

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 612.8, 616.858

Изучение синаптической активности чёрной субстанции на модели болезни Паркинсона в условиях протекторного воздействия бактериального меланина

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

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

Ключевые слова: компактная часть черной субстанции, болезнь Паркинсона, бактериальный меланин, нейропротекция

Болезнь Паркинсона (БП) – наиболее распространенная форма паркинсонизма, группа неврологических расстройств, сопровождающихся проблемами с движением, такими как ригидность, медлительность и тремор. Более 6 миллионов человек во всем мире страдают БП. Это гетерогенное заболевание с быстро и медленно прогрессирующими формами [8]. Поражения нервных клеток преимущественно проявляются в образованиях, входящих в экстрапирамидную и вегетативную нервную систему [15]. Исследования показали, что основной причиной БП является прогрессирующее разрушение и гибель нейронов, вырабатывающих нейромедиатор дофамин, которые расположены в компактной части черной субстанции (*substantia nigra pars compacta*, SNc), а также их нервных окончаний, расположенных в полосатом теле [10]. Черная субстанция (SN) среднего мозга является одним из центров, ответственных за регуляцию моторики, играет существенную роль в моторном обучении и связанным с ним поведением [22]. Недавно была проведена оценка корковых связей SN *in vivo* у человека. Установлено, что нигростриатная дофаминергическая система контролирует активность ГАМК и глутаматергических синапсов неостриатума, которые, в свою очередь, активируют таламокортикальные сети и регулируют моторное поведение животных и человека [2]. Обнаружено, что SN связана с префронтальной корой, пре- и постцентральной извилинами и верхней париетальной долей. Эти результаты могут быть важными для понимания патофизиологии отдельных неврологических болезней, в которые вовлекается SN (таких как БП, шизофрения и др.).

Корковый контроль среднего мозга – один из важных механизмов, который прямо или косвенно через глутаматергический вход может управлять или модулировать дофаминергические клетки [11].

Дофаминергические нейроны SNc пигментированы благодаря аккумуляции оксидативного метаболизма нейротрансммиттера дофамина – предшественника нейромеланина. Нейромеланин в SNc чувствителен в отношении широкого спектра токсических агентов, выступая в роли системы, потенциально способной обеспечивать нейрональное повреждение [25]. Установлено, что воспалительные факторы и оксидативный стресс могут привести к гибели дофаминергических нейронов SNc [9]. Комбинированная терапия, направленная на замедление гибели дофаминергических нейронов и исключение прогрессии недофаминергических симптомов БП, может быть эффективной [16]. 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).

Полученный биотехнологическим путем водорастворимый БМ может быть потенциальным биологическим медицинским продуктом для лечения нейродегенеративных заболеваний (в том числе БП). БМ обладает высокой биологической активностью и биостимулирующим эффектом, не вызывает микроглиоза и не имеет побочных токсических эффектов [1, 13]. На примере латерального гипоталамуса крыс показано, что меланинконтцентрирующий гормон подавляет синаптическую активность глутаматных и ГАМКергических нейронов [12]. Была доказана способность меланина стимулировать процессы регенерации в нервной ткани и показано, что БМ способствует спраутингу нервных волокон, восстанавливает проводимость в моторном тракте после его повреждения [5]. Возможно, что БМ способствует быстрой активации процесса деления стволовых клеток, так как он проявляет те качества, которые необходимы для структурного и функционального восстановления центральной нервной системы после травмы [6]. Установлено, что БМ обладает рядом протекторных и противовоспалительных свойств [14, 20], поэтому высока вероятность протекторного и репаративного влияния БМ на ранних стадиях БП.

Исходя из вышесказанного, целью настоящей работы было изучение синаптической активности SNc крыс на ротеноновой модели БП и в условиях протекторного воздействия БМ.

Материал и методы

В качестве экспериментальной модели БП была применена ротеноновая модель, которая признана надежной для изучения механизмов повреждения нейронов, в особенности до 4 недель выживания [18]. Были

проведены электрофизиологические исследования. Все работы с животными осуществлялись в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU). Эксперименты проводили на 18 белых крысах-самцах (220-250 г) в трех сериях: 1– интактные ($n=6$), 2– на модели БП, индуцированной унилатеральным введением ротенона и выдержанных 4 недели ($n=6$) и 3– унилатерально инъецированные ротеноном, аналогично серии 2, в сочетании с в/б инъекцией бактериального меланина (170 мг/кг, оптимально переносимая доза для крыс) через день в течение 4 недель ($n=6$). Введение ротенона осуществляли под наркозом (пентобарбитал, 40 мг/кг, в/б, 12 мкг в 0,5 мл димексида со скоростью 1 мл/мин) в “medial forebrain bundle” по координатам ($AP+0,2$, $L\pm 1,8$, $DV+8$ мм) стереотаксического атласа [19]. Животных содержали в одинаковых условиях в течение всего послеоперационного времени (4 нед.) до острого эксперимента. После истечения указанного срока на животных, наркотизированных уретаном (urethane, 1,5 г/кг, в/б), в стереотаксическом аппарате производили трепанацию черепа от брегмы до лямбды и вскрывали твердую мозговую оболочку. Животные обездвигивались 1% дитилином (Dithylin – *Suxamethonium iodide*, 25 мг/кг, в/б) и переводились на искусственное дыхание. После краниотомии раздражающий вольфрамовый электрод вживляли в ипсилатеральную первичную моторную кору (M1) по стереотаксическим координатам ($AP+2,1$, $L\pm 2,6$, $DV+1,6$ мм), а стеклянные микроэлектроды с диаметром кончика 1-2 мкм, заполненные 2М NaCl, вводили в SNc ($AP-5,0$, $L\pm 2,0$, $DV+8,1$ мм) для экстраклеточной регистрации спайковой активности одиночных нейронов. Осуществляли высокочастотную стимуляцию M1 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 1 сек (рис.1). Была зарегистрирована активность 265 нейронов.

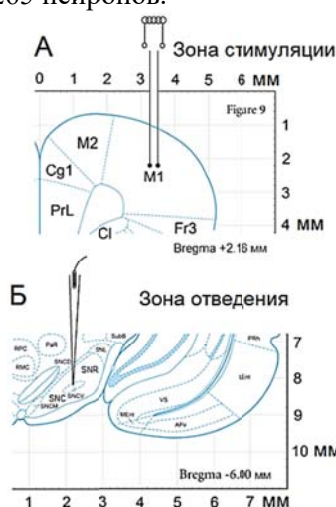


Рис.1. Схема эксперимента по раздражению M1 и отведению из SNc. Стереотаксическое изображение пункта регистрации нейронной активности: зоны стимуляции (А), зоны отведения (Б) и характерного потенциала действия (В)

Активность проявлялась в виде тетанической потенциации (ТП) и депрессии (ТД) с посттетанической потенциацией (ПТП) и посттетанической депрессией (ПТД). Регистрацию производили с помощью программы, позволяющей селекцию спайков амплитудной дискриминацией, с выводом «растеров» перистимульного спайкинга, построением гистограмм усредненной частоты спайков. Анализ данных проводили по разработанному алгоритму, обеспечивающему достоверность перистимульных изменений межспайковых интервалов. Однородность двух независимых выборок контролировалась t-критерием Стьюдента [4]. В большинстве случаев спайкинга статистически значимое изменение достигало, как минимум, уровня 0,05.

Результаты и обсуждение

Проведен сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов SNc (107 нейронов) на высокочастотную стимуляцию (ВЧС) М1 в норме, на модели БП (105 нейронов) и в условиях протекции БМ (50 нейронов). Были обнаружены следующие изменения депрессорных и возбудительных тетанических и посттетанических реакций в обеих постстимульных последовательностях (ТД ПТД, ТД ПТП и ТП ПТП, ТП ПТД). При оценке степени выраженности проявлений спайковой активности нейронов SNc получены значения (рис. 2, 3, 4), представленные в виде дисковых диаграмм для оценки степени выраженности в процентах (рис. 5).

В норме в депрессорной последовательности ТД достигала 1,55-кратного занижения престимульной активности, в депрессорно-возбудительной – 1,50-кратного занижения (рис. 2 А, Б, 5 А, Б), в возбудительной последовательности ТП превышала престимульную активность 2,00-кратно, а в возбудительно-депрессорной – 1,58-кратно (рис. 2 В, Г, 5 В, Г). На модели БП постстимульные проявления депрессорной активности в нейронах SNc полностью отсутствовали (рис. 5 А, Б). В возбудительной постстимульной активности ТП в двух последовательностях достигала 3,32- и 3,05-кратного превышения престимульной активности (рис. 3 А, Б, 5 В, Г). Очевидно, что в условиях патологии в нейронах SNc выявляется эксайтотоксичность, свидетельствующая об их нейродегенеративном поражении.

В нейронах SNc в условиях использования БМ ТД в депрессорных постстимульных последовательностях достигала 2,43- и 6,40-кратного занижения престимульной активности, а ТП в возбудительных последовательностях исчислялась порядка 1,20- и 1,46-кратного превышения (рис. 4 А-Г, 5 А-Г). Иными словами, с использованием БМ имело место восстановление депрессорных постстимульных эффектов в нейронах SNc, даже выше нормы (1,56- и 4,26-кратно), и резкое снижение таковых возбудительных (2,76- и 2,11-кратно), то есть отмечается протекторное

влияние БМ. На модели БП в нейронах SNc при ВЧС М1 уровни частоты престимульной активности, предшествующие двум возбудительным постстимульным проявлениям активности, достигали значений 25,4 и 23,7, в то время как в норме они были в пределах 11,10 и 15,77. То есть на модели БП значения ТП ПТП и ТП ПТД превышали таковые в норме 2,30- и 1,50-кратно соответственно (рис. 2, 3, 5 Ж, З).

Что касается постстимульной частоты активности нейронов SNc, сопровождающей постстимульные возбудительные эффекты, то они исчислялись порядка 84,3 и 72,27 на модели БП (рис. 3 А, Б) против 22,20 и 25,00 в норме (рис. 2 В, Г), т.е. она достигла в патологии значительных уровней, превышающих норму 3,25- и 3,37-кратно (рис. 5 Л, М).

Таким образом, анализ пре- и постстимульной частоты активности нейронов SNc на модели БП, в сравнении с нормой, показал наличие эксайтотоксичности, которая неизбежно сопровождается значительными нейродегенеративными повреждениями.

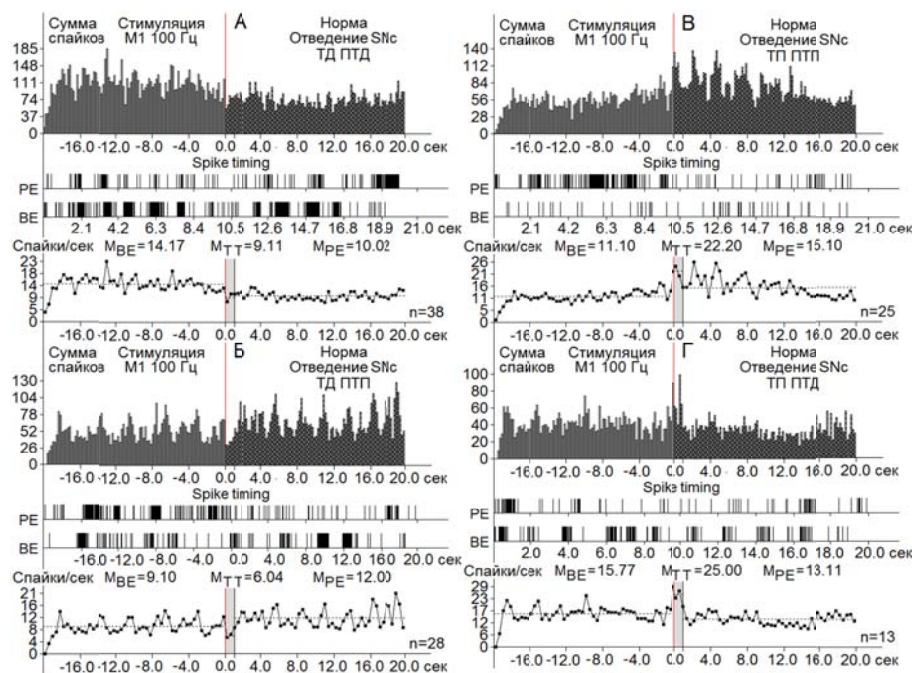


Рис. 2. А-Е – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А), в сочетании с возбудительными – ТД ПТП (Б), возбудительных – ТП ПТП (В) и возбудительно-депрессорных – ТП ПТД (Г) проявлений активности нейронов SNc, вызванных ВЧС М1 в норме, в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции). Здесь и на остальных рисунках: диаграммы частоты спайков, представленных в гистограммах, с усредненными значениями (М) для временных отрезков до стимуляции (BE – before event), на время тетанизации (ТТ – time tetanization) и после стимуляции (PE – post event).

Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

На модели БП, в условиях использования БМ, престоимпульная частота активности нейронов SNc сопровождалась депрессорными реакциями в результате их восстановления, хотя и без достижения нормы, порядка 5,87 и 1,34 против 14,17 и 9,10 в норме (рис. 2, 3, 5 Д, Е). Что же касается престоимпульной частоты, предшествуемой возбуждательными реакциями, она достигла значительного снижения, по сравнению с таковой на модели БП, порядка 1,05 и 8,0 против 25,4 и 23,7, т.е. 24,2- и 3,06-кратно, но оказалась ниже нормы (в пределах 11,10 и 15,77) (рис. 2-4, 5 Ж, З).

Постстимульная частота активности нейронов SNc, в условиях воздействия БМ, сопровождаемая депрессорными реакциями, как и в случае престоимпульной частоты, не достигала нормы, однако имелась четкая тенденция восстановления (2,41 и 0,21 против 9,11 и 6,04) (рис. 2-4, 5 И, К).

Однако постстимульная частота активности нейронов SNc, сопровождаемая возбуждательными постстимульными эффектами, выявила снижение частоты в еще большей степени, чем в случае престоимпульной частоты, достигающее 1,25 и 11,67 против 84,3 и 72,27 (67,5- и 6,2-кратно), хотя и без достижения нормы (22,2 и 25,0) (рис. 2-4, 5 Л, М). Иными словами, более чем очевиден успешный протекторный эффект БМ, проявляющийся в противодействии эксайтотоксичности.

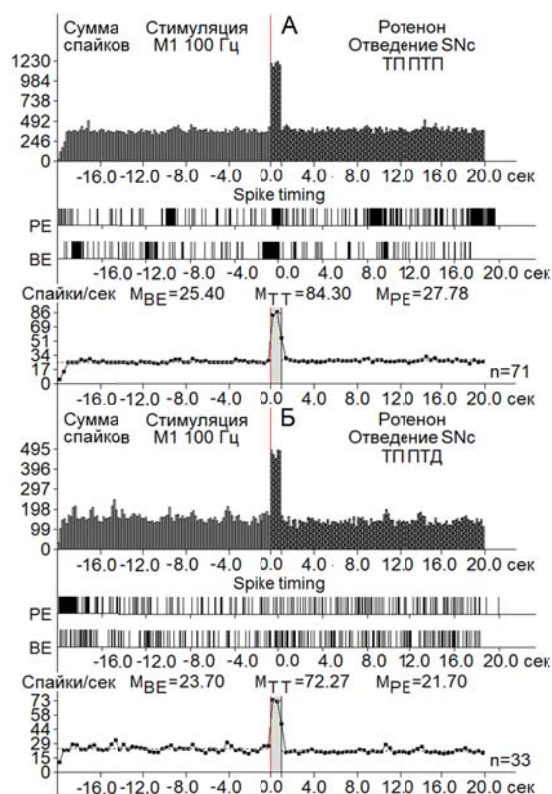


Рис. 3. А, Б – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных возбуждательных проявлений активности ТП ПТП (А), в сочетании с депрессорными – ТП ПТД (Б) проявлениями активности нейронов SNc, вызванных ВЧС М1 на модели БП, в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции). Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

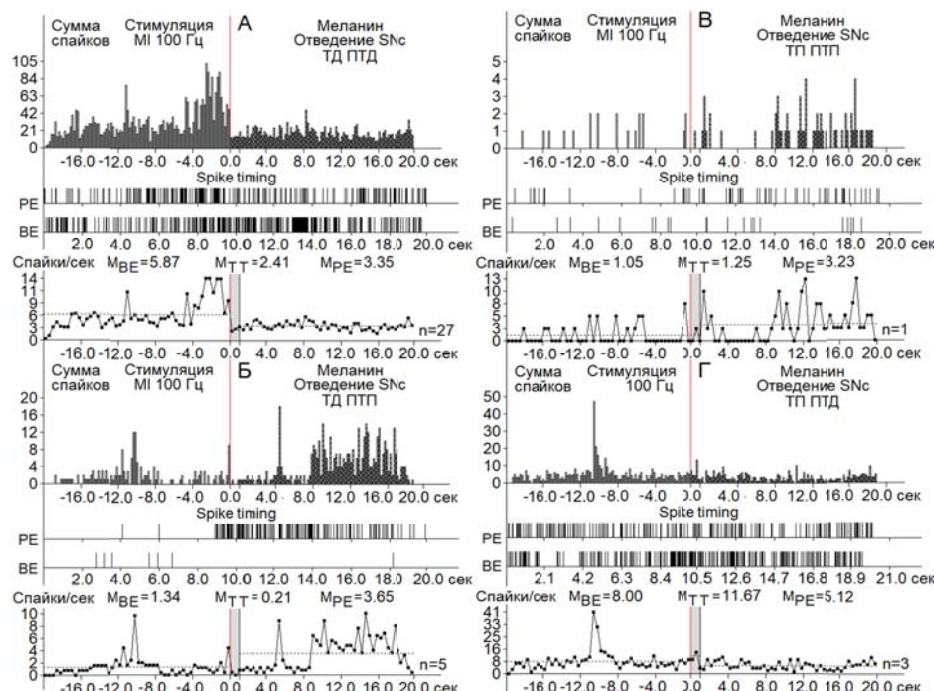


Рис. 4. А-Г – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А), в сочетании с возбудительными – ТД ПТП (Б), возбудительных – ТП ПТП (В), в сочетании с депрессорными ТП ПТД (Г) проявлениями активности нейронов SNc, вызванных ВЧС М1 на модели БП в условиях использования БМ (меланин), в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции). Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

Таким образом, сравнительный анализ пре- и постстимульной частоты активности нейронов SNc при ВЧС М1 на модели БП, в сравнении с нормой, привел к заключению об эксайтотоксичности, сопровождаемой неизбежным и значительным нейродегенеративным повреждением, которое исключалось успешным протекторным воздействием БМ.

Согласно литературным данным, ротенон – митохондриальный яд, генерирующий реактивные формы кислорода, тем самым содействующий оксидативному стрессу и облегчающий потенциацию NMDA токов в дофаминовых нейронах SN, вызывает селективную дегенерацию нигростриатного дофаминергического пути, чем и обусловлена эксайтотоксичность [23]. Таким образом, митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс являются патофизиологическими механизмами, вовлекаемыми в ротеноновой модели БП [21]. Это лишний раз говорит в пользу актуальности избрания нами ротеноновой модели в качестве экспериментальной модели БП.

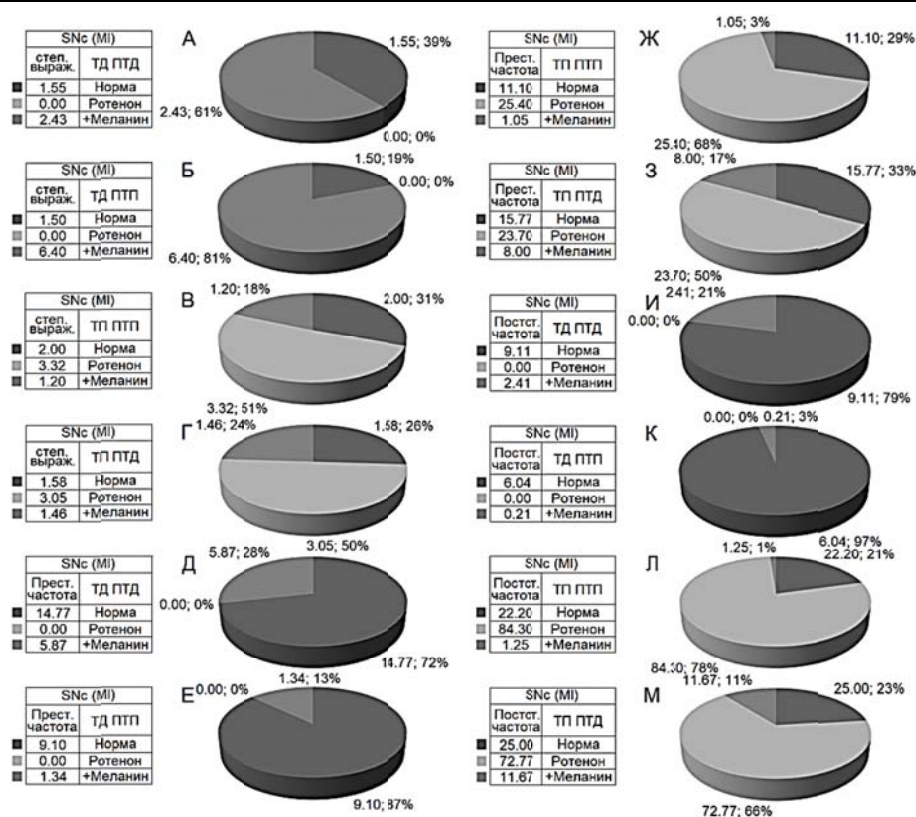


Рис. 5. А-М – процентное соотношение кратности степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных (А), депрессорно-возбудительных (Б), возбудительных (В) и возбудительно-депрессорных (Г) постстимульных эффектов, а также частоты пре- (Д-З) и постстимульной (И-М) активности, предшествующей и сопровождаемой депрессорными (Д, Е, И, К) и возбудительными (Ж, З, Л, М) постстимульными эффектами в одиночных нейронах SNc на ВЧС M1 в норме, на модели БП и с протекцией БМ (меланин). Обозначения: степ. выраж. – степень выраженности, престим. – престоимительный, постстим. – постстимульный

В настоящем изучении предпринято дальнейшее исследование в норме, на модели БП и в условиях протекции степени выраженности кортиконигральных связей на примере соотношения возбудительных и тормозных процессов в нейронах SNc при активации первичной моторной коры мозга, что может содействовать новому пониманию механизмов контроля моторики и когнитивных функций мозга в условиях изменения его пластичности при нейродегенеративных болезнях.

Как известно, эксайтотоксичность при нейродегенеративном заболевании является результатом сверхактивации глутаматных NMDA и AMPA рецепторов, содействующей серьезному повреждению нейронов [17]. Возникает она в результате неизбежного развития целого ряда отрицательных явлений, включающих нарушение кальциевой буферизации, генерацию

свободных радикалов, активацию митохондриальной проницаемости и вторичной эксайтотоксичности [24]. С целью их предотвращения необходимо восстановление и углубление депрессорных эффектов протекторного назначения и снижение чрезмерных возбуждательных эффектов [7]. В настоящем исследовании мы наблюдали изменения соотношения возбуждательных и депрессорных эффектов в нейронах SNc на ротеноновой модели БП. В нейронах SNc на модели БП пре- и постстимульная частота активности значительно превысила норму. Это свидетельствует об эксайтотоксичности, содействующей апоптозу, сопровождаемой нейродегенеративным повреждением и гибелью нейронов. Выявлена большая ранимость депрессорных постстимульных эффектов нейронов SNc, в условиях патологии, с формированием выраженных возбуждательных, что свидетельствует о большом вовлечении SNc в БП. С использованием БМ в нейронах SNc имело место восстановление депрессорных постстимульных эффектов, даже выше нормы, и резкое снижение таковых возбуждательных. Восстановление депрессорных постстимульных проявлений активности позволяет считать очевидным протекторный эффект БМ, направленный против эксайтотоксичности. Результаты данного электрофизиологического исследования подтверждают ранее проведенное морфогистохимическое изучение влияния БМ на нейроны черной субстанции на модели БП. При регулярном введении БМ после ротеноновой инъекции в SNc наблюдаются положительные изменения структурных свойств нейронов по сравнению с моделью БП, повышение фосфатазной активности в цитоплазме нейронов, что говорит об активации обменных процессов, направленных на поддержание нарушаемого в результате ротеноновой интоксикации гомеостаза организма. Есть тенденции к сохранению морфологической картины нейронов SNc [3].

Полученные данные позволяют заключить, что БМ обладает нейропротекторными свойствами, препятствуя развитию нейродегенеративных повреждений, характерных БП. Дальнейшие исследования дадут возможность выявления механизмов воздействия терапевтических доз БМ и последующее представление ее клинической апробации для фундаментального научно-методического обоснования ее применения в клинической практике для профилактики и терапии БП.

Поступила 26.05.21

**Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում բակտերիալ մելանինի
նյարդապաշտպան ազդեցության պայմաններում սև նյութի
սինապտիկ ակտիվության ուսումնասիրությունը**

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

Պարկինսոնի հիվանդությունը (ՊՀ) շարժողական և ոչ շարժողական ախտանիշներով դրսևորվող կենտրոնական նյարդային համակարգի քրոնիկ, դեգեներատիվ հիվանդություն է: Շարժողական ախտանիշների մեծամասնությունը պայմանավորված է սև նյութի կոմպակտ մասի նյարդամելանին պարունակող, դոֆամիներգիկ նյարդաբջիջների ախտահարմամբ: Վերջին տասնամյակներում նյարդադեգեներատիվ հիվանդությունների բուժման մեջ հաջողությամբ կիրառվում են տարբեր տեսակի նյարդապաշտպաններ, որոնց օգտագործումն արագացնում է կենտրոնական նյարդային համակարգի կառույցների խաթարված գործառույթների վերականգնումը: Այս հետազոտության մեջ այդ նպատակով օգտագործվեց բակտերիալ մելանինը, որի թերապևտիկ ազդեցությունն ուղղված է ուղեղի հյուսվածքի սնուցման բարելավմանը, բորբոքային պրոցեսի և գլիոզի արգելակմանը: ՊՀ մոդելում առաջնային շարժողական կեղևի խթանման պայմաններում, նորմալի և բակտերիալ մելանինի նյարդապաշտպան ազդեցության համեմատ, իրականացվել է սև նյութի կոմպակտ մասի նյարդաբջիջների ակտիվության նախախթանային և հետխթանային հաճախականության համեմատական վերլուծություն՝ հանգեցնելով ՊՀ-ի ժամանակ նյարդադեգեներատիվ ախտահարումն ուղեկցող անխուսափելի էքսայթոտոքսիկության, ինչն էլ հաջողությամբ բացառվում է բակտերիալ մելանինի ներգործության պայմաններում: Ակտիվության հետխթանային արգելակիչ դրսևորումների վերականգնումը հնարավորություն է տալիս ակնհայտ համարելու բակտերիալ մելանինի պաշտպանիչ ազդեցությունը՝ ուղղված էքսայթոտոքսիկության դրսևորման բացառմանը:

Study of the Synaptic Activity of the Substantia Nigra on the Model of Parkinson's Disease under the Protective Effect of Bacterial Melanin

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

Parkinson's disease (PD) is a chronic, degenerative disease of the central nervous system with motor and non-motor symptoms. Most motor symptoms are caused by damage to dopaminergic, neuromelanin-containing neurons in the substantia nigra pars compacta. In recent decades, various types of neuro-protectors have been successfully used in the treatment of neurodegenerative diseases, after the introduction of which the restoration of the lost functions of the structures of the central nervous system is accelerated. In the present study, for this purpose, we used bacterial melanin, the therapeutic effect of which is due to the improvement of the trophism of the brain tissue, inhibition of the inflammatory process and gliosis. A comparative analysis of the pre- and post-stimulus frequency of activity of neurons in the substantia nigra pars compacta during stimulation of the primary motor cortex on the PD model, in comparison with the norm and under conditions of bacterial melanin protection, led to the conclusion about the inevitable excitotoxicity accompanying neurodegenerative damage, which was successfully excluded by exposure to bacterial melanin. The restoration of post-stimulus depressive manifestations of activity makes it possible to consider the protective effect of bacterial melanin against excitotoxicity as obvious.

Литература

1. *Аветисян С.В., Паронян М.Г., Оганнесян С.С., Овсепян А.С.* Меланиногенные штаммы *Bacillus thuringiensis*: перспективы применения. Биотехнология, 2020, т. 120(1), с. 74-80.
2. *Базян А.С., Григорян Г.А., Иоффе М.Е.* Регуляция моторного поведения. Успехи физиол.наук, 2011, т. 42(3), с. 65-80.
3. *Даниелян М.А., Хачатрян Л.М., Карапетян К.В., Назарян О.А., Погосян М.В., Аветисян З.А., Саркисян Дж.С.* Влияние меланина на морфофункциональное состояние нейронов чёрной субстанции на модели болезни Паркинсона. Мед.наука Армении НАН РА, 2020, т. XL, 2, с. 28-37.
4. *Орлов А.И.* Математика случая: Вероятность и статистика – основные факты. Учебное пособие. М., 2004.
5. *Петросян Т.* Бактериальный меланин в животных моделях нейродегенерации. LAP LAMBERT Academic Publishing RU, 2012.
6. *Петросян Т.Р., Геворгян О.В.* Влияние бактериального меланина на посттравматическое восстановление проводимости в моторном тракте у крыс. Электронный журнал «ВГПУ», 2013, т. 5(15), с. 111-121.
7. *Саркисян Дж.С., Погосян М.В., Даниелян М.А., Степанян А.Ю., Варданян А.В.* Назначение депрессорных синаптических процессов в условиях специфической нейродегенеративной патологии и протекции. LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2018. 252с.

8. *Armstrong M.J., Okun M.S.* Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020, v. 323(6), p. 548–560.
9. *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.
10. *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.
11. *Frankle W.G., Laruelle M., Haber S.N.* Prefrontal cortical projections to the midbrain in primates: evidence for a sparse connection. *Neuropsychopharmacology*, 2006, v. 31, p. 1627–1636.
12. *Gao X.B., van den Pol A.N.* Melanin concentrating hormone depresses synaptic activity of glutamate and GABA neurons from rat lateral hypothalamus. *Journal of Physiology*, 2001, v. 533(1), p. 237–252.
13. *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.
14. *Hansson E., Rönnbäck L.* Glial neuronal signaling in the central nervous system. *The FASEB Journal*, 2011, v. 17(3), p. 341–348.
15. *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.
16. *Lang A. E.* The progression of Parkinson disease. *A hypothesis Neurology*, 2007, v. 68, p. 948–952.
17. *Matthew R.H., Heather L.S., Peter R.D.* Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochemistry Int.*, 2004, v. 45(5), p. 583–595.
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. *Paxinos G., Watson C.* The rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005, p.367.
20. *Petrosyan T.R., Gevorkyan O.V., Meliksetyan I.B., Hovsepyan A.S., Manvelyan L.R.* Neuroprotective action of bacterial melanin in rats after corticospinal tract lesions. *Journal Pathophysiology*, 2012, v. 19(2), p. 71–80.
21. *Tanner C.M., Kamel F., Ross G.W., Hoppin J.A., Goldman S.M., Korell M. et al.* Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ. Health Perspect.*, 2011, v. 119, № 6, p. 866–872.
22. *Tremblay P.-L., Bedard M.-A., Langlois D. et al.* Movement chunking during sequence learning is a dopamine-dependant process: a study conducted in Parkinson's disease. *Exp. Brain Res.*, 2010, v. 205, p. 375–385.
23. *Wu Y.N., Johnson S.W.* Dopamine oxidation facilitates rotenone-dependent potentiation of N-methyl-D-aspartate currents in rat substantia nigra dopamine neurons. *Neuroscience*, 2011, v. 10, № 195, p. 138–144.
24. *Xiao-xia Dong, Yan Wang, Zheng-hong Qin.* Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2009, v. 30, p. 379–387.
25. *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, v. 67(7), p.8–11.