

УДК 577,112,5;612,8;615,919;616,858

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-59

Соотношение возбуждательных и тормозных синаптических процессов в антиноцицептивных ядрах PAG и RMG в их реципрокных взаимоотношениях в интактном препарате с воздействием гидрокортизона

**М.Е. Овсепян, М.В. Погосян, М.А. Даниелян, К.В. Карапетян,
З.А. Аветисян, Дж.С. Саркисян**

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

Ключевые слова: околотоводопроводное серое вещество (*Periaqueductal gray matter*), большое ядро шва (*Raphe magnus nucleus*), гидрокортизон

Несмотря на широкое изучение болевых путей в условиях нейро-дегенеративных заболеваний (НЗ), они продолжают оставаться сложными, нуждающимися в дальнейшем изучении. Из высших структур, участвующих в контроле боли, следует отметить *Periaqueductal gray matter* (PAG) и *Raphe magnus nucleus* (RMG) [3]. Благодаря своей роли в процессах передачи боли, PAG играет важную роль и в хронических стрессовых состояниях, включающих тревогу, панику и депрессию [4]. Основное клиническое значение, касающееся PAG, включает не только его антиноцицептивный эндогенный опиоидный, но и неопиоидный опосредованный контроль боли [4]. Точно так же воздействие RMG сильно изменяет восприятие боли, оказывая обезболивающее действие [9]. Наконец, представляет интерес роль гидрокортизона в качестве протектора при болезни Паркинсона (БП). Гидрокортизон рассматривается как потенциальный профилактический агент для повышения экспрессии гена паркина и придания устойчивости клеточным стрессам БП [8]. Гидрокортизоном индуцированный паркин предотвращает гибель дофаминергических клеток через путь CREB (cAMP response element-binding protein) — транскрипционный фактор, который связывается с определёнными последовательностями ДНК в модели БП [8]. Однако, и что особенно важно, в аспекте нормы в последние годы поднята интересная оценка регенеративных возможностей мозга. К сожалению, регенерация нервной системы идет очень медленно по сравнению с другими системами организма. Эта относительная медлительность объясняется повышенной уязвимостью к необратимым клеточным повреждениям и потерей функции из-

за очень длительной жизни нейронов, растяжения клеток и цитоплазмы на несколько десятков дюймов по всему телу, недостаточности системы удаления отходов на уровне тканей и минимальной способностью нервных клеток к пролиферации/самовосстановлению [5].

В настоящем исследовании проведено изучение соотношения возбуждающих и тормозных синаптических ответов одиночных нейронов PAG при стимуляции RMG в норме, с целью оценки воздействия препарата гидрокортизон на здоровый организм, с целью не только терапии, но и предупреждения. Тем более, что не имеет места абсолютная норма, что лишний раз определяет необходимость протекторного эффекта используемой терапии и в норме.

Материал и методы

Проведены электрофизиологические исследования на 12 интактных крысах линии Альбино (250 ± 30 г) с инъекцией гидрокортизона, в сравнении с нормой. Исследование проводилось в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями руководства ARRIVE [6]. В стереотаксическом аппарате производили трепанацию черепа от бregмы до лямбды и вскрывали твердую мозговую оболочку. Стекланные микро-электроды с диаметром кончика 1-2 мкм, заполненные 2М NaCl, вводили в PAG и RMG в отдельных сериях экспериментов, согласно стереотаксическим координатам (AP-4,92; $L \pm 2,0$; DV+5,7 мм) и (AP-11,6; $L \pm 2,0$; DV+10,3 мм) соответственно, для экстраклеточной регистрации спайковой активности одиночных нейронов [7]. Осуществляли высокочастотную стимуляцию (ВЧС) RMG и PAG, с учетом реципрокных взаимоотношений в той же очередной последовательности экспериментов, 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). Операции осуществляли на наркотизированных животных (уретан 1,2 г/кг, в/б), зафиксированных в стереотаксическом аппарате. Активность проявлялась в виде тетанической депрессии (ТД) и тетанической потенциации (ТП) с последующей посттетанической потенциацией (ПТП) и посттетанической депрессией (ПТД) различной латенции, выраженности и длительности. Проводили программный математический анализ одиночной спайковой активности 117 и 165 нейронов.

Постстимульные проявления активности оценивали online регистрацией и программным математическим анализом, позволяющим селекцию спайков амплитудной дискриминацией с выводом «растеров» перистимульного спайкинга нейронов, построением гистограмм суммы и диаграмм усредненной частоты спайков. Производили далее многоуровневую статистическую обработку в отдельности для пре- и постстимульного 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 [1]. Так как число регистрируемых спайков было достаточно велико (до нескольких сотен спайков за 20 сек интервала 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

Проводили экстраклеточную регистрацию спайковой активности одиночных нейронов PAG (48 нейронов, $n=3$) и RMG (69 нейронов, $n=3$) интактных крыс, с инъекцией гидрокортизона в отдельных сериях экспериментов, с последовательным вовлечением каждого из них в качестве стимулируемого и отводимого, в сравнении с нормой, в нейронах PAG (46 нейронов, $n=3$) и RMG (122 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 PAG в ответ на ВЧС RMG ТД в обеих последовательностях, в условиях воздействия гидрокортизона, определялась порядка 2,0- и 4,0-кратного снижения престимульной активности соответственно (рис. 1 А, группы А, Б). ТП, сопровождаемая ПТП и ПТД, выявлялась в пределах 1,5- и 2,0-кратного превышения престимульной активности (рис. 1 Б, группы А, Б). Иными словами, выявлено увеличение ТД в обеих последовательностях, особенно выраженное в ТД ПТП (2,0 и 4,0 против 1,5 и 1,0 в норме) и менее выраженное увеличение в ТП (1,5 и 2,0 против 1,2 и 1,2 в норме). Создается впечатление протекторного превышения ТД в

ответ на возможное токсическое превышение ТП от передозировки гидрокортизона.

При оценке относительной степени выраженности вышеотмеченных депрессорных и возбуждательных эффектов, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растров пре- и пост-стимульных депрессорных и депрессорно-возбуждательных разнонаправленных проявлений спайковой активности нейронов в норме 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. 3 (на основе рис. 2), которые привели к следующему выводу.

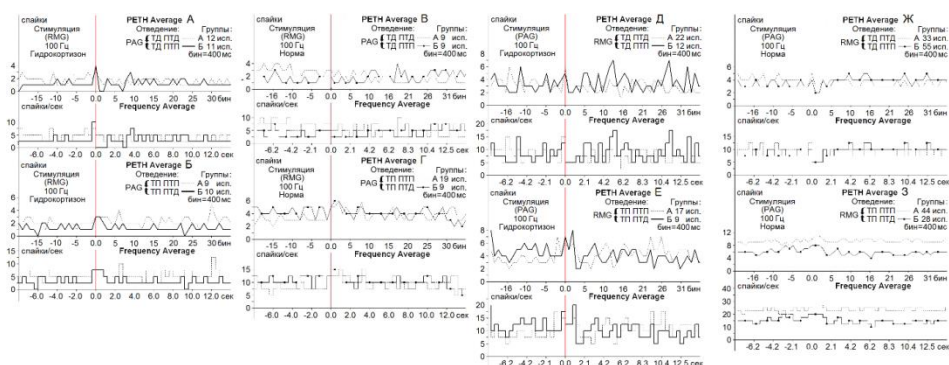


Рис. 1. Усредненные перистимульные (PETN Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average) депрессорных, депрессорно-возбуждательных (А, В, группы А, Б) и возбуждательных, возбуждательно-депрессорных постстимульных проявлений активности нейронов PAG (Б, Г, группы А, Б) при ВЧС (100 Гц, 1 сек) RMG в условиях интактного препарата с воздействием гидрокортизона (А, Б) и интактного (В, Г), нейронов RMG при ВЧС PAG в условиях интактного препарата с воздействием гидрокортизона (Д, Е) и интактного (Ж, З); для групп указано количество испытаний (исп.)

Значения ТД в депрессорной и депрессорно-возбуждательной последовательностях и уровни ТП в возбуждательной и возбуждательно-депрессорной последовательностях нейронов PAG на ВЧС RMG в норме под воздействием гидрокортизона достигали 1,51- и 2,22-кратного снижения и 1,30- и 1,58-кратного превышения (рис. 2 А-Г; 3 А-Г) в сравнении с престимульным 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, нейронов PAG на ВЧС RMG в норме, в сравнении с престимульным

уровнем активности, также не отличались достаточно (1,33- и 1,56-кратного снижения и 2,00- и 1,36-кратного превышения) (рис. 2 Д-З), что свидетельствует об отсутствии превалирования возбудительных постстимульных проявлений активности над депрессорными как в норме, так и в условиях воздействия гидрокортизона (рис. 3 А-Г). Иными словами, в условиях воздействия гидрокортизона в норме как в депрессорной, так и в возбудительной последовательностях, в сравнении с таковыми в норме без гидрокортизона, не было выявлено существенных изменений.

Интересная картина была выявлена при анализе пре- и постстимульной частоты активности нейронов PAG на ВЧС RMG в указанных экспериментальных условиях.

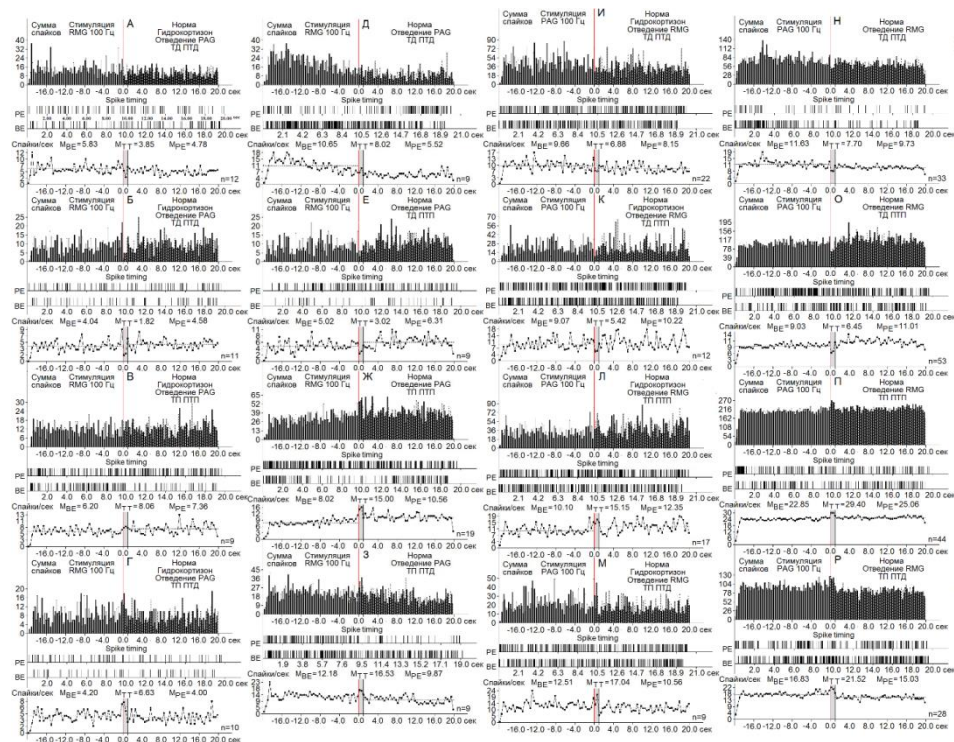


Рис. 2. А-З – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных тетанических депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А, Д) в сочетании с посттетаническими возбудительными – ТД ПТП (Б, Е), возбудительных – ТП ПТП (В, Ж), сопровождаемых депрессорными (Г, З) нейронов PAG, вызванных на ВЧС RMG в условиях воздействия гидрокортизона в норме (А-Г) и в норме без гидрокортизона (Д-З), а также нейронов RMG на ВЧС PAG в условиях воздействия гидрокортизона в норме (И-М) и в норме без гидрокортизона (Н-Р) в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции). Растеры активности на А-Р – детальный анализ произвольно избранных одиночных нейронов из данной группы; справа от диаграмм – количество испытаний (n)

Престимульная частота активности, предшествующая депрессорным эффектам в норме, под воздействием гидрокортизона достигала кратных значений 5,83; 4,04; 6,20 и 4,20 (рис. 2 А-Г; 3 Д-З), в то время как в норме без гидрокортизона она определялась в пределах 10,65; 5,02; 8,02 и 12,18 (рис. 2 Д-З; 3 Д-З). Очевидны большая выраженность указанных значений активности в норме в условиях без гидрокортизона, в частности, предшествующей возбуждательным эффектам, и больший баланс депрессорных и возбуждательных постстимульных проявлений воздействия гидрокортизона, чем в норме, что свидетельствует о безвредности и даже пользе указанной дозы гидрокортизона.

Что же касается постстимульной частоты активности нейронов РАГ на ВЧС RMG, то в норме под воздействием гидрокортизона, будучи сопровождаемой депрессорными и возбуждательными постстимульными эффектами, она достигала 3,85; 1,82; 8,06 и 6,63 (рис. 2 А-Г; 3 И-М), в то время как в норме без гидрокортизона она исчислялась 8,02; 3,02; 15,00 и 16,53 (рис. 2 Д-З; 3 И-М). Иными словами, и в этом случае значения постстимульной частоты активности в норме без гидрокортизона оказались выше 2,10- и 1,66-кратно, сопровождаемой депрессорными реакциями, и 1,86- и 2,50-кратно, сопровождаемой возбуждательными эффектами (рис. 2 Д-З; 3 И-М).

Таким образом, имело место не только отсутствие вредного воздействия указанной дозы гидрокортизона, но и определенное улучшение нормального статуса.

Далее, предстоит аналогично оценить пользу и возможную вредность воздействия гидрокортизона в норме в нейронах RMG на ВЧС РАГ.

В нейронах RMG на ВЧС РАГ ТД в обеих последовательностях, в условиях воздействия гидрокортизона, определялась порядка 3,0- и 2,5-кратного снижения престимульной активности соответственно (рис. 1 Д, группы А, Б). ТП, сопровождаемая ПТП и ПТД, выявлялась в пределах 1,5- и 1,4-кратного превышения престимульной активности (рис. 1 Е, группы А, Б). Иными словами, выявлено увеличение ТД в обеих последовательностях, особенно выраженное в ТД ПТД (3,0 и 2,5 против 1,66 и 2,00 в норме) и менее выраженное увеличение ТП (1,5 и 1,4 против 1,10 и 1,14 в норме).

Создается впечатление протекторного превышения ТД в ответ на некоторое превышение ТП от гидрокортизона.

В нейронах RMG на ВЧС РАГ ТД в обеих последовательностях, в норме без воздействия гидрокортизона, достигала 1,66- и 2,00-кратного снижения престимульной активности в обеих последовательностях, а ТП определялась в пределах 1,10- и 1,14-кратного превышения. В данном случае, как и ожидалось, нет превышения постстимульной возбудимости, характерного для патологии.

При оценке относительной степени выраженности вышеотмеченных депрессорных и возбудительных эффектов, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растров пре- и пост-стимульных депрессорных и депрессорно-возбудительных 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), которые привели к следующему выводу.

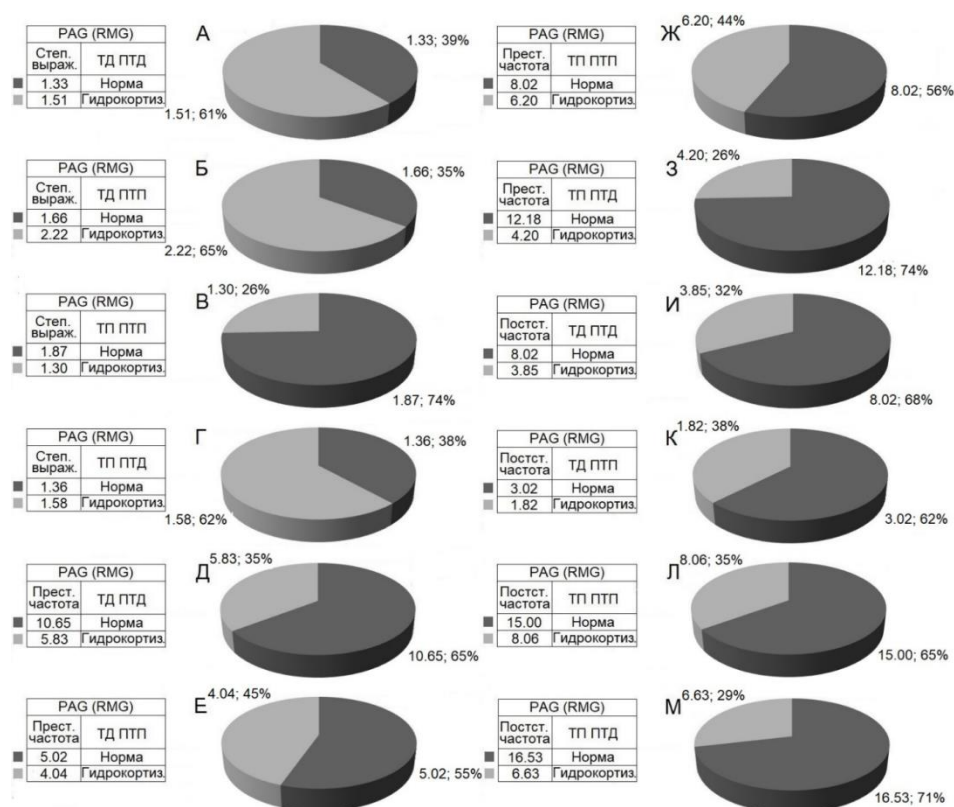


Рис. 3. А-М – процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте А-Г), депрессорных (ТД ПТД), депрессорно-возбудительных (ТД ПТП), возбудительных (ТП ПТП) и возбудительно-депрессорных (ТП ПТД) постстимульных эффектов в одиночных нейронах RMG при ВЧС PAG, а также частоты престаимульной (Д-З) и постстимульной (И-М) активности, предшествующих и сопровождающих указанные проявления постстимульной активации в норме и в условиях воздействия гидрокортизона. Обозначения: степ. выраж. – степень выраженности, преста. – престаимульная, постст. – постстимульная

Значения ТД в обеих депрессорных последовательностях и уровни ТП в возбуждающих последовательностях RMG при ВЧС PAG в норме под воздействием гидрокортизона, в сравнении с престаимпульным уровнем активности, достигали 1,40-, 1,67-кратного снижения и 1,50-, 1,36-кратного превышения престаимпульной активности (рис. 2 И-М; 4 А-Г).

Как видно, указанные значения отличались незначительно, что свидетельствует о фактическом балансе депрессорных и возбуждающих постстимульных проявлений активности исследуемых нейронов.

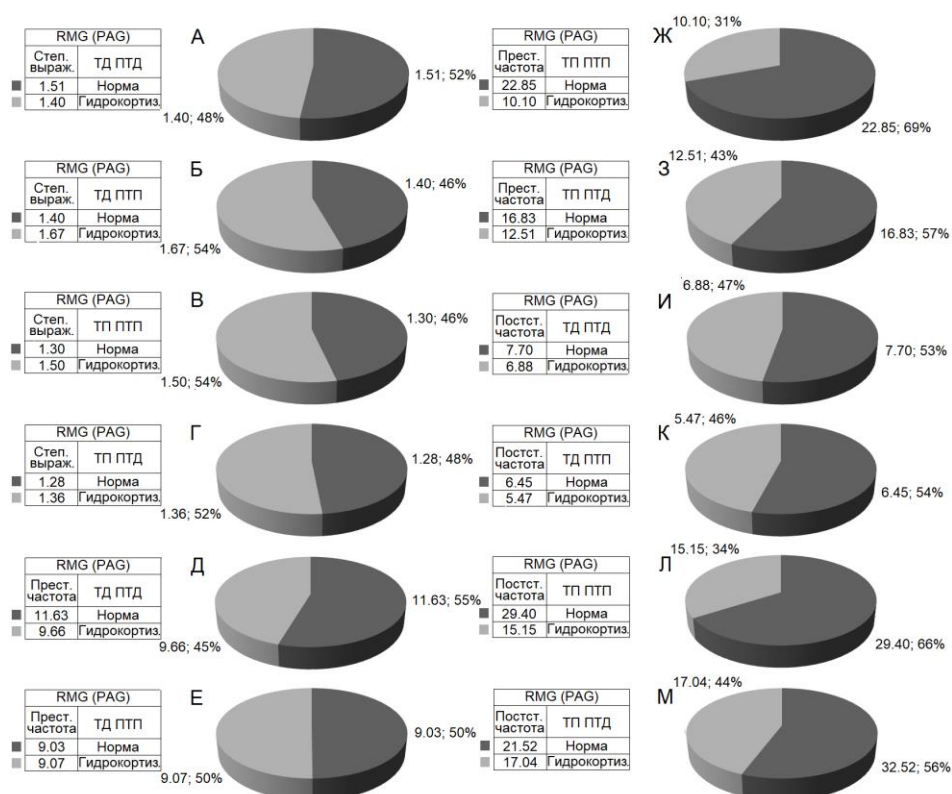


Рис. 4. А-М – процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте А-Г), депрессорных (ТД ПТД), депрессорно-возбудительных (ТД ПТП), возбудительных (ТП ПТП) и возбуждительно-депрессорных (ТП ПТД) постстимульных эффектов в одиночных нейронах RMG при ВЧС PAG, а также частоты престаимпульной (Д-З) и постстимульной (И-М) активности, предшествуемых и сопровождаемых указанными проявлениями постстимульной активации в норме и в условиях воздействия гидрокортизона. Обозначения: степ. – степень выраженности, прест. – престаимпульная, постст. – постстимульная

Значения ТД в обеих депрессорных последовательностях и уровни ТП в таковых возбуждающих нейронах RMG на ВЧС PAG в норме, в сравнении с престаимпульным уровнем активности, также не отличались

достаточно (1,51-, 1,40-кратного снижения и 1,30-, 1,28-кратного превышения) (рис. 2 И-М; 4 А-Г), что свидетельствует об отсутствии прева-лирования возбуждательных постстимульных проявлений активности над депрессорными как в норме без-, так и в условиях воздействия гидрокортизона (рис. 2 И-Р; 3 А-Г; 4 А-Г).

Значения ТД в депрессорной и депрессорно-возбуждательной последовательности и уровни ТП в возбуждательной и возбуждательно-депрессорной последовательности нейронов RMG на ВЧС РАГ в норме под воздействием гидрокортизона достигали 1,40- и 1,67-кратного снижения и 1,50- и 1,36-кратного превышения (рис. 2 И-М; 4 А-Г), в сравнении с престимульным уровнем активности соответственно.

Иными словами, в условиях воздействия гидрокортизона в норме, как в депрессорной, так и в возбуждательной последовательности, в сравнении с таковыми в норме без гидрокортизона, не было выявлено существенных изменений.

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 и возбуждательным эффектам в норме, под воздействием гидрокортизона достигала кратных значений 9,66; 9,07; 10,10 и 12,51, в то время как в норме без гидрокортизона она определялась в пределах 11,63; 9,03; 22,85 и 16,83 (рис. 2 И-Р; 4 Д-3). Очевидны большая выраженность престимульной частоты, предшествующей возбуждательным эффектам в норме без гидрокортизона, и больший баланс депрессорных и возбуждательных постстимульных проявлений активности в условиях воздействия гидрокортизона, чем в норме, что свидетельствует о безвредности и даже пользе указанной дозы гидрокортизона

Что же касается постстимульной частоты активности нейронов RMG на ВЧС РАГ, то в норме под воздействием гидрокортизона, будучи сопровождаемой депрессорными и возбуждательными постстимульными эффектами, она достигала 6,88; 5,47; 15,15 и 17,04, в то время как в норме без гидрокортизона она исчислялась 7,70; 6,45; 29,40 и 21,52 (рис. 2 И-Р; 4 И-М). Иными словами, и в этом случае значения постстимульной частоты активности в норме без гидрокортизона оказались выше, в особенности сопровождаемой возбуждательными эффектами 2,04- и 1,26-кратно (рис. 2 И-Р; 4 И-М). Таким образом, имело место не только отсутствие вредного воздействия указанной дозы гидрокортизона, но и определенное улучшение нормального статуса в отношении постстимульной частоты активности, сопровождаемой как депрессорными, так и возбуждательными эффектами в особенности.

Согласно предварительным исследованиям, выдвинутая нами концепция протекторного назначения тормозных синаптических эффектов [2]

лишний раз подтверждается в данном исследовании, определяющем эффективность избранной дозы гидрокортизона не только на патологическом, но и интактном препарате. Будущие исследования и клинические парадигмы, связанные с печально известными НЗ, могут в большей степени опираться на подход «системной биологии» к ним, подчеркивая взаимодействие множества факторов, таких как генетическая предрасположенность, стрессоры, воспалительные механизмы, сосудистая недостаточность, нарушение регуляции образования белковых агрегатов и устранение нейрофибриллярной дегенерации, холинергического дефицита и других нейрохимических аномалий [5]. Поэтому, несмотря на существенные успехи в разработке симптоматических методов лечения нейродегенеративных заболеваний, научные усилия не должны останавливаться на лишь достигнутом эффекте в патологии.

Поступила 14.08.23

**Դրդող և արգելակող սինապտիկ պրոցեսների
հարաբերակցությունը հականոցիցեպտիվ կորիզներում PAG և
RMG փոխադարձ հարաբերություններում անձեռնմխելի
պատրաստուկում հիդրոկորտիզոնի ազդեցության ներքո**

**Մ. Ե. Հովսեփյան, Մ. Վ. Պողոսյան, Մ. Ա. Դանիելյան,
Կ. Վ. Կարապետյան, Զ. Ա. Ավետիսյան, Զ. Ս. Սարգսյան**

Միկրոէլեկտրաֆիզիոլոգիական ուսումնասիրություններ են կատարվել 12 անձեռնմխելի սպիտակ առնետների վրա (250 ± 30 գ) հիդրոկորտիզոնի ներարկումով, նորմալի համեմատ: Կատարվել է 282 նեյրոնների մեկական ակտիվության ծրագրային մաթեմատիկական վերլուծություն: Մեկական PAG և RMG նեյրոնների իմպուլսային ակտիվությունը գրանցվել է արտաքցային փորձերի առանձին շարքում՝ դրանցից յուրաքանչյուրի հաջորդական ներգրավմամբ՝ որպես խթանում և գրանցում: Դեպրեսորային և գրգռիչ հետխթանային էֆեկտների հարաբերական արտահայտության աստիճանը գնահատելիս, օգտագործելով PAG-ում իմպուլսային ակտիվության միջին հաճախականության դիագրամների օրինակը RMG-ի բարձր հաճախականության խթանում (F_{2H}) հիդրոկորտիզոնի ազդեցության տակ նորմալ պայմաններում, ինչպես դեպրեսորային, այնպես էլ գրգռիչ հաջորդականություններում, համեմատած հիդրոկորտիզոն չունեցողների հետ, էական փոփոխություններ չեն հայտնաբերվել, բայց նորմալում այդ արժեքների ավելի մեծ սրություն է նկատվել առանց հիդրոկորտիզոնի, մասնավորապես նախորդող գրգռիչ ազդեցությունների, ինչը ցույց է տալիս ոչ միայն հիդրոկորտիզոնի նշված չափաբաժնի անվտանգությունը, այլև որոշակի բարելավում է կարգավիճակը: PAG-ի բարձր հաճախականության խթանմամբ RMG նեյրոններում, ինչպես

նորմայում, այնպես էլ հիդրոկորտիզոնի ազդեցության տակ հայտնաբերվեց տետանիկ դեպրեսիայի պաշտպանիչ աճ երկու հաջորդականություններում՝ առանց հետգրգռվածության ավելացման: Ընդհանուր առմամբ, և՛ PAG-ի, և՛ RMG-ի դեպքում, ավելի մեծ սրությունն նախա- և հետխթանային հաճախականության, նախորդող և ուղեկցող գրգռիչ էֆեկտներին նորմայում առանց հիդրոկորտիզոնի և հիդրոկորտիզոնի ազդեցության տակ գործողության դեպրեսորային, գրգռիչ և հետգրգռիչ դրսևորումների ավելի մեծ հավասարակշռություն, քան բացահայտվել են նորմայում, ինչը վկայում է հիդրոկորտիզոնի այդ չափաբաժնի անվտանգության և նույնիսկ օգուտի մասին:

The Ratio of Excitatory and Inhibitory Synaptic Processes in the Antinociceptive Nuclei PAG and RMG in Their Reciprocal Relationships in an Intact Preparation with the Action of Hydrocortisone

M. E. Hovsepyan, M. V. Poghosyan, M. H. Danielyan, K. V. Karapetyan, Z. A. Avetisyan, J. S. Sarkissian

Microelectrophysiological studies were carried out on 12 intact Albino rats (250 ± 30 g) with hydrocortisone injection, compared with the norm. A software mathematical analysis of a single spike activity of 282 neurons was carried out. The spike activity of single PAG and RMG neurons was recorded extracellularly in separate series of experiments, with successive involvement of each of them as stimulated and recorded. When assessing the relative degree severity of depressor and excitatory post-stimulus effects, using the example of diagrams of the average spike frequency in PAG at HFS RMG under hydrocortisone exposure in normal conditions, both in the depressor and excitatory sequences, in comparison with those without hydrocortisone, no significant changes were detected, but there was a greater severity of these values in the norm without hydrocortisone, in particular, preceding excitatory effects, which indicates not only the harmlessness of the indicated dose of hydrocortisone, but also a certain improvement in the normal status. In RMG neurons on HFS PAG, both in the norm without and under hydrocortisone exposure, a protective increase in tetanic depression was revealed in both sequences, without excess of poststimulus excitability. In general, for both PAG and RMG, a greater severity of pre- and post-stimulus frequency, preceding and accompanying excitatory effects in the norm without hydrocortisone, and a greater balance of depressor and excitatory post-stimulus manifestations of activity under hydrocortisone exposure than in the norm were revealed, which indicates the safety and even the benefit of that dose of hydrocortisone.

Литература

1. Орлов А.И. Прикладная статистика. М., 2004.
2. 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.

3. *Back F. P., Carobrez A. P.* Periaqueductal gray glutamatergic, cannabinoid and vanilloid receptor interplay in defensive behavior and aversive memory formation. *Neuropharmacology*, 2018, 135: 399-411.
4. *Bourbia N., Pertovaara A.* Involvement of the periaqueductal gray in the descending antinociceptive effect induced by the central nucleus of amygdala. *Physiol. Res.*, 2018, 67 (4): 647-655.
5. *Hussain R., Zubair H., Pursell S., Shahab M.* Neurodegenerative Diseases: Regenerative Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches *Brain Sci.*, 2018 Sep, 8(9): 177.
6. *Kilkenny C., Browne W., Cuthill I. C., Emerson M., Altman D.G.* Animal research: Reporting in vivo experiments: The ARRIVE guidelines 06 July. *Br J Pharmacol.*, 2010 Aug. 2010. 160(7): 1577-1579.
7. *Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, Academic Press, 2005, 5th ed., p.367.
8. *Sangwoo Ham, Yun-Il Lee, Minkyung Jo, Hyojung Kim, Hojin Kang et al.* Hydrocortisone-induced parkin prevents dopaminergic cell death via CREB pathway in Parkinson's disease model. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 525.
9. *Wang Q. P., Nakai Y.* The dorsal raphe: an important nucleus in pain modulation. *Brain Res Bull.*, 1994, 34(6): 575-585.