

УДК 616.858-008.6; 611.018.82

Влияние меланина на морфофункциональное состояние нейронов черной субстанции на модели болезни Паркинсона

**М.А. Даниелян, Л.М. Хачатрян, К.В. Карапетян,
О.А.Назарян, М.В. Погосян, З.А. Аветисян, Дж.С. Саркисян**

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

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, бактериальный меланин, нейроны, черная субстанция

Болезнь Паркинсона (БП) относится к распространенной нейродегенеративной патологии, захватывающей миллионы людей в мире. Это медленно прогрессирующее хроническое неврологическое заболевание, характерное для лиц старшей возрастной группы, в основном поражает двигательную систему [23, 26]. В начале заболевания наиболее очевидными симптомами являются тремор в покое, ригидность, медлительность движений и трудности при ходьбе. Могут также возникнуть проблемы с мышлением и поведением [24]. Исследования показали, что основной причиной БП является прогрессирующее разрушение и гибель нейронов, вырабатывающих нейромедиатор дофамин [11], которые расположены в черной субстанции (SN), а также их нервных окончаний, расположенных в полосатом теле [30]. Дофаминергические нейроны SN пигментированы благодаря аккумуляции оксидативного метаболизма нейротрансмиттера дофамина. Доказано, что воспалительные факторы могут привести к гибели дофаминергических нейронов SN. Ускорение гибели дофаминергических нейронов SN триггируется процессами, включающими источники оксидативного стресса [8]. Разрушение дофамина и нейральное воспаление тормозят нейрогенез во взрослом мозге [1, 7]. Поражения нервных клеток при БП происходят по абiotрофическому типу, проявляющемуся в прогрессирующей потере жизнеспособности, постепенной дегенерации, приводящей к патологическим состояниям и утрате функций [16].

Эффективной может стать комбинированная терапия, направленная не только на замедление гибели дофаминергических нейронов, но и исключение прогрессии недофаминергических симптомов, разворачивающихся в последней стадии БП [17]. В последние десятилетия при

лечении нейродегенеративных заболеваний успешно применяются разного рода нейропротекторы, после введения которых ускоряется восстановление утраченных функций структур центральной нервной системы. В настоящем исследовании с этой целью был использован бактериальный меланин (БМ). Согласно литературным данным, в ряде физиологических исследований был применен БМ с целью обеспечения скорейшего восстановления нарушенных двигательных функций у крыс после разрушения ряда структур центральной нервной системы, участвующих в организации двигательного поведения животного [5, 14]. Установлено, что терапевтический эффект применения БМ после повреждения мозговой ткани обусловлен усилением кровоснабжения в микроциркуляторном русле, улучшением трофики мозговой ткани, благотворным воздействием на модуляцию вторичного воспалительного процесса и ингибированием глиоза [4, 15]. БМ может способствовать выживанию нейронов SN в условиях воздействия токсических факторов. Он способствует также спраутингу нервных волокон, что было показано в серии экспериментов, проведенных на крысах [21]. Исследования с применением БМ показали, что вещество не вызывает микроглиоза и не имеет побочных токсических эффектов [14].

Целью настоящего исследования было определить, как влияет БМ на морфофункциональное состояние нейронов черной субстанции на ротеноновой модели БП. Проводились морфофункциональные исследования двух (компактной и ретикулярной) частей чёрной субстанции intactных крыс, на модели БП спустя 4 недели и на модели БП с инъекцией БМ в течение 4 недель.

Материал и методы

Для изучения механизмов повреждения дофаминергических нейронов и оценки нейрохимических, поведенческих и когнитивных проявлений, в особенности до 4 недель выживания, применяется ротеноновая модель БП [18]. Ротенон является органическим пестицидом, способным вызвать развитие патологии БП [19]. Эксперименты проводили в 3 сериях на 15 крысах Альбино (200-250 г): 1 – ложнооперированные (5 крыс, контроль), инъецированные стерильной дистиллированной водой в сочетании с в/м введением изотонического раствора NaCl; 2 – унилатерально инъецированные 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 [20] (5 крыс) с в/б введением физиологического раствора через день в течение 4 недель; 3 – унилатерально инъецированные ротеноном, аналогично группе 2, в сочетании с в/б инъекцией бактериального меланина (175 мг/кг) через день в течение 4 недель (5 крыс). Животных анестезировали пентобарбиталом (40 мг/кг,

в/б) и содержали в одинаковых условиях в течение всего послеоперационного времени до острого 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.

С целью изучения морфофункционального состояния клеточных структур черной субстанции крыс был применён гистохимический метод выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы (КФ) [2]. Животные были наркотизированы нембуталом (40–45 мг на 1 кг массы, в/б) с последующим изъятием мозга, который фиксировали в 5% растворе нейтрального формалина в течение 48 часов при $+4^{\circ}\text{C}$. Были приготовлены замороженные фронтальные срезы головного мозга толщиной 40–50 мкм, которые, согласно требованиям дальнейшей обработки, переносились в заранее свежеприготовленные соответствующие инкубационные смеси, предназначенные для выявления активности Ca^{2+} -зависимой КФ. Готовые препараты подвергались морфологическому анализу. Последующие съемки полученных препаратов производились с помощью фотоаппарата OPTON M-35 и с помощью фотонасадки AmScope MU800 через микроскоп OPTON (West Germany).

Результаты и обсуждение

Черная субстанция (SN) относится к экстрапирамидной системе, имеет сложную структуру и обильное кровоснабжение, что говорит о высокой роли ее компонентов в системе координации жизнедеятельности. В SN сосредоточено крупное скопление дофаминсодержащих нейронов. Установлено, что дофаминергическая система участвует в организации стереотипного и сложного двигательного поведения, в регуляции нейро-эндокринных и висцеральных функций [6, 22]. SN состоит из трех частей, основными из которых являются ретикулярная и компактная части (рис. 1 а). Она в основном состоит из средних размеров мультиполярных нейронов, богатых пигментом нейромеланином. В результате наших исследований мы установили, что у интактных животных в ретикулярной (SNr) и компактной частях (SNc) черной субстанции встречаются треугольные, вытянутые и полигональные нейроны (рис. 1 А-В; рис. 2 А-В). Мелкозернистый или глыбчатый меланин диффузно заполняет почти всю цитоплазму нервных клеток SN (рис. 1 В; рис. 2 В). Клетки содержат длинные аксоны, имеют несколько ветвящихся отростков (рис. 1 Б, В; рис. 2 Б, В). В аксонах мультиполярных клеток SNc наблюдаются чередующиеся светлые и темные участки, что создает впечатление поперечной исчерченности (рис. 1 В). Скорее всего, эти темные участки соответствуют местам высокой активности КФ. В нейронах обеих частей SN наблюдается высокий уровень метаболизма, который, по-видимому, связан с пигмен-

тообразовательной функцией этой структуры, а также с симпатической нервной системой [6]. Среди нейронов SN наблюдается умеренная реакция ядер глиальных клеток (рис. 1 А; рис. 2 А), что характерно для нормы.

Анализ данных показал, что в условиях ротеноновой интоксикации отмечается уменьшение плотности нейронов SN, нарушение нейроархитектоники по сравнению с нормой (рис. 1 Г, Д; рис. 2 Г, Д). В цитоплазме нервной клетки выявляется лизис гранул хроматофильного вещества вплоть до ее просветления, в телах поврежденных клеток осадок фосфата свинца распределен гомогенно. Поражение нейронов идет в разной степени выраженности – сегментарный или перинуклеарный хроматолиз базофильного вещества цитоплазмы (рис. 1 Д, Е; рис. 2 Д, Е). Наблюдается депигментация нейронов обеих частей SN, встречаются клетки с полным отсутствием меланина (рис. 1 Д, Е; рис. 2 Д, Е). То есть наблюдается выход меланина из поврежденных клеток. У клеток нарушается характерная полигональная форма, нет четкого разграничения групп клеток. У некоторых клеток SNc полигональные клетки приобретают шарообразную форму из-за набухания тел и потери отростков (рис. 1 Е). Но у большинства нейронов вытянутая или треугольная форма, контуры клеток становятся неправильными, нечеткими, не просматривается граница между телом и отростками. У них реагируют длинные отростки, в которых осадок фосфата свинца пылевидный или мелкозернистый. В цитоплазме выявляется набухшее ядро с эксцентрично расположенным темным ядрышком (рис. 1 Е). У части нейронов крупноглыбчатый осадок фосфата свинца неравномерно распределен в теле клетки, свидетельствующий о возможном полном распаде, дендриты утолщены и укорочены (рис. 1 Д, Е). У клеток SNr также нарушена полигональная форма (рис. 2 Г-Е), они деформированы и принимают, в основном, веретенообразную форму, но встречаются также круглые клетки с укороченными отростками, отмечается нечеткость контуров, цитоплазма светлая из-за депигментации. Ядро набухшее, с краевым гиперхроматозом, занимает эксцентричное положение, на его светлом фоне выявляется темное ядрышко. В гипертрофированных и веретенообразных нейронах темноокрашенный крупноглыбчатый осадок фосфата свинца неравномерно распределен по телу клетки, из-за чего не просматривается граница между телом и отростками (рис. 2 Д, Е). Патологические сдвиги в нейронах приводят к реакции нейроглии. Среди дегенерированных нейронов обеих частей SN четко выделяются в значительном количестве гомогенно окрашенные ядра глиальных клеток (рис. 1 Д, Е; рис. 2 Д, Е).

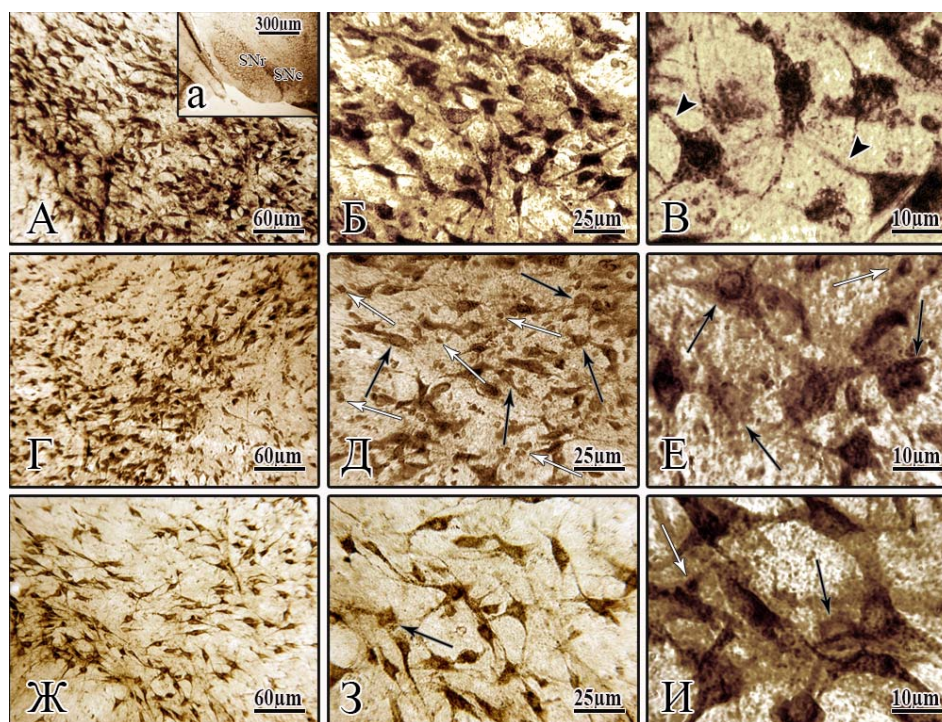


Рис. 1. Микрофотографии клеточных структур компактной части чёрной субстанции intactных (А-В) и экспериментальных (Г-И) крыс (Г-Е – в условиях ротеноновой интоксикации; Ж-И – в условиях ротеноновой интоксикации в сочетании с регулярным введением бактериального меланина). Г-Е – нарушение формы, размеров и контуров клеток, просветление цитоплазмы, глиоз; Ж-И – положительные изменения структурных свойств нейронов, высокая фосфатазная активность в цитоплазме и отростках нейронов, чёткие контуры (чёрная стрелка – хроматолиз; белая стрелка – ядра глии; черная головка стрелки – поперечная исчерченность в отростках). SNc – компактная часть чёрной субстанции; SNr – ретикулярная часть чёрной субстанции. Оптич. ув.: $\times 25$ (а); $\times 160$ (А, Г, Ж); $\times 400$ (Б, Д, З); $\times 1000$ (В, Е, И)

Таким образом, при ротеноновой интоксикации мозга отмечаются гибель нейронов и депигментация SN, происходят резкие морфологические изменения внутриклеточных структур, что свидетельствует о грубых метаболических и морфологических нарушениях. Отмечаются разной степени поражения клеточных структур SN. Морфогистохимическая картина нейронов SN после ротеноновой интоксикации выявляет изменения по типу первичного раздражения нервной клетки. Обычно это состояние является обратимым клеточным процессом, однако, при углублении нейродегенеративного процесса клетка может погибнуть, подвергшись вакуолизации, лизису или пикнозу.

У животных, получивших инъекцию ротенона в сочетании с инъекциями меланина, полигональность формы клеток обеих частей SN в

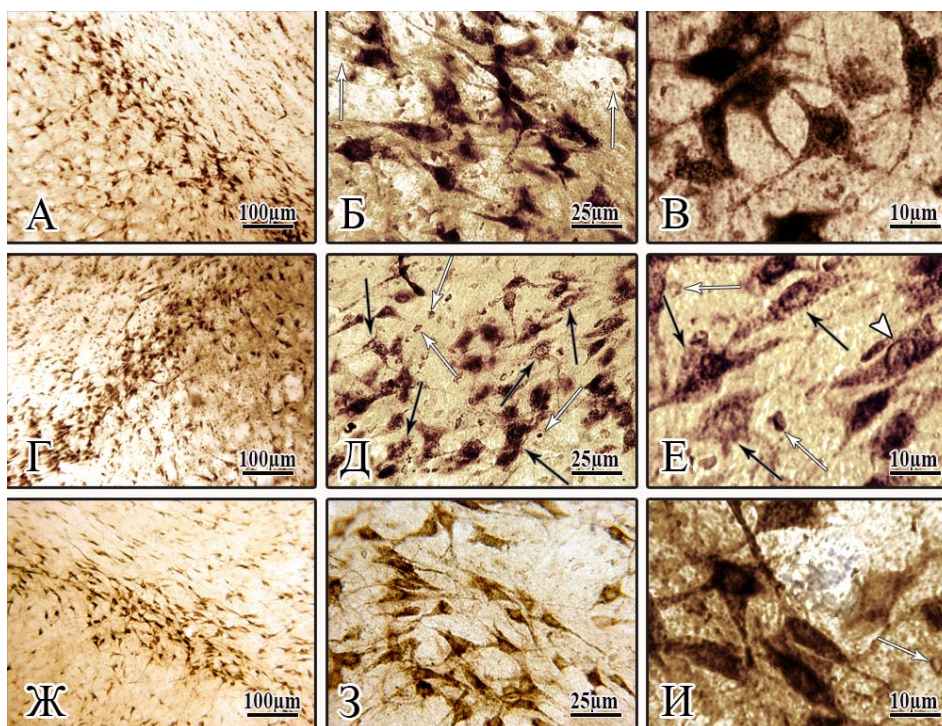


Рис. 2. Микрофотографии клеточных структур ретикулярной части чёрной субстанции интактных (А-В) и экспериментальных (Г-И) крыс (Г-Е – в условиях ротеноновой интоксикации; Ж-И – в условиях ротеноновой интоксикации в сочетании с регулярным введением бактериального меланина). Г-Е – нарушение формы, деформированные клетки с нечёткими контурами, просветленной и депигментированной цитоплазмой, краевым гиперхроматозом ядра, глиоз; Ж-И – положительные изменения структурных свойств нейронов, высокая фосфатазная активность в цитоплазме и отростках нейронов, чёткие контуры, светлые ядра центрально расположены (чёрная стрелка – хроматоллиз; белая стрелка – ядра глии; белая головка стрелки – эксцентрично расположенное ядро).
Оптич.ув.: $\times 100$ (А, Г, Ж); $\times 400$ (Б, Д, З); $\times 1000$ (В, Е, И)

основном восстановлена, есть тенденция к восстановлению характерных для нейронов размеров (рис. 1 Ж-И; рис. 2 Ж-И). Цитоплазма интенсивно окрашена, в ней просматривается светлоокрашенное центрально расположенное ядро. У нейронов выявляются тонкие длинные отростки (рис. 1 Ж-И; рис. 2 Ж-И). В SNc наряду с сохранившими форму и размеры клеток изредка выявляются пораженные нейроны, в которых активность КФ слабая, отростки не выявляются, однако ядро центрально расположено (рис. 1 И). В ряде случаев наблюдаются клетки с короткими отростками, они светлоокрашены и их ядра эктопированы (рис. 1 З; рис. 2 И). В целом, под воздействием меланина наблюдается морфологическая картина нейронов SN, близкая к норме. В межклеточном пространстве, на фоне сохранившихся и частично поражённых нейронов SN, местами обнаруживаются

ядра глиальных клеток, имеет место защитная реакция глиальных клеток по отношению к нейронам (рис. 1 И; рис. 2 И).

Поражения нейронов при БП происходят по так называемому абитрофическому типу [3]. Пораженные нервные клетки подвергаются выраженной атрофии, внутри клеток происходят значительные изменения цитоплазмы и ядра. В конечных этапах нейронального распада чёрный пигмент в массивных количествах освобождается из разрушающихся клеток и захватывается меланофагами.

Исследования показывают, что возраст и факторы окружающей среды, системная дисфункция нейронов могут привести к непрерывной дегенерации клеток, вызывать патофизиологический стресс, ведущий к нарушению компенсаторных механизмов и, в конечном итоге, к клиническому паркинсонизму с хроническими нейрональными дисфункциями [9]. У пациентов с БП дофаминергические нейроны SN, содержащие нейромеланин, более подвержены дегенерации, чем нейроны, не содержащие меланин [28]. Согласно литературным данным, при БП имеет место значительное понижение числа меланизированных нейронов в результате дегенерации нигростриатного тракта и резкого падения концентрации предшественника нейромеланина дофамина [12].

Доказано, что глиальные клетки имеют активный вклад в инициацию и прогрессию БП, поэтому нейроглиальное взаимодействие приобретает значение в патогенезе нейродегенеративной болезни [25, 27]. Было показано, что свободный внеклеточный нейромеланин становится причиной микроглиоза и является основной причиной БП [29]. Внеклеточный нейромеланин в отсутствие микроглии нетоксичен для нейронов. Однако выход нейромеланина из разрушенных нейронов вызывает активацию микроглии и процесса нейродегенерации. В то же время длительное воздействие ротенона усиливает нейровоспалительные процессы через повышение плотности определенного рецепторного тока астроглии [13]. Астроциты обеспечивают низкий уровень глутаматного релизинга, снимая глутаматную токсичность в стриатных нейронах, и обеспечивают компенсацию недостатка дофамина [10].

Результаты исследований показывают, что при регулярном введении меланина после ротеноновой инъекции в SN наблюдаются положительные изменения структурных свойств нейронов по сравнению с ротеноновой моделью БП. Морфологическая картина нейронов близка к норме, форма и размеры клеток сохранены, увеличена плотность расположения клеток, реакция ядер глии умеренная. У большинства нейронов SN реагируют длинные отростки, что важно для сохранения межклеточных контактов. В цитоплазме клеток SN наблюдается повышение фосфатазной активности, что говорит об активации обменных процессов, направленных на поддержание нарушаемого в результате ротеноновой интоксикации гомеостаза организма. Терапевтический эффект применения БМ обусловлен, по-

видимому, ингибированием микроглиоза, улучшением трофики мозговой ткани [4]. Полученные данные позволяют заключить, что меланин играет определенную нейропротекторную роль, ускоряя компенсаторное восстановление в центральной нервной системе на фоне развивающихся нейро-дегенеративных изменений, присущих БП.

Поступила 03.02.20

Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում մելանինի ազդեցությունը սև նյութի նյարդաբջջիչների մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի վրա

**Մ.Հ. Դանիելյան, Լ.Մ. Խաչատրյան, Բ.Վ. Կարապետյան,
Օ.Հ. Նազարյան, Մ.Վ. Պողոսյան, Զ.Ա. Ավետիսյան, Զ.Ս. Սարգսյան**

Պարկինսոնի հիվանդության (ՊՀ) հիմնական պատճառներն են սև նյութի դոֆամիներգիկ նյարդաբջջիչների պրոգրեսիվ քայքայումն ու մահը: Արդյունավետ կարող է լինել համակցված թերապիան, որն ուղղված կլինի դոֆամիներգիկ նյարդաբջջիչների մահվան դանդաղեցմանը: Ներդրեգեներատիվ հիվանդությունների բուժման համար կիրառում են տարբեր տեսակի նյարդապաշտպանիչներ, որոնց ներարկումն արագացնում է կենտրոնական նյարդային համակարգի կառույցների կորցրած գործառնությունների վերականգնումը: Հաստատված է, որ բակտերիալ մելանինը կարող է նպաստել սև նյութի նյարդաբջջիչների գոյատևմանը թունավոր գործոնների ազդեցությամբ: Կատարվել է առնետների սև նյութի բջջային կառույցների մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի համեմատական հետազոտություն ՊՀ մոդելում՝ համակցված բակտերիալ մելանինի ներարկմամբ: Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ մելանինի ներարկման ժամանակ դիտվում է սև նյութի նորմալ մորֆոֆունկցիոնալ պատկերի պահպանման միտում՝ ի տարբերություն ՊՀ մոդելի: Ստացված տվյալները հիմք են՝ եզրակացնելու, որ բակտերիալ մելանինը գործում է որպես նյարդապաշտպան գործոն:

Effects of Melanin on Morphofunctional State of The Substantia Nigra Neurons on Parkinson's Disease

**M.H. Danielyan, L.M. Khachatryan, K.V. Karapetyan, O.H. Nazaryan,
M.V. Poghosyan, Z.A. Avetisyan, J.S. Sarkissian**

The major reason of Parkinson's disease is progressive disturbance of dopaminergic neurons of the substantia nigra. Therefore, combination therapy aimed at slowing the death of dopaminergic neurons can be effective. In the

treatment of the neurodegenerative diseases various sorts of neuroprotectors are used, the introduction of which accelerates the recovery of lost functions of the central nervous system structures. It has been established that bacterial melanin can contribute to the survival of the substantia nigra neurons under the impact of toxic factors.

There was carried out a comparative study of morphofunctional parameters of the rats' substantia nigra cells structures in Parkinson's disease (PD) model by administering bacterial melanin. The analysis of data shows that after the introduction of melanin the tendency to preservation a normal morphological picture in the substantia nigra compared with the PD model is observed. Obtained data give reason to suggest bacterial melanin to act as a neuroprotective agent.

Литература

1. *Гомазков О.А.* Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М., 2013.
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. *Петросян Т.Р.* Ингибирующее действие бактериального меланина на церебральную воспалительную реакцию после повреждения мозговой ткани у крыс. Международный неврологический журнал, 2013, 8(62), с. 58-62.
5. *Фанарджян В.В.* Функциональная роль красного ядра в коммуникационной системе кора мозга — мозжечок — спинной мозг. Успехи физиологических наук, 2001, т. 32, 2, с. 3-15.
6. *Шульговский В.В.* Физиология центральной нервной системы. Учебник. М., МГУ, 1997.
7. *Baker S.A., Baker K.A., Hagg T.* Dopaminergic nigrostriatal projections regulate neural precursor proliferation in the adult mouse subventricular zone, Eur J. Neurosci., 2004, v. 20(2), p. 575-579.
8. *Bolan J.P., Pissadaki E.K.* Living on the Edge with Too Many Mouths to Feed: Why Dopamine Neurons Die, Mov. Disord. 2012, v. 27, p. 1478-1483.
9. *Chesselet M.F., Richter F.* Modelling of Parkinson's Disease in Mice. Lancet Neurol., 2011, v.10 (12), p. 1108-1118. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70227-7.
10. *Fahn S., Sulzer D.* Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease, J. of The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2004, v. 1, p. 139-154.
11. *Fasano M., Bergamasko B., Lopiano L.* Modifications of the iron neuromelanin system in Parkinson's disease, J. Neurochem., 2006, v. 96, 4, p. 909-916.
12. *Faucheux B.A., Martin M.E., Beaumont C., Hauw J.J., Agid Y., Hirsh E.C.* Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease, J. Neurochem., 2003, v. 86, 5, p.1142-1148.
13. *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.
14. *Gevorkyan O.V., Meliksetyan I.B., Ovsepyan A.S., Sagiyan A.S.* Effects of BT-melanin on recovery of operant conditioned reflexes in rats after ablation of the sensorimotor cortex, Neuroscience and Behavioral Physiology, 2007, v. 37, 5, p. 471-476.
15. *Hansson E., Rönnbäck L.* Glial neuronal signaling in the central nervous system. The FASEB Journal, 2011, v. 17, 3, p. 341-348.

16. Kalaitzakis M.E., Graeber M.B., Gentleman S.M., Pearce R.K. Controversies over the staging of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease, *Acta Neuropathol.*, 2008, v. 116, p. 125-128.
17. Lang A. E. The progression of Parkinson disease. A hypothesis *Neurology*, 2007, v. 68, p. 948–952.
18. 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.
19. Pan-Montojo F., Anichtchik O., Dening Y., Knels L., Pursche S., Jung R., Jackson S., Gille G., Spillantini M. Progression of Parkinson's Disease Pathology is Reproduced by Intragastric Administration of Rotenone in Mice. *PLoS ONE: journal / Kleinschnitz, Christoph.*, 2010, v. 5, 1, p. e8762, p. 1-10.
20. Paxinos G., Watson C. The rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005, 367p.
21. Petrosyan T.R., Gevorgyan O.V., Meliksetyan I.B., Hovsepyan A.S., Manvelyan L.R. The Action of Bacterial Melanin in Rats after Pyramidal tract lesions, *Journal Pathophysiology*, Elsevier, 2012, v. 19, p. 71-80.
22. Pissios P., Bradley R.L., Maratos-Flier E. Expanding the Scales: The Multiple Roles of MCH in Regulating Energy Balance and Other Biological Functions, *Endocrine reviews*, 2006, v. 27, 6, p. 606-613.
23. Samii A., Nutt J. G., Ransom B. R. Parkinson's disease. *The Lancet*, Elsevier, 2004, v. 363, p. 1783—1793.
24. Schapira A.H. Etiology and Pathogenesis of Parkinson Disease, *Neurol. Clin.*, 2009, v. 27, p. 583–603.
25. Schmidt S., Linnartz B., Mendritzki S., Sczegan 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. Singh N., Pillay V., Choonara Y.E. Advances in the treatment of Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.*, 2007, v. 81, 1, p. 29-44.
27. 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.
28. Zecca L., Zucca F.A., Albertini A., Rizzio E., Fariello R.G. A proposed dual role of neuromelanin in the pathogenesis of Parkinson's disease, *J. Neurology*, 2006, vol. 67, 7, suppl. 2, S8-S11.
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 May, v. 2;19(5), p. 1033-1044. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.023.