

УДК 577.112.5; 612.8; 615.919; 616.858

## **Структурные изменения бледного шара мозга крыс на ротеноновой модели болезни Паркинсона под влиянием яда среднеазиатской кобры и галармина**

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

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

*Ключевые слова:* бледный шар, болезнь Паркинсона, яд среднеазиатской кобры *Naja naja oxiana* (NOX), галармин

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга с дегенерацией нигростриарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев, проявляющееся как моторными, так и немоторными симптомами [10, 23]. Это одна из самых частых форм первичных хронических нейродегенеративных заболеваний. При БП поражаются структуры экстрапирамидной системы – базальные ганглии и черная субстанция, голубое пятно и другие [27]. Симптомы обычно появляются медленно с течением времени, но неизбежно прогрессируют [15]. Наиболее узнаваемые симптомы БП связаны с движением (моторные симптомы). Немоторные симптомы также являются распространенными, они включают вегетативную дисфункцию, психоневрологические проблемы (настроение, познание, поведение или изменение мышления), а также сенсорные (особенно измененное обоняние) и проблемы со сном. Большинство моторных симптомов являются следствием прогрессирующего и избирательного поражения дофаминергических нейронов, нейромеланинсодержащих нейронов компактной части черной субстанции [9] в результате дегенерации нигростриарного тракта и резкого падения концентрации предшественника нейромеланина – дофамина [14, 16], при этом нарушается передача возбуждения от черной субстанции к стриопаллидарной системе. В самое последнее время было признано серьезным просчетом признание лишь нигральной компоненты. При данной патологии интенсивнее всего гибнут нейроны черной субстанции, которые, в свою очередь, связаны со структурами мозга, имеющими отношение к центральной регуляции программирования движения, в частности с базальными ганглиями, к которым относится бледный шар. В соответствии с классической патофизиологической моделью заболевания дегенерация

дофаминергических нигростриарных волокон повышает активность ГАМК-ергических нейронов стриатума и приводит к чрезмерной активации не прямых путей базальных ядер [4, 30]. Избыточная активность внутреннего сегмента бледного шара и субталамического ядра в итоге приводит к чрезмерному торможению глутаматергических нейронов таламуса. Как следствие, чрезмерное эфферентное торможение в системе паллидо-таламо-кортикальных связей приводит к уменьшению активности двигательных зон коры [31].

При БП в бледном шаре повреждаются нейроны, в результате чего перестаёт вырабатываться дофамин, отвечающий за двигательные функции в человеческом организме. Поражение нервных клеток сопровождается прогрессирующей потерей жизнеспособности, постепенной дегенерацией, приводящей к патологическим состояниям и утрате функций [24].

Данные исследований показывают, что системная дисфункция нейронов может привести к непрерывной дегенерации клеток и, возможно, вызывает патофизиологический стресс, приводящий к нарушению компенсаторных механизмов и, в конечном итоге, к клиническому паркинсонизму с хронической нейрональной дисфункцией [11]. Механизмы, ответственные за дегенерацию нигростриарных дофаминергических нейронов, неизвестны, но нейровоспаление и оксидативный стресс играют решающую роль [26]. Ускорение гибели дофаминергических нейронов триггируется процессами, включающими источники оксидативного стресса [8]. Поэтому эффективной может стать терапия, направленная как на замедление гибели дофаминергических нейронов, так и на исключение прогрессии недофаминергических симптомов [31]. Большое значение для нейропротекции представляют змеиные яды, в частности протекторные эффекты змеиных ядов семейства аспидовых *Elapidae* (среднеазиатская кобра *Naja naja oxiana* – NOX). В отношении применения змеиных ядов при нейродегенерации изучены таковые из семейства *Elapidae*, на основе дендротоксинов, из которых синтезированы соединения, адаптивно контролирующие возбудимость поврежденных нейронов при нейродегенеративных заболеваниях [12]. Яды различных змей триггируют повторный запуск в нейронах, содействуя высвобождению передатчика [22], а также действуют на активность фермента фосфолипазы A2, важного фактора протекции клетки от окислительного повреждения мембран [13, 17]. В литературе есть многочисленные данные о различных эффектах обогащенного пролином пептида (PRP-1, или галармина), продуцируемого нейросекреторными клетками гипоталамических ядер [18]. PRP-1 считают иммуномодулятором и протектором широкого действия. Он оказывает протекторное действие на нейроны спинного мозга крыс при острой и хронической неспецифической нейродегенерации, противодействует формированию рубца, способствует сращению перерезанных нервных волокон и пролиферации глии, предотвращает дегенерацию нейронов [6, 19,

20]. PRP-1, помимо иммуномодуляторного [1], может оказывать также нейрорегуляторное действие, направленное на поддержание нейронального выживания [7]. Он обладает антиоксидантными свойствами, снижает уровень образования продуктов перекисного окисления липидов, защищает мембраны нейронов при различных патологических состояниях [5]. Галармин оказывает нейропротекторное действие при болезни Альцгеймера, которое состоит в восстановлении моноаминергической системы, нарушаемой при данной патологии [32]. Эти свойства галармина позволяют считать его иммуномодулятором и протектором.

На данный момент нет эффективной нейропротекции БП, поэтому продолжают оставаться крайне актуальными перспективы терапии и поиска эффективной терапевтической стратегии для этого тяжелого неизлечимого заболевания.

Данное исследование направлено на выявление протекторного действия галармина и малых доз яда среднеазиатской кобры NOX на клеточные структуры бледного шара головного мозга крыс на ротеноновой модели БП.

### Материал и методы

Для изучения повреждений нейронов бледного шара была использована ротеноновая модель БП, которая считается надежной моделью для оценки нейрохимических, иммуногистохимических, поведенческих и когнитивных проявлений [25]. Эксперименты проводили в 4 сериях на 20 зрелых разнополых крысах Альбино (200-250 г): 1– ложнооперированные (5 крыс, контроль), инъектированные стерильной дистиллированной водой в сочетании с в/м введением изотонического раствора NaCl; 2– инъектированные 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 [28] (5 крыс) с в/м введением физиологического раствора через день в течение 2 недель и выдержанных до острого эксперимента 4 недели; 3– инъектированные ротеноном унилатерально аналогично группе 2 в сочетании с в/м инъекцией яда NOX (5% от LD50 =1 мг/кг) через день в течение 2 недель и выдержанные 4 недели (5 крыс); 4– инъектированные 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 (5 крыс). Операции проводили под пентобарбиталовым наркозом (40 мг/кг, в/б). Животных 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.

Для изучения морфофункционального состояния клеточных структур бледного шара крыс был применён гистохимический метод выявления активности  $\text{Ca}^{2+}$ -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  $+4^{\circ}\text{C}$ . Производили ленточные срезы головного мозга крыс во фронтальной плоскости. Объектом исследования служили клетки бледного шара. Замороженные срезы, толщиной 40-50 мкм, согласно требованиям дальнейшей обработки, переносились в заранее свежеприготовленные соответствующие инкубационные смеси, предназначенные для выявления активности  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой КФ. Анализ полученных препаратов производили под световым микроскопом OPTON (West Germany), микрофотографии получали с помощью фотонасадки AmScope MU800.

### Результаты и обсуждение

Бледный шар относится к базальным ядрам больших полушарий, представляет собой филогенетически древнее образование и отличается от других частей полосатого тела не только по макроскопическому виду, но и гистологически. Он состоит преимущественно из крупных нейронов Гольджи I типа, имеющих разветвленную сеть дендритов и размер около 50 мк, среди них к коре головного мозга проходят пучки волокон. Это нейроны пирамидной, веретенообразной, мультиполярной формы, которые имеют очень длинные аксоны, выходящие за пределы стриопаллидарной системы и соединяющие различные участки нервной системы (рис. 1 А-В). В цитоплазме нейронов бледного шара много хроматофильных глыбок. Миелиновых волокон больше, чем серого вещества. Этим и объясняется бледный цвет ядра (рис. 1 А).

В условиях ротеноновой интоксикации цитоархитектоника нейронов бледного шара не нарушена (рис. 1 Г; рис. 2 Г). Часть нейронов бледного шара имеют обычную форму с четкими границами клеток, но в цитоплазме отмечается распыление тигроидного вещества – просветление цитоплазмы по сравнению с нормой. Ядро имеет овальную или округлую форму с четкими контурами. Структура ядра однородна (рис. 1 Г-Е; рис. 2 Г-Е). В целом, у нейронов реагируют длинные отростки, но фосфатазная активность в них снижена, и осадок фосфата свинца в них пылевидный или мелкозернистый. На фоне нормальных клеток выявляются различные типы клеточной атрофии. Поражение нейронов сопровождается лизисом хроматофильного вещества. Нервные клетки находятся в состоянии пигментного атрофического перерождения со значительной нейроглиальной реакцией вокруг ложноизвестковых глыбчатых инкрустаций – продуктов распада (рис. 1 Е; рис. 2 Е). В поврежденных нейронах тёмноокрашенный

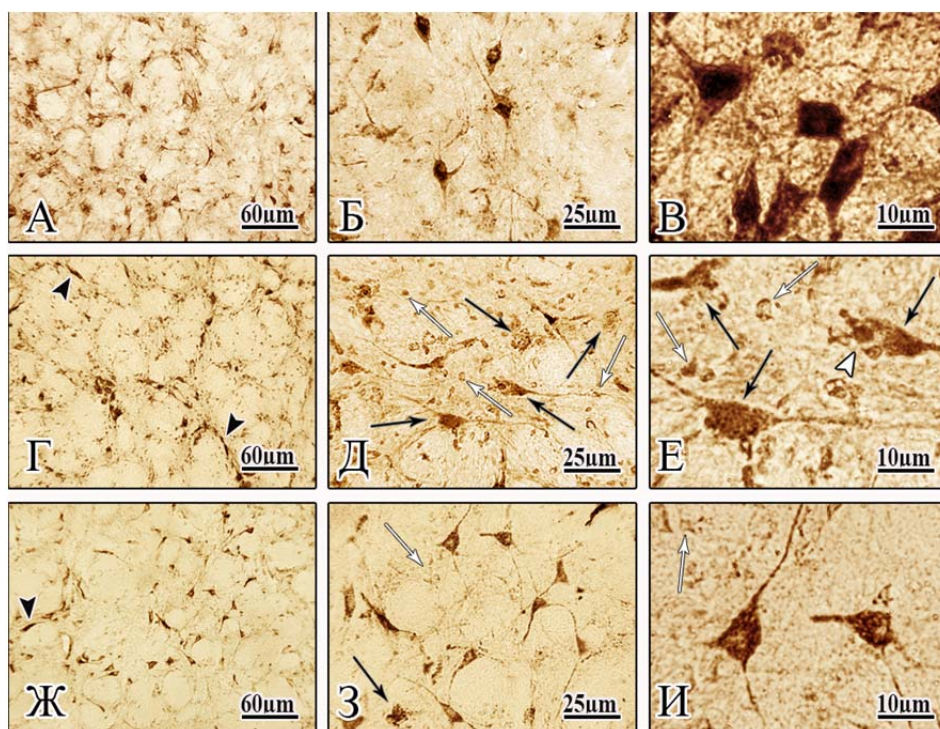


Рис. 1. Микрофотографии клеточных структур бледного шара головного мозга крыс (А-В – контроль; Г-Е – в условиях ротеноновой интоксикации; Ж-И – в условиях ротеноновой интоксикации в сочетании с регулярным введением малых доз яда NOX). Г-Е – форма нейронов нарушена, цитоплазма осветлена, с низкой активностью КФ, ядро перемещено, отростки сохранены, но лишены тигроидного вещества; Ж-И – сохранение формы и размеров нейронов, высокая фосфатазная активность в цитоплазме и отростках нейронов, контуры чёткие, ядра центрально расположены, глиоз) (чёрная стрелка – хроматолиз; белая стрелка – ядра глии; белая головка стрелки – эктопированное ядро; черная головка стрелки – капилляры). Оптич.ув.:  $\times 160$  (А, Г, Ж);  $\times 400$  (Б, Д, З);  $\times 1000$  (В, Е, И)

крупноглыбчатый осадок фосфата свинца неравномерно распределён по телу клетки, из-за чего не просматривается граница между телом и отростками (рис. 1 Д, Е). Некоторые нейроны подвергнуты сильно выраженной атрофии, которая может привести к их исчезновению (рис. 2 Г, Е). Внутри клеток происходят значительные изменения цитоплазмы и ядра. Состояние хроматофильных зерен подвергается глубоким изменениям. Подобные нейроны приобретают вытянутую форму, теряют отростки, их цитоплазма слабо окрашена, ядро центрально расположено и деформировано (рис. 1 Д; рис. 2 Д). Снижение фосфатазной активности в цитоплазме клеток свидетельствует о снижении метаболизма в нейронах бледного шара. Среди нормальных и дегенерированных нейронов бледного шара чётко выделяются гомогенно окрашенные ядра глиальных клеток (рис. 1 Д, Е; рис.

2 Д, Е). Патологические сдвиги в нейронах приводят к реакции сателлитной нейроглии, что связано с защитной реакцией глиальных клеток по отношению к нейронам. Как известно, нейроглия может играть нейропротекторную роль и усиливать процесс восстановления клеток [29].

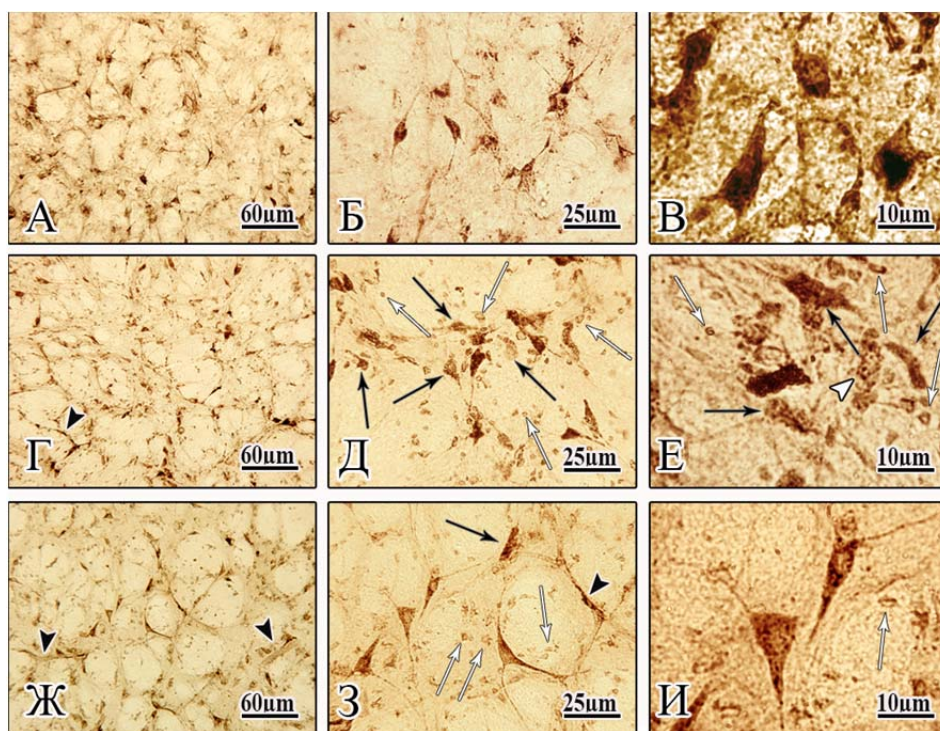


Рис. 2. Микрофотографии клеточных структур бледного шара головного мозга крыс (А-В – контроль; Г-Е – в условиях ротеноновой интоксикации; Ж-И – в условиях ротеноновой интоксикации в сочетании с регулярным введением галармина). Г-Е – форма нейронов нарушена, контуры нечёткие, цитоплазма осветлена, краевой гиперхроматоз, глиоз; Ж-И – форма и размеры нейронов сохранены, в цитоплазме и отростках нейронов высокая фосфатазная активность, контуры чёткие, ядра центрально расположены, глиоз) (чёрная стрелка – хроматолиз; белая стрелка – ядра глии; белая головка стрелки – эксцентрично расположенное ядро; черная головка стрелки – капилляры).

Оптич.ув.:  $\times 160$  (А, Г, Ж);  $\times 400$  (Б, Д, З);  $\times 1000$  (В, Е, И)

Таким образом, ротеноновая интоксикация мозга приводит к резким морфологическим изменениям внутриклеточных структур и метаболическим нарушениям. Это состояние является обратимым процессом, однако, при углублении нейродегенеративного процесса, оно может перейти уже в необратимые формы клеточной патологии.

У животных, получивших инъекции яда NOX и галармина через день после инъекции ротенона, в бледном шаре наблюдаются сохранившие форму и размеры нейроны (рис. 1 Ж-И; рис. 2 Ж-И). У большинства из них

просматриваются светлоокрашенные центрально расположенные ядра, которые выделяются на фоне гиперхромной цитоплазмы. У них выявляются тонкие длинные отростки с высокой активностью КФ, что указывает на восстановление их связей с соседними клетками и другими областями мозга. В этих клетках грануляции внутри цитоплазмы образуют спиралевидные или глыбчатые образования, что характерно для первично раздражённых нейронов, находящихся на пути к восстановлению (рис. 1 И; рис. 2 И). Увеличено число клеток с сопровождающими волокнами (рис. 1 Ж, З; рис. 2 Ж, З). На фоне сохранивших форму и размеры клеток изредка выявляются пораженные дегенерированные нейроны, потерявшие форму и размеры, у них не выявляются отростки (рис. 1 З; рис. 2 З). В целом, под воздействием яда NOX и галармина наблюдается морфологическая картина нейронов бледного шара, близкая к норме. При введении яда NOX и галармина имеет место очевидное улучшение васкуляризации, на стенках сосудов чётко и интенсивно окрашиваются темные перициты (рис. 1 Ж; рис. 2 Ж, З). В межклеточном пространстве, на фоне сохранившихся нейронов, обнаруживаются ядра глиальных клеток, но в меньшем количестве, чем при введении ротенона без протекции, то есть глиальная реакция успокаивается.

Таким образом, при БП поражения нервных клеток в бледном шаре происходят по так называемому абитрофическому типу, отмечается 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. Хроматофильные зерна в цитоплазме нейронов подвержены глубоким изменениям. Значительные изменения глиии проявляются прогрессирующими и регрессирующими процессами. Известно, что 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 [21].

Под влиянием галармина и малых доз яда NOX в нейронах бледного шара наблюдаются положительные изменения структурных свойств по сравнению с моделью БП. Морфологическая картина близка к норме, у большинства клеток реагируют длинные отростки с высокой активностью КФ, что важно для восстановления связей бледного шара с другими областями мозга, для восстановления межклеточных контактов. Глиальная реакция постепенно успокаивается. По сравнению с ротеноновой моделью БП наблюдается повышение фосфатазной активности в цитоплазме клеток, что говорит о повышении метаболизма, который был нарушен в результате ротеноновой интоксикации. Полученные данные дают основание

полагать, что галармин и яд NOX действуют в качестве нейропротекторных агентов.

Поступила 30.06.20

**Պարկինսոնի հիվանդության ռոտենոնային մոդելում առնետների ուղեղի դժգույն գնդի կառուցվածքային փոփոխությունները միջինասիական կոբրայի թույնի և գալարմինի ազդեցության տակ**

**Ք.Վ. Կարապետյան, Մ.Հ. Դանիելյան, Մ.Վ. Պողոսյան, Ջ.Ս. Սարգսյան**

Իրականացվել է առնետների դժգույն գնդի բջջային կառույցների կառուցվածքային փոփոխությունների համեմատական ուսումնասիրություն Պարկինսոնի հիվանդության ռոտենոնային մոդելի վրա՝ զուգորդված միջինասիական կոբրայի *Naja naja oxiana* (NOX) թույնի, ինչպես նաև գալարմինի ներարկմամբ: Հետազոտության արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ, ի տարբերություն Պարկինսոնի հիվանդության մոդելի, թույնի փոքր չափաբաժինների և գալարմինի ներարկման ժամանակ նկատվում է ֆոսֆատազային ակտիվության բարձրացում, պահպանվում են դժգույն գնդին բնորոշ մորֆոլոգիական պատկերը և նյարդաբջջիկների կառուցվածքային հատկությունների դրական փոփոխությունները: Ստացված տվյալները թույլ են տալիս ենթադրել, որ գալարմինը և NOX թույնը գործում են որպես նյարդապաշտպանիչ նյութեր:

**Structural Changes in the Globus Pallidus of the Rat Brain on the Rotenone Model of Parkinson's Disease under the Influence of the Venom of the Central Asian Cobra and the Galarmin**

**K.V. Karapetyan, M.H. Danielyan, M.V. Poghosyan, J.S. Sarkissian**

A comparative study of the structural changes in the cellular structures of the globus pallidus of rats in a rotenone model of Parkinson's disease in combination with the introduction of Central Asian cobra venom *Naja naja oxiana* (NOX) and galarmin. Analysis of the results of the study shows that introduction of galarmin and small doses of venom increases phosphatase activity, preserves the characteristic morphological picture of globus pallidus and positive changes in the structural properties of neurons compared with the Parkinson's disease model. The data obtained suggest that galarmin and NOX venom act as neuroprotective agents.

## 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  $\text{Ca}^{2+}$ -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. и др.* 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  $\text{Ca}^{2+}$  Currents in Retinal Ganglion Cells. Neurochemical Research, 2004, v. 28(12), p. 1867-71.
8. *Bolam 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. *Brooks D.J.* Neuroimaging in Parkinson's Disease. The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2004, v. 1, p. 243-254.
10. *Canesi M., Benti R., Marotta G., Cilia R., Isaias 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.
11. *Chesselet M.F., Richter F.* Modelling of Parkinson's disease in mice. The Lancet Neurology, 2011, v. 10, issue 12, p. 1108-1118. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70227-7.
12. *Cook N.S. (ed.)* Potassium channels: structure, classification, function and therapeutic potential, "Ellis Horwood Ltd.". Chichester, 1990, p. 181.-255.
13. *Costa S.K., Esquisatto L.C., Camargo E., Gambero A., Brain S.D., De Nucci G., Antunes E.* Comparative effect of *Phoneutria nigriventer* spider venom and capsaicin on the rat paw oedema, Life Sci., 2001, v. 69, p. 1573-1585.
14. *Ebersbach G., Moreau C., Gandor F. et al.* Clinical syndromes: Parkinsonian gait. Movement Disorders, 2013, v. 28, 11, p. 1552-1559.
15. *Fahn S., Sulzer D.* Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease, J. of The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2004, v. 1, p. 139-154.
16. *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.
17. *Faure G.* Natural inhibitors of toxic phospholipases  $\text{A}_2$ . Biochimie, 2000, v. 82, p. 833-840.
18. *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.
19. *Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Kipriyan T.K. et al.* Protection against neuronal injury by hypothalamic peptides and by dexamethasone, Neurochem. Research, 2000, v. 25, 12, p. 1567-1578.
20. *Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Kipriyan T.K. et al.* Protective effect of the new hypothalamic peptides against cobra venom and trauma induced neuronal injury, Neuroch. Research, 2001, v. 26, 8, p. 1023-1038.
21. *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.

22. Harvey L. Defining and Measuring Employability. *Quality in Higher Education*, 2001, v. 7, 2, p. 97-109.
23. 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.
24. 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.
25. Moreira C.G., Barbiero J.K., Ariza D. et al. 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.
26. Mosley R.L., Benner E.J., Kadiu I. et al. Neuroinflammation, Oxidative Stress and the Pathogenesis of Parkinson's Disease, *Clin Neurosci Res.*, 2006, v. 6(5), p. 261-281.
27. Obeso J.A., Rodríguez-Oroz M.C., Benitez-Temino B. et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's Disease, *Mov. Disord.*, 2008, v. 23, Suppl 3, S. 548—59. doi: 10.1002/mds.22062.
28. Paxinos G., Watson C. *The rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005, 367p.
29. 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.
30. Wirdefeldt K., Adami H., Cole P., Trichopoulos D., Mandel J. Epidemiology and Etiology of Parkinson's Disease: A Review of the Evidence, *Eur J Epidemiol.*, 2011, 26 Suppl 1:S1-58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6.
31. Yacoubian T.A., Standaert D.G. Targets for Neuroprotection in Parkinson's Disease. *Biochim Biophys Acta*, 2009, v. 1792(7), p. 676-87. doi: 10.1016/j.bbdis.2008.09.009.
32. Yenkovyan K., Fereshetyan K., Matinyan S., Chavushyan V., Aghajanyan 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.