *Human Molecular Genetics*, 2011, v. 20, p. 1197 - 1211.
26. *Stichel C.C., Zhu X.-R., Bader V., Linnartz B., Schmidt S., Lübbert H.* Mono- and double-mutant mouse models of Parkinson's disease display severe mitochondrial damage, *Human Molecular Genetics*, 2007, v. 16, 20, p. 2377-2393.
27. *Streit W.J., Conde J.R., Fendrick S.E., Flanary B.E., Mariani C.L.* Role of microglia in the central nervous system's immune response, *Neurol Res.*, 2005, v. 27, 7, p. 685-691.
28. *Yenkoyan K., Fereshetyan K., Matinyan S., Chavushyan V., Aghajyanov M.* The role of monoamines in the development of Alzheimer's disease and neuroprotective effect of a proline rich polypeptide, *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2018, v. 86, p. 76–82.
29. *Zhang W., Phillips K., Wielgus A.R., Liu J., Albertini A., Zucca F.A., Faust R., Qian S.Y., Miller D.S., Chignell C.F., Wilson B., Jackson-Lewis V., Przedborski S., Joset D., Loike J., Hong J.S., Sulzer D., Zecca L.* Neuromelanin activates microglia and induces degeneration of dopaminergic neurons: implications for progression of Parkinson's disease, *Neurotoxicity Res.*, 2011, v. 19, p. 68-72.
30. *Zhong P., Hu Z., Jiang H., Yan Z, Feng J.* Dopamine Induces Oscillatory Activities in Human Midbrain Neurons with Parkin Mutations, *Cell Rep.*, 2017, v. 19(5), p. 1033-1044.