

## Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 577,112,5;612,8;615,919;616,858

**Синаптические постстимульные проявления  
активности в антиноцицептивном большом ядре шва  
мозга при активации околотоводопроводного серого  
вещества мозга на модели болезни Паркинсона  
в условиях протекции меланином**

**Л.Ж. Тадевосян<sup>1</sup>, М.В. Погосян<sup>1</sup>, А.Ю. Степанян<sup>1,2</sup>,  
М.А. Даниелян<sup>1</sup>, А.Л. Минасян<sup>2</sup>, Дж.С. Саркисян<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Институт физиологии им. Л. Орбели НАН РА  
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

<sup>2</sup>*Университет традиционной медицины  
0040, Ереван, ул. Маршала Бабаджаняна, 38*

*Ключевые слова:* большое ядро шва, околотоводопроводное серое вещество, ротеноновая модель болезни Паркинсона, меланин

В последние годы механизмам боли при нейродегенеративных болезнях (НБ) начали уделять серьёзное внимание, в то время как терапевтическая стратегия ограничивается лишь неопиоидными анальгетиками, опиоидами, антидепрессантами и/или антиконвульсивными средствами [3], без оценки механизмов [4]. Механизм боли продолжает оставаться сложным и естественно связанным с патологическими изменениями в структурах мозга, вовлекаемых в ноцицептивные механизмы. Более того, боль подвержена воздействию целого ряда факторов (возрасту, полу, депрессии, тяжести или продолжительности болезни). Необходимо дальнейшее серьёзное изучение механизмов ее формирования для организации доступной терапевтической стратегии [12]. Болезнь Паркинсона (БП), будучи прогрессирующей НБ, затрагивает болевой процесс на многих уровнях, от передачи боли с периферических структур к высшим центрам до их восприятия [12]. Некоторые из этих структур рано поражаются при БП, как, например, большое ядро шва (*Nucleus raphe magnus*–RMg) [10]. К тому же при БП среди немоторных сенсорных симптомов чаще встречается боль, которая может возникнуть в любое время в течение болезни [14] и которую испытывают 68–85% пациентов [2]. Среди структур, играющих важную роль в модуляции спинальной ноцицептивной передачи, следует отметить RMg, околотоводопроводное серое вещество (*Periaqueductal gray* – PAG) и голубое пятно (*Locus Coeruleus* – LC). Эти структуры

участвуют в нисходящей регуляции антиноцицептивных путей торможением ноцицептивных стимулов от нейронов дорзального рога [5,8]. Нарушение в этих структурах вызывает повышение ощущения боли [13]. В заключение, RMg-структура в ростровентральном продолговатом мозге, будучи важным участком эндогенной болевой тормозной системы, воспринимает проекции от PAG [6].

Несмотря на интенсивные исследования путей, передающих боль, недостаточно внимания уделялось таковым, участвующим в восприятии и модуляции ее, т.е. антиноцицептивным. Необходима оценка механизмов боли [4,12]. Изучение соотношения возбуждательных и тормозных синаптических процессов в отмеченных антиноцицептивных структурах в норме диктуется необходимостью оценки их поражения в условиях НБ, что в настоящее время весьма актуально, поскольку нет доступной терапевтической стратегии для подавления нестерпимой хронической боли, в частности при БП, в которой ей, среди неоторных сенсорных отклонений, принадлежит особое место [12].

В настоящем исследовании предпринято изучение соотношения возбуждательных и депрессорных ответов одиночных нейронов RMg при стимуляции PAG, с целью оценки механизмов их поражения на ротеноновой модели БП и успешности протекции меланином, в сравнении с нормой.

## Материал и методы

Проведены электрофизиологические исследования на 10 крысах линии Альбино (250г): интактных ( $n=3$ ), на ротеноновой модели БП, индуцированных унилатеральным введением ротенона и выдержанных до опыта 4 нед. ( $n=4$ ), и в условиях протекции меланином (по 7 инъекций через день в дозе 170 мг/кг) ( $n=3$ ). Введение ротенона осуществляли в условиях нембуталового наркоза (40 мг/кг, в/б) из расчета 12 мкг в 0,5 мкл димексида (со скоростью 1 мкл/мин) в “medial forebrain bundle” по координатам стереотаксического атласа [11] ( $AP+0,2$ ;  $L\pm 1,8$ ;  $DV+8$  мм). Исследование проводилось в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями руководства ARRIVE [7]. В стереотаксическом аппарате производили трепанацию черепа от брегмы до лямбды и вскрывали твердую мозговую оболочку. Стеклообразные микроэлектроды с диаметром кончика 1-2 мкм, заполненные 2М NaCl, вводили в RMg, согласно стереотаксическим координатам ( $AP-11,6$ ;  $L\pm 2,0$ ;  $DV+10,3$  мм), для экстраклеточной регистрации спайковой активности одиночных нейронов. Осуществляли высокочастотную стимуляцию (ВЧС) PAG посредством прямоугольных толчков тока длительностью – 0,05 мс, амплитудой 0,12–0,18 мВ, силой тока 0,32 мА и частотой 100 Гц в течение 1сек, согласно стереотаксическим координатам ( $AP-4,92$ ;  $L\pm 2,0$ ;  $DV+5,7$  мм) (рис. 1). Операции осуществляли на наркотизированных животных (уретан 1,2 г/кг,

в/б), зафиксированных в стереотаксическом аппарате. Также животные обездвигивались 1% дитилином (25 мг/кг, в/б) и переводились на искусственное дыхание.

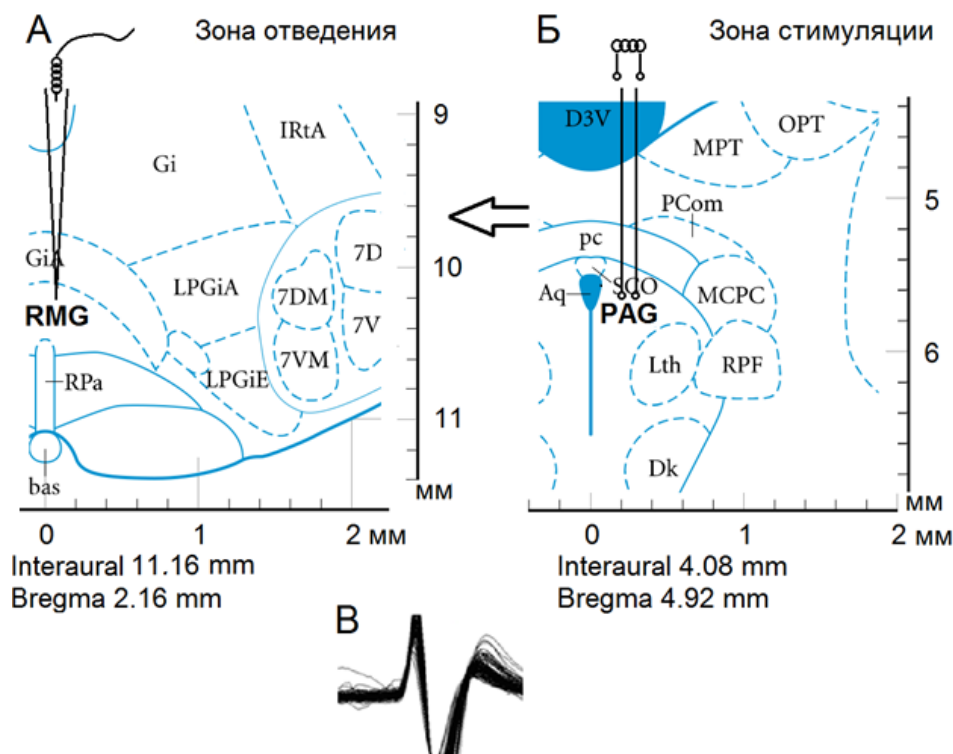


Рис. 1. Схема эксперимента по раздражению PAG и отведению из RMg. Стереотаксическое изображение пункта регистрации нейронной активности – А, зоны стимуляции – Б и характерного потенциала действия – В, значений в сравнении с таковыми нормального распределения при уровнях значимости 0,05; 0,01 и 0,001 (для различных испытаний), показывает, что в большинстве случаев спайкинга нейрональной активности при ВЧС статистически значимое изменение достигало, как минимум, уровня 0,05

Активность проявлялась в виде тетанической потенциации (ТП) и тетанической депрессии (ТД) с последующей посттетанической потенциацией (ПТП) и посттетанической депрессией (ПТД) различной латенции, выраженности и длительности. Проводили программный математический анализ одиночной спайковой активности 5625 нейронов. Постстимульные проявления активности оценивали on-line регистрацией и программным математическим анализом, позволяющим селекцию спайков амплитудной дискриминацией с выводом «растеров» перистимульного спайкинга нейронов, построением гистограмм суммы и диаграмм усредненной частоты спайков (разработчик В.С. Каменецкий). Производили далее многоуровневую статистическую обработку в отдельности для пре- и постсти-

мультисекундных отрезков времени и периода ВЧС. Для избираемых сравниваемых групп спайкинга нейрональной активности, а также произвольно избранных испытаний в отдельном нейроне, строили суммированные и усредненные перистимульные (PETH Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average) с вычислением средней частоты спайков. Анализ полученных данных производили по специально разработанному алгоритму, обеспечивающему достоверность перистимульных изменений межспайковых интервалов. Однородность двух независимых выборок контролировалась t-критерием Стьюдента. С целью повышения статистической достоверности перистимульных изменений межспайковых интервалов использовали также двухвыборочный критерий Манна-Уитни Вилкоксона (Wilcoxon-Mann-Whitney test), в качестве непараметрического, оценивающего однородность независимых двух выборок. Так как число регистрируемых спайков было достаточно велико (до нескольких сотен спайков за 20 сек. интервал после действия стимула), использовалась разновидность указанного теста, z-тест, определяющий его асимптотическую нормальность. Учет критических значений в сравнении с таковыми нормального распределения при уровнях значимости 0,05; 0,01 и 0,001 (для различных испытаний) показывает, что в большинстве случаев спайкинга нейрональной активности при ВЧС статистически значимое изменение достигало, как минимум, уровня 0,05.

## Результаты и обсуждение

Производили экстраклеточную регистрацию спайковой активности одиночных нейронов RMg в норме (122 нейрона,  $n=3$ ), на модели БП (149 нейронов,  $n=4$ ) и с протекцией меланином (82 нейрона,  $n=3$ ). Посредством анализа на основе усредненного количества спайков (PETH), с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average), были обнаружены следующие изменения нейрональной активности.

В нейронах RMg в ответ на ВЧС PAG тетаническая депрессия в обеих последовательностях в норме определялась порядка 1,66- и 2,0-кратного занижения престимульной активности соответственно (рис. 2 А, группы А, Б). ТП, сопровождаемая ПТП и ПТД, выявлялась в пределах 1,1- и 1,14-кратного превышения престимульной активности (рис. 2 Б, группы А, Б).

В нейронах RMg при ВЧС PAG ТД на модели БП определялась в пределах 1,8- и 2,0-кратного занижения престимульной активности в обеих последовательностях соответственно (рис. 2 В, группы А, Б), а ТП исчислялась порядка 3,33- и 2,66-кратного превышения престимульной активности в обеих последовательностях (рис. 2 Г, группы А, Б). Что же касается депрессорных постстимульных проявлений активности нейронов

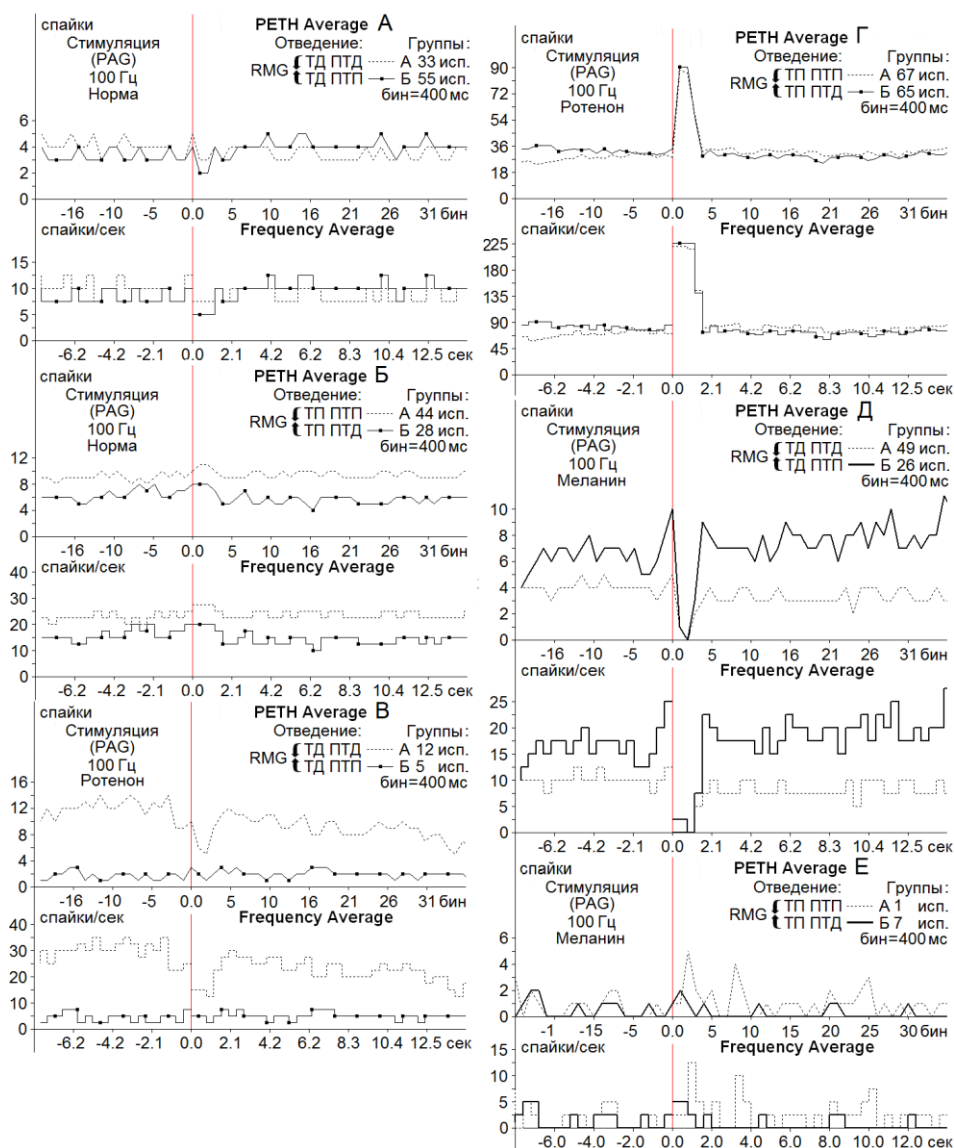


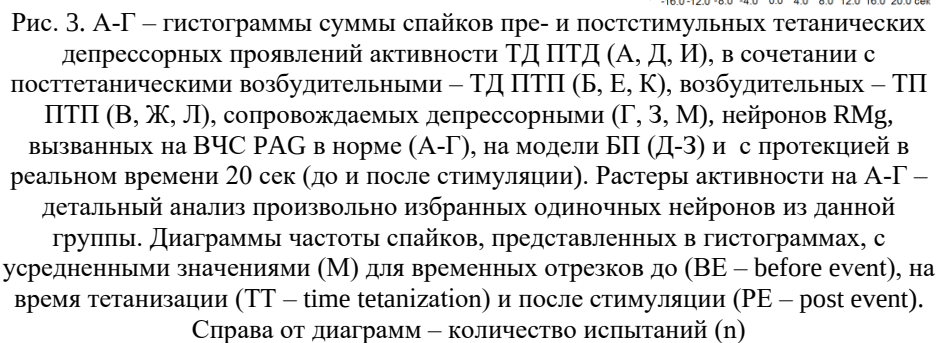
Рис. 2. Усредненные перистимульные (PETH Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average) депрессорных, депрессорно-возбудительных (А, В, Д, группы А, Б) и возбудительных, возбuditельно-депрессорных постстимульных проявлений активности нейронов PAG (Б, Г, Е, группы А, Б) при ВЧС (100 Гц, 1 сек) PAG в норме. (А, Б), на модели БП (В, Г) и с протекцией меланином (Д, Е). Для групп указано количество испытаний (исп.)

RMg, то при наличии почти одинаковых значений, в сравнении с нормой, количество нейронов на ротеноновой модели многократно уменьшилось. Очевидна эксайтотоксичность, содействующая повышению постстимульной активности в обеих последовательностях. Таким образом, выявлено

нейродегенеративное поражение RMg. Наконец, в нейронах RMg при ВЧС РАГ, в условиях воздействия меланина, ТД в обеих депрессорных последовательностях достигала, соответственно, 5,0- и 10,0-кратного занижения престаимпульной активности (рис. 2 Д, группы А, Б), а ТП в соответствующих возбуждательных – исчислялась порядка 5,0- и 2,0-кратного превышения престаимпульной активности (рис. 2 Е, группы А, Б). Иными словами, в нейронах RMg имел место резкий сдвиг в постстимульных возбуждательных проявлениях активности (1,10 и 1,14 против 3,33 и 2,66), а после воздействия меланина депрессорные реакции резко повысились в сравнении с БП (5,0 и 10,0 против 1,8 и 2,0). К тому же, количество эффектов, вовлеченных в депрессорные реакции в условиях протекции также значительно повысилось, достигнув 49 и 26, для нейтрализации таковых возбуждательных – 67 и 65, с естественным уменьшением последних до 1 и 7. Очевиден протекторный эффект меланина с успешным противодействием эксайтотоксичности.

При оценке относительной степени выраженности вышеотмеченных депрессорных и возбуждательных эффектов, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растеров пре- и постстимульных депрессорных и депрессорно-возбуждательных разнонаправленных проявлений спайковой активности нейронов в норме, на модели БП и в условиях протекции, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС, получены значения, представленные в виде дисковых диаграмм для наглядного представления степени выраженности, в том числе и в частотном отображении (в %) на рис. 4 (на основе рис. 2, 3), которые привели к следующему выводу. Значения ТД в депрессорной и депрессорно-возбуждательной последовательности и уровни ТП в возбуждательной и возбуждательно-депрессорной последовательности нейронов RMg на ВЧС РАГ в норме достигали 1,51- и 1,40-кратного занижения, 1,30- и 1,29-кратного завышения (рис. 3 А-Г; 4 А-Г) в сравнении с престаимпульным уровнем активности соответственно.

Как видно, указанные значения отличались незначительно, что свидетельствует о фактическом балансе депрессорных и возбуждательных постстимульных проявлений активности исследуемых нейронов. Значения ТД в обеих депрессорных последовательностях и уровни ТП в таковых возбуждательных нейронах RMg на ВЧС РАГ, в сравнении с престаимпульным уровнем активности на модели БП, отличались достаточно (2,00-против 3,12- и 1,31- против 2,54-кратного) (рис. 3 Д-З; 4 А-Г), что свидетельствует о превалировании возбуждательных постстимульных проявлений активности над депрессорными (порядка 1,56- и 2,0-кратного), что является результатом выраженной эксайтотоксичности. Наконец, в нейронах RMg на ВЧС РАГ значения ТД в депрессорной и депрессорно-возбуждательной последовательности и уровни ТП в возбуждательной и



возбудительно-депрессорной последовательности, в сравнении с престижным уровнем активности на модели БП в условиях протекции меланином, исчислялись в пределах 4,50- и 9,91- кратного занижения и 3,94- и 2,0-кратного превышения престоимительной активности (рис. 3 И-М; 4 А-Г). Иными словами, в условиях протекции, в депрессорной последовательности имело место увеличение ТД (4,50 и 9,91 против 2,0 и 1,31 на

модели БП, т.е. 2,25- и 7,56-кратно и против 1,51 и 1,40 в норме, т.е. 3,10- и 7,08-кратно), уменьшение и увеличение ТП в возбудительной и в возбудительно-депрессорной последовательности (3,94 и 2,00 на модели БП с протекцией против 3,12- и 2,54-кратного на модели БП без протекции, т.е. 1,26- и 1,27-кратно) и с тенденцией приближения к норме (3,94 и 2,00 против 1,30- и 1,28-кратного). В последнем случае необходимо учесть значительное уменьшение количества нейронов, отвечающих возбудительными постстимульными эффектами (от 44 и 28 до 1 и 7).

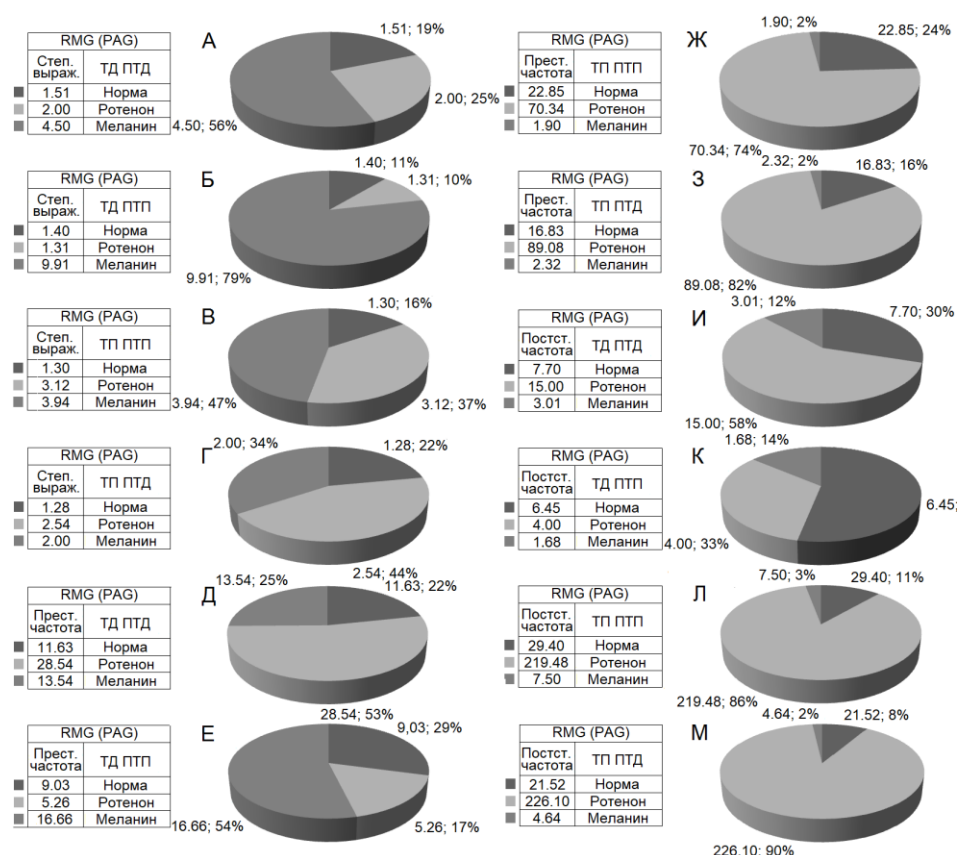


Рис. 4. А-М – процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте, А-Г), депрессорных (ТД ПТД), депрессорно-возбудительных (ТД ПТП), возбудительных (ТП ПТП) и возбудительно-депрессорных (ТП ПТД) постстимульных эффектов в одиночных нейронах RMg при ВЧС PAG, а также частоты престоимulatory (Д-З) и постстимульной (И-М) активности, предшествующих и сопровождаемых указанными проявлениями постстимульной активации, в норме, на ротеиновой модели БП и в условиях протекции меланином.

Обозначения: степ. выраж. – степень выраженности, прест. – престоимulatory, постст. – постстимульная



Интересная картина была выявлена при анализе пре- и постстимульной частоты активности нейронов RMg на ВЧС РАГ в указанных экспериментальных условиях. Престимульная частота активности, предшествующая депрессорным эффектам в норме и на модели БП достигала кратных значений 11,63; 9,03 и 28,54; 5,26 соответственно, а предшествуемая возбудительными последовательностями в норме и патологии 22,85; 16,83 и 70,34; 89,08 соответственно (рис. 3 А-З; 4 Д-З). Престимульная частота активности в нейронах RMg, предшествуемая депрессорными и возбудительными последовательностями в условиях протекции исчислялась в пределах 13,54; 16,66; 1,90 и 2,32 соответственно, по сравнению с 11,63; 9,03; 22,85; 16,83 в норме и 28,54; 5,26; 70,34; 89,08 в патологии без протекции (рис. 3 А-М; 4 Д-З). Иными словами, в патологии с протекцией престимульная частота активности, предшествуемая депрессорными постстимульными эффектами, понизилась и повысилась (2,11- и 3,16-кратно соответственно), приблизившись к норме в депрессорной последовательности 13,54 против 11,63 и 16,66 против 5,26). Престимульная частота, предшествуемая возбудительными эффектами, в условиях протекции, претерпела значительное снижение в обоих случаях (37,02- и 38,40-кратно соответственно), что явно свидетельствует в пользу протекции, более чем успешно справляемой с эксайтотоксичностью.

Что же касается постстимульной частоты активности нейронов RMg, то в норме, будучи сопровождаемой депрессорными и возбудительными постстимульными эффектами, она достигала 7,70; 6,45; 29,40 и 21,52, а на модели БП 15,0; 4,0; 219,48 и 226,10 (рис. 3 А-З; 4 И-М). Иными словами, постстимульная частота активности на модели БП, сопровождаемая депрессорными реакциями, превысила норму 2,05-кратно, и снизилась 1,61-кратно, и намного превысилась порядка 7,46- и 10,50-кратно, сопровождаемая возбудительными эффектами. Таким образом, имело место мощное повышение частоты постстимульной активности, свидетельствующая опять, как и в случае престимульной частоты, о громадной эксайтотоксичности. Наконец, в условиях протекции произошло фактическое приближение депрессорной постстимульной активности к норме (3,01 против 7,70; 1,68 против 6,45) и резкое снижение постстимульной частоты на модели БП, сопровождаемой возбудительными эффектами (7,50 против 219,48 и 4,64 против 226,10, т.е. 29,26- и 48,73-кратно), с приближением к норме 29,40 и 21,52, что свидетельствует об успешном протекторном эффекте протекции (рис. 3 И-М; 4 И-М).

Таким образом, на модели БП выявлена мощная эксайтотоксичность, вследствие сверхактивации NMDA и AMPA глутаматных рецепторов [9], сопровождаемая рядом отрицательных последствий в виде нарушения кальциевой буферизации, генерации свободных радикалов, активации митохондриальной проницаемости [15], что указывает на глубокое нейродегенеративное поражение важной антиноцицептивной структуры

RMg при БП, содействующее возникновению стойкой хронической боли. Очевидна необходимость углубления депрессорных и снижения чрезмерных возбуждательных эффектов [1].

*Поступила 26.03.21*

# **Ուղեղի հարջրածորանային գորշ նյութի ակտիվացման ժամանակ ակտիվության հետխթանային սինապթիկ դրսևորումները ուղեղի կարի կորիզի հակացավային մեծ կորիզում՝ Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում՝ մելանինով պաշտպանության պայմաններում**

**Լ.Ժ. Թադևոսյան, Մ.Վ. Պողոսյան, Հ.Յու. Ստեփանյան,  
Մ.Ա. Դանիելյան, Ա.Լ. Մինասյան, Ջ.Ս. Մարգարյան**

Պարկինսոնի հիվանդության (ՊՀ) մոդելում՝ մելանինի ազդեցության պայմաններում, հարջրածորանային գորշ նյութի (ՀԳՆ) բարձր հաճախականությամբ խթանման (ԲՀԽ) ժամանակ Raphe magnus կորիզի (RMg) նեյրոններում կտրուկ աճել են դեպրեսոր հակաազդումները՝ հաշվի առնելով հետխթանային տետանիկ ազդեցությունների համեմատական ցուցանիշների չափումների հաճախականությունը՝ համեմատած առանց մելանինով պաշտպանության նեյրոնների ակտիվության հետ: Բացի այդ, պաշտպանության պայմաններում զգալիորեն աճել էր դեպրեսոր հակաազդումներում ներգրավված ազդեցությունների քանակը՝ հասնելով 49-ի և 26-ի, չեզոքացնի այդ գրգռման պատասխանները չեզոքացնող ազդեցությունների համար՝ 67 և 65, վերջիններիս բնական նվազմամբ մինչև 1 և 7:

Այնուհետև պաշտպանության պայմաններում տեղի են ունեցել տետանիկ պոտենցման անկում և ավելացում՝ գրգռող և գրգռող-դեպրեսոր հաջորդականությամբ՝ նորմային մոտենալու միտումով: Այսպիսով, ակնհայտ է մելանինի պաշտպանիչ ազդեցությունը, որը հաջողությամբ չեզոքացնում է էքսայտոտոքսիկությունը: Այս տվյալները հաստատվել են նաև RMg նեյրոնների ակտիվության նախա- և հետխթանային հաճախականության գնահատման մակարդակում: Մելանինով պաշտպանությամբ ՊՀ-ի մոդելում ակտիվության նախախթանային հաճախականությունը, որին նախորդում էին դեպրեսոր հետխթանային էֆեկտները, նվազել և աճել է՝ մոտենալով նորմային:

Պաշտպանության պայմաններում նախախթանային հաճախականությունը, որին նախորդում են հետխթանային գրգռող հակաազդումները, զգալիորեն նվազել է, ինչն ակնհայտորեն վկայում է պաշտպա-

նության օգտին, որի շնորհիվ մեծ հաջողությամբ հաղթահարվում է էքսայտոտոքսիկությունը:

Ինչ վերաբերում է պաշտպանության պայմաններում ակտիվության հետխթանային հաճախականությանը, դեպրեսոր հետխթանային ակտիվությունը փաստացի մոտենում է նորմային, և ՊՀ մոդելում դիտվում է հետխթանային հաճախականության կտրուկ նվազում, որն ուղեկցվում է գրգռող ազդեցությամբ՝ մոտենալով նորմային:

Այլ կերպ ասած, վերջինս նույնպես ապացուցում է մելանինի արդյունավետ պաշտպանական ազդեցությունը, որը դիմակայում է հետխթանային ակտիվության հաճախականության հզոր աճին, որը, ինչպես և նախախթանային հաճախականության դեպքում, վկայում է հսկայական էքսայտոտոքսիկության մասին, որն անխուսափելիորեն ուղեկցում է նեյրոդեգեներացիային:

### **Synaptic Poststimulus Activity Manifestations in Antinociceptive Nucleus Raphe Magnus under Activation by Periaqueductal Gray Matter on the Model of Parkinson 's Disease in Condition of Melanin Protection**

**L.J. Tadevosyan, M.V. Poghosyan, H.Y. Stepanyan, M.A. Danielyan, A.L. Minasyan, J.S. Sarkissian**

Dramatically increased depressor reactions are shown in neurons of RMg at PAG HFS in the model of Parkinson disease (PD) in condition of melanin protection, taking into account multiple measurements of indicators of the comparative poststimulus tetanic effects, compared with the same without protection. Besides, the quantity of effects, that were involved in depressor reaction, were also significantly increased and reached 49 and 26 under protection; 67 and 65 - within neutralization of such excitatory, with natural decrease of latter to 1 and 7.

Further, in cases with protection, the decrease and increase of tetanic potentiation in excitatory and excitatory – depressor sequence has been revealed that was trending to the norm. Thus, the protector effect of melanin with successful neutralization of excitotoxicity is obvious. The data has been confirmed also at the valuation level of pre- and poststimulus frequency of the Raphe magnus nucleus (RMg) neurons' activity. On the model of PD with protection by melanin, the prestimulus frequency of activity, preceded by depressor poststimulus effects, has decreased and increased, approaching to norm. In cases with protection, the prestimulus frequency, preceded by poststimulus excitatory reaction, has undergone a significant decline, that clearly testifies on behalf of protection that is more than successfully coping

with excitotoxicity. As for poststimulus frequency of activity, in cases with protection, there was an actual approach to norm, and sharp decline of poststimulus frequency on the model of PD, followed by excitatory effect, with approach to norm.

In other words, the latter also claim a successful protector effect of melanin, coping with the powerful increase in the frequency of the poststimulus activity, that, as in the case of prestimulus frequency, testifies on inormous excitotoxicity, inevitably accompanying the neurodegeneration.

## Литература

1. *Саркисян Дж.С., Погосян М.В., Даниелян М.А. и др.* Назначение депрессорных синаптических процессов в условиях специфической нейродегенеративной патологии и протекции. LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2018.
2. *Beiske A.G., Loge J.H., Rønningen A., Svensson E.* Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain*, 2009, 141: 173-177.
3. *Broen M.P.G., Braaksma M.M., Patijn J., Weber W.E.* Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic J. review using the modified QUADAS tool *Movement Disorders*, 2012, 27 (4): 480-484.
4. *de Tommaso M., Arendt-Nielsen L., Defrin R. et al.* Pain in Neurodegenerative Disease: Current Knowledge and Future Perspectives *Behavioural Neurology*, 2016, 2016 (1): 1-14.
5. *Gebhart G.F.* Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev*, 2004, 27: 729-737.
6. *Hornung J.-P.* in *The Human Nervous System (Third Edition)*, 2012.
7. *Kilkenny C., Browne W., Cuthill I.C., Emerson M., Altman D.G.* Animal research: Reporting *in vivo* experiments: The ARRIVE guidelines 06 July 2010.
8. *Kuraishi Y., Fukui K., Shiomi H. et al.* Microinjection of opioids into the nucleus reticularis gigantocellularis of the rat: analgesia and increase in the normetanephrine level in the spinal cord, *Biochem Pharmacol*, 1978, 27: 2756-2758.
9. *Matthew R.H., Heather L.S., Peter R.D.* Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease, *NCI*, 2004, 45 (5): 583-595.
10. *Millan M.J.* Descending control of pain, *Prog Neurobiol.*, 2002, 66: 355-474.
11. *Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, Academic Press, 5th ed. 2005, 367 p.
12. *Ramiro-González M., Fernández-de-las-Peñas C.* Pain in Parkinson disease: A review of the literature. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2013, 19 (Issue 3): 285-294.
13. *Scherder E., Wolters E., Polman C. et al.* Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2005, 29: 1047-1105.
14. *Tolosa E., Compta Y., Gaig C.* The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Relat Disord.*, 2007, 13: S2-S7.
15. *Xiao-xia Dong, Yan Wang, Zheng-hong Qin* Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases, *Acta Pharmacologica Sinica*, 2009, 30: 379-387.