

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 616.858

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.1-54

Изменение синаптических реакций в спинном мозге и черной субстанции в норме и на ротеноновой модели болезни Паркинсона**Б.Ю. Бадалян, М.Ю. Сароян, А.Л. Торгомян***ЕГМУ им. Мхитара Гераци, кафедра физиологии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: возбуждение, торможение, спинной мозг, черная субстанция, болезнь Паркинсона

Введение

Вовлечение спинного мозга в развитие паркинсонизма становится все более очевидным на основании аутопсии человека и экспериментальных моделей, полученных с использованием специфических нейротоксинов или генетических манипуляций. При паркинсонизме изменяются многие нейротрансмиттеры, кроме дофамина, в том числе и в их спинальных проекциях. В настоящем мы обсуждаем развитие тормозных и возбуждающих реакций в спинном мозге и в черной субстанции головного мозга в норме и на ротеноновой модели болезни Паркинсона (БП). Наши данные требуют нового подхода для понимания особенностей паркинсонизма, которые могут быть связаны также с поражением спинного мозга. Более того, они предполагают наличие общего нейродегенеративного процесса, лежащего в основе различных нейродегенеративных нарушений, к которым нейроны спинного мозга могут быть более чувствительными.

Помимо различных областей головного мозга, при БП поражается и спинной мозг. В первом описании этого заболевания, проведенном Джеймсом Паркинсоном в 1817 году, автор предположил спинальное происхождение нейродегенерации, которая в дальнейшем распространилась на более ростральные области ствола головного и среднего мозга [11]. На самом деле полученные благодаря экспериментальным моделям и патологоанатомическим исследованиям на людях данные позволяют предположить также вовлечение спинного мозга в развитие БП [4]. О дегенерации нейронов в пластинках I и VII сообщили Braak et al. [2] посредством патологического исследования аутоптических случаев БП. Нейроны пластинки I представляют собой мультиполярные нейроны среднего размера, принимающие ноцицептивные

немиелиновые волокна вместе с миелинизированными аксонами A δ [8]. По данным исследования, проведенного Nolano et al., та же самая популяция волокон была патологически изменена у пациентов с паркинсонизмом [7], подтверждая наличие периферической невропатии при спорадической БП, аналогичной периферической невропатии, описанной при специфическом семейном паркинсонизме, вследствие мутаций PARK2 [9]. Так было продемонстрировано снижение плотности тонких волокон в коже пациентов с БП [8]. Кроме того, у пожилых людей, у которых не было клинических проявлений БП, специфические маркеры были обнаружены в пластинках I и VII тораколюмбального отдела спинного мозга [1], что указывает на то, что эти нейроны особенно чувствительны к дегенерации, зависимой от alpha-synuclein (α -Syn).

Таким образом, спинной мозг может представлять собой анатомическую область, лежащую в основе некоторых частых немоторных симптомов, о которых сообщают пациенты с БП, а также область, в которой можно указать общий патологический механизм, участвующий в более чем одном нейродегенеративном состоянии [13]. Понимание активации, интеграции и реакции нервной системы на периферические раздражители будет способствовать разработке препаратов, которые обеспечат конкретные и надежные терапевтические возможности [3]. Несмотря на значительный прогресс, механистическая роль конкретных подтипов нейронов не была полностью охарактеризована, особенно с использованием экспериментов *in vivo*. Нервная система млекопитающих демонстрирует заметную гетерогенность среди нейронов, которые включают в себя интернейроны (IN) и проекционные нейроны (PN), и понимание свойств возбуждения этих различных типов улучшит наше восприятие и, мы надеемся, поможет в разработке более эффективных методов лечения [12]. По данной причине целью настоящего исследования было изучение тормозных и возбуждающих реакций в спинном мозге и в черной субстанции головного мозга в норме и на ротеноновой модели БП.

В последние десятилетия для изучения возбудимости нейронов широко использовалась электрофизиология. Существует множество различных вариаций, но протоколы внеклеточной записи сначала использовались для записи отдельных нейронов [5], а затем последовали записи отдельных единиц в поверхностном дорсальном роге [6]. Совсем недавно произошли значительные улучшения во временном и пространственном разрешении внеклеточной электрофизиологии [6].

Материал и методы

Эксперименты проводили на зрелых белых крысах-самцах (250 $\pm$ 30г) в трех сериях: интактных (n=5), билатерального введения ротенона (12 мг в 0,5 мл димексида со скоростью 0,1 мл/мин) в “medial forebrain bundle” по координатам стереотаксического атласа [10] (AP+0.2; L $\pm$ 1.8; DV+8 мм) на 2-й (n=5) и 4-й (n=7) нед. Проведено изучение активности мотонейрона (МН) поясни-

чного отдела спинного мозга (СМ) на высокочастотной стимуляции (ВЧС) экстензорного (Р), флексорного (G) коллатеральных ответвлений седалищного нерва и компактного отдела черной субстанции (SNc) электродами, введенными по стереотаксическим координатам (AP-5,0; L±2,0; DV+7,5-8,0 мм). Все эксперименты были одобрены этическим комитетом. Операции проводили под нембуталовым наркозом (40 мг/кг, в/б). После фиксации черепа в стереотаксическом аппарате производили краниотомию (кости черепа удалялись от брегмы до лямбды и отсепаровывалась твердая мозговая оболочка), дорсальную ламинэктомию пояснично-крестцового отдела СМ и отсепаровку экстензорного нерва (Р) и флексорного нерва (G). Затем животных обездвигивали 1% дитилином (25 мг/кг в/б) и переводили на искусственное дыхание. Отведение электрической спайковой активности МН СМ и нейронов SNc, по координатам того же атласа, производили стеклянными микроэлектродами с кончиком 1-2 μM , заполненными 2М раствором NaCl, которые вводили в передние рога серого вещества поясничных сегментов (L4-L5) в область МН СМ (VIII-IX пластины по Рекседу). ВЧС (0,05мс, 0,10-0,16 мА, частота 100 Гц в течение 1 сек) Р и G осуществляли биполярными серебряными электродами. Раздражали SNc и хвостатое ядро (CPu) (AP+1,7; L±2,0 и DV+4,0 мм) с ипсилатеральной стороны по координатам того же атласа вольфрамовыми биполярными электродами прямоугольными толчками тока (0,5 мс, 0,10-0,16 мА, 100 Гц в течение 1 сек).

Проводили программный математический анализ одиночной спайковой активности МН СМ и нейронов SNc (n=1497): в норме (n=187+33), на модели БП ко 2-й (n=55+88) и 4-й (n=436+162) нед. Оценку ранних и поздних постстимульных проявлений активности производили в режиме online селекции. Регистрацию производили на основе программы, обеспечивающей селекцию спайков, посредством амплитудной дискриминации с последующим выводом «растеров» пре- и постстимульного спайкинга от множества нейронов, а также диаграмм усредненной частоты спайков (разработчик В.С. Каменецкий). Импульсный поток после селекции подвергался программному математическому анализу. Для избираемых сравниваемых групп спайкинга нейрональной активности строили суммированные и усредненные перистимульные (PETH Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average). Анализ полученных данных производили по специально разработанному алгоритму. Для определения статистической достоверности различий в длительности межспайковых интервалов до и после действия стимула использовался непараметрический критерий проверки однородности двух независимых выборок – двухвыборочный критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (Wilcoxon-Mann-Whitney test). Так как число регистрируемых спайков было достаточно велико, использовалась разновидность указанного теста, учитывающая его асимптотическую нормальность – z-тест. Для большинства выборок спайкинга нейрональной активности имелось статистически значимое изменение, как минимум, с уровнем значимости 0,05.

После завершения электрофизиологических экспериментов животные забивались, эвтаназия осуществлялась с соблюдением этических норм путем углубления наркоза.

Результаты и обсуждение

Соотношение возбудительных и депрессорных реакций в спинном мозге и черной субстанции на ВЧС экстензорного и флексорного нервов и СРи в норме

Сравнительный анализ импульсной активности одиночных МН СМ на ВЧС Р, G, SNc и нейронов SNc при ВЧС СРи в норме (n=187 и n=33 соответственно) выявил формирование возбудительных и депрессорных ответов в виде тетанической потенциации (ТП) и тетанической депрессии (ТД), с последующими постстимульными одно- (ТД, посттетаническая депрессия (ПТД) и ТП, посттетаническая потенция (ПТП)) и разнонаправленными (ТД ПТП и ТП ПТД) проявлениями активности. Анализ последних на основе усредненного количества спайков перистимульная гистограмма (РЕТН), с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average) в норме, показал следующее. В МН СМ на ВЧС Р ТД в депрессорной однонаправленной последовательности с ПТД исчислялась в пределах 2,5-кратного снижения исходной престоимпульной активности, ТД в депрессорно-возбудительной последовательности с ПТП достигала 4,0-кратного снижения, ТП в сочетании с ПТП превысила престоимпульный уровень в 4,75 раза, а ТП в комбинации с ПТД – 2,8-кратно. В МН СМ на ВЧС G ТД в ТД ПТД достигала 3,0-кратного занижения, ТД в ТД ПТП – 3,5-кратного, ТП в ТП ПТП исчислялась порядка 2,8-кратного завышения, а ТП в ТП ПТД – 4,25-кратного превышения. В МН СМ на ВЧС SNc ТД в сочетании с ПТД достигала 2,66-кратного занижения, ТД с ПТП – 4,0-кратного, ТП с ПТП – 4,7-кратного превышения, а ТП с ПТД – 1,75-кратного. Наконец, в нейронах SNc при ВЧС СРи ТД в ТД ПТД исчислялась порядка 8,0-кратного занижения, ТД с ПТП – 7,0-кратного занижения, ТП с ПТП достигала 2,75-кратного превышения, а ТП с ПТД – 1,28-кратного превышения. Таким образом, в норме, во всех случаях испытаний в указанных структурах, имелось определенное соотношение возбудительных и депрессорных частотных проявлений постстимульной активации, реже со значительным превалированием одних над другими в количественном соотношении и выраженности, как, например, в случае нейронов SNc, активированных СРи. В МН СМ на активацию нервов и SNc имелось превалирование депрессорных тетанических эффектов, по отношению к таковым возбудительным, лишь в разнонаправленной последовательности на активацию Р и SNc и незначительное в однонаправленной на Р, а в нейронах SNc при активации СРи, наоборот, в обеих последовательностях имело место сильно выраженное превалирование ТД над возбудительной.

Далее представлены депрессорные и возбудительные тетанические и посттетанические эффекты в тех же структурах в норме, построенные на основе растров соответствующих проявлений пре- и постстимульной суммы и диаграмм усредненной частоты спайковой активности единичных нейронов, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС. При этом виде анализа можно судить об относительной степени выраженности постстимульных проявлений активности изученных структур, в частотном выражении, по отношению к престимульному уровню. В МН СМ на ВЧС нервов и SNc и нейронах SNc при ВЧС СРи степень выраженности изменения частоты в перистимульном соотношении колебалась в следующих пределах. В МН СМ на ВЧС Р выраженность ТД в ТД ПТП – исчислялась в пределах 2,5-кратного снижения, ТД в ТД ПТП – 2,42-кратного, ТП в ТП ПТП – достигала уровня превышения порядка 6,1-, а ТП в ТП ПТД – 4,0-кратного. В МН СМ при ВЧС G выраженность ТД в ТД ПТД – исчислялась в пределах 2,27-кратного снижения, ТД в сочетании с ПТП – 2,22-кратного, ТП в комбинации с ПТП – в пределах 3,2-кратного превышения, а ТП в ТП ПТД – 5,28-кратного превышения. В МН СМ при ВЧС SNc ТД в ТД ПТД достигала 2,42-кратного занижения, ТД в ТД ПТП – 2,93-кратного занижения, ТП в ТП ПТП – 6,0-кратного превышения, а ТП в ТП ПТД – 2,73-кратного превышения. Наконец, в нейронах SNc на ВЧС СРи ТД в сочетании с ПТД занижала престимульный уровень в 7,77 раза, ТД в ТД ПТП исчислялась порядка – 15,0-кратного занижения, ТП в ТП ПТП – достигала 6,4-кратного превышения престимульной активности, а ТП в ТП ПТД – 3,15-кратного превышения.

При оценке относительной степени выраженности вышеотмеченных депрессорных и возбудительных эффектов, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растров пре- и постстимульных депрессорных, возбудительных и смешанных проявлений спайковой активности МН СМ на ВЧС Р, G, SNc и нейронов SNc на ВЧС СРи, получены значения, представленные в виде дисковых диаграмм для более наглядного представления степени выраженности в частотном отображении (в %) экспериментальных данных в норме. Иными словами, по степени частотной выраженности сравнение депрессорных и возбудительных тетанических эффектов в одно- и разнонаправленных постстимульных проявлениях активности привело к следующему заключению. В МН СМ при активации нервов, как правило, тетаническое возбуждение превалировало над ТД в обеих последовательностях, при активации SNc также, но лишь в однонаправленной последовательности, при фактическом выравнивании – в таковой разнонаправленной. Однако в нейронах SNc при активации СРи, наоборот, в обоих случаях имело место превалирование ТД, особенно выраженное в разнонаправленной последовательности.

Динамика развития синаптических процессов в спинном мозге и черной субстанции на ротеноновой модели болезни Паркинсона в сравнении с нормой

Сравнительный анализ импульсной активности одиночных МН СМ на ВЧС Р, G, SNc и нейронов SNc при ВЧС СРи на модели БП ко 2-й (55 и 88 клеток) и 4-й нед. (436 и 162 клетки) выявил следующее.

По сравнению с престаимпульным уровнем в норме и на модели БП без протекции (контроль), были обнаружены следующие изменения в депрессорных тетанических реакциях. После 2 нед. в МН СМ на ВЧС Р в депрессорной последовательности, по сравнению с престаимпульным уровнем, выявлена 4,0-кратная ТД, в то время как в норме лишь 2,5-кратная; в разнонаправленной последовательности имело место 5-кратное снижение престаимпульной активности, а в норме – 4,0-кратное. В условиях 4 нед. срока в МН СМ в контроле отмечалось 2,4- и 4,0-кратное снижение ТД в ТД ПТД и ТД ПТП соответственно, т.е. ближе и равно норме (2,5- и 4,0-кратное). В МН СМ на ВЧС G после 2 нед. в соответствующих последовательностях обнаружены 2,5- и 4,0-кратная ТД, против 3,0- и 3,5- в норме (ниже и выше нормы); после 4 нед. отмечались 4,5- и 4,0-кратные снижения в соответствующих последовательностях, т.е. выше нормы (3,0- и 3,5-кратное). В МН СМ при ВЧС SNc после 2 нед. имела самая низкая ТД в пределах двух последовательностей порядка 1,66- и 2,0-кратного снижения, в то время как в норме – 2,5- и 3,33-кратное; в условиях 4 нед. ТД достигала 3,0- и 2,0-кратного значения соответственно, выше и ниже нормы (2,5- и 3,33-кратного снижения). Наконец, в нейронах SNc при ВЧС СРи ТД в ТД ПТД на модели БП через 2 нед. достигала 16,0- и 10,0-кратного занижения престаимпульной активности в соответствующих последовательностях, что оказалось значительно выше нормы (в пределах 8,0- и 7,0- кратного занижения); через 4 нед. аналогичные уровни постстимульной активации исчислялись порядка 3,0- и 4,0-кратного, значительно ниже нормы (8- и 7-кратного). Таким образом, на модели БП в МН СМ на ВЧС Р, в сравнении с нормой, в течение 2 и 4 нед. очевидно превышение контрольных уровней ТД, за исключением ее приближения и выравнивания с нормой после 4 нед. в ТД ПТД и ТД ПТП, а на ВЧС G – превышение нормы, за исключением снижения после 2 нед. в депрессорной последовательности, но при активации SNc во всех случаях отмечалось снижение после 2 нед. и превышение и снижение после 4 нед. в соответствующих последовательностях. Что же касается ТД в нейронах SNc на ВЧС СРи, наблюдалось значительное ее превышение ко 2-й нед., достигающее даже двухкратного уровня в ТД ПТД и значительное снижение на 4-й нед., порядка, например, 2,66-кратного в той же последовательности.

Возбудительные тетанические эффекты выявлялись в следующих пределах. В МН СМ на ВЧС Р в условиях 2 нед. контроля в ТП ПТП имело 5-кратное превышение престаимпульного уровня, в ТП ПТД – 3,16-кратное превышение, несколько выше нормы в пределах 4,75- и 2,8-кратного превышения; при 4 нед. контроле 4,66- и 2,6-кратное превышение соответственно,

ближе к норме. В МН СМ на ВЧС G через 2 нед. в контроле имелось 3,0- и 1,14-кратное превышение, в сравнении с нормой в пределах 2,8- и 4,25-кратного, а в условиях 4 нед. срока – 2,9- и 2,0-кратное превышение в обеих последовательностях соответственно, т.е. ближе и намного ниже нормы (2,8- и 4,25-кратного) в соответствующих последовательностях. В МН СМ на ВЧС SNc в 2 нед. срок превышение достигало порядка 3,4- и 1,75-кратного в двух последовательностях, что в сравнении с нормой оказалось ниже (в пределах 4,7- и 2,75-кратного превышения); на 4-й нед. уровни превышения достигали 1,5- и 1,8-кратного, намного ниже нормы (порядка 4,7- и 2,75-кратного). Наконец, на 2-й нед. в нейронах SNc на ВЧС СРи возбуждающие тетанические эффекты определялись в пределах 2,0- и 3,0-кратного превышения в соответствующих последовательностях, в то время как в норме они исчислялись в пределах 2,75- и 1,28-кратного; на 4 нед. уровни превышения достигали 1,2- и 1,25-кратного соответственно, т.е. ниже и ближе к норме (2,75- и 1,28-кратного).

Таким образом, в целом, на 2-й нед. испытаний, в сравнении с нормой, в МН СМ определялось незначительное превышение тетанического возбуждения при активации Р, приближение и резкое снижение на ВЧС G в двух последовательностях соответственно, снижение и выравнивание на ВЧС SNc, наконец, превышение и снижение в нейронах SNc на ВЧС СРи. К 4-й нед. испытаний, во всех случаях на ВЧС нервов, как правило, имелось преимущественное приближение тетанического возбуждения к норме и лишь в разнонаправленной последовательности на ВЧС G – резкое ее снижение, на ВЧС SNc имелось снижение тетанического возбуждения в обеих последовательностях соответственно, в особенности резкое в возбуждающей, а в нейронах SNc на ВЧС СРи к 4-й нед. ближе и ниже нормы соответственно.

При оценке относительной степени выраженности вышеотмеченных депрессорных возбуждающих эффектов, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растеров пре- и постстимульных депрессорных, возбуждающих и разнонаправленных проявлений спайковой активности в тех же структурах, получены значения, представленные в виде дисковых диаграмм для более наглядного их представления в частотном отображении (в %) на модели БП, в сравнении с нормой (рис. 1,2).

Как видно из диаграмм, при сравнении депрессорных и возбуждающих, одно- и разнонаправленных постстимульных реакций, на модели БП к 2-й нед. испытаний, во всех случаях в МН СМ на ВЧС нервов и SNc степень выраженности возбуждающей активности превалировала над таковой депрессорной, за исключением разнонаправленных эффектов – при активации G. На 4-й нед. испытаний депрессорные эффекты в МН СМ на ВЧС нервов также не превышали возбуждающие и намного – в однонаправленной последовательности, за исключением превалирования депрессорных реакций на ВЧС G в разнонаправленной последовательности, а на ВЧС SNc имелось превалирование тетанического возбуждения в однонаправленной последовательности и фактическое выравнивание в разнонаправленной (рис. 1).

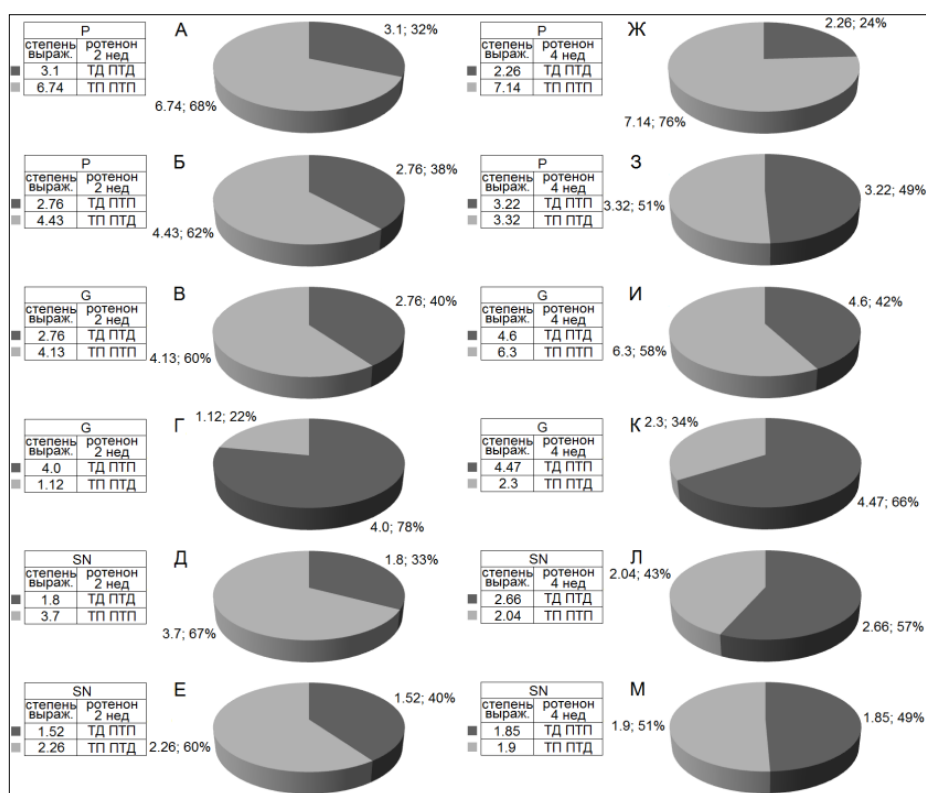


Рис.1. Процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных и возбудительных одно- (А, В, Д, Ж, И, Л) и разнонаправленных (Б, Г, Е, З, К, М) постстимульных эффектов в одиночных МН СМ на ВЧС Р (А, Б, Ж, З), G (В, Г, И, К), SNc (Д, Е, Л, М) на 2-й (А-Е) и 4-й (Ж-М) нед. после введения ротенона

В нейронах SNc при ВЧС СРи на модели БП, как на 2-й, так и 4-й нед. испытаний депрессорные реакции превалировали над возбудительными, особенно значительно в разнонаправленных постстимульных проявлениях на 4-й нед. (рис. 2).

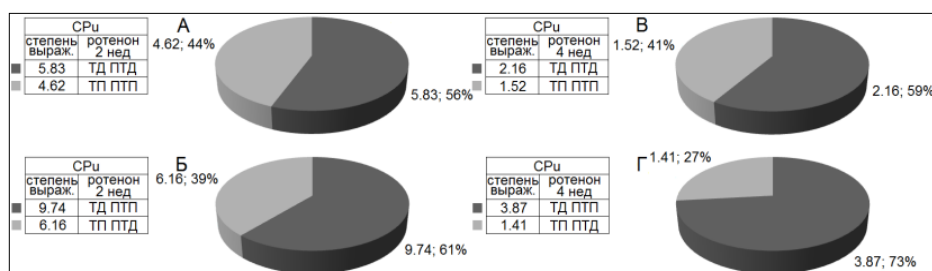


Рис.2. Процентное соотношение степени выраженности депрессорных и возбудительных эффектов в нейронах SNc на ВЧС СРи на 2-й (А, Б) и 4-й (Б, Г) нед. после введения ротенона

Представляет интерес сравнение указанных эффектов с нормой на модели БП. На 2-й нед. испытаний депрессорные реакции в МН СМ в обеих постстимульных последовательностях при ВЧС Р преимущественно оказались несколько выше и ниже нормы, и лишь на G превышали норму, но оказались ниже нормы на ВЧС SNc и в нейронах SNc на ВЧС СРи. К 4-й нед. испытаний опять при ВЧС Р депрессорные эффекты не превышали норму, а на G уже намного превысили норму, на SNc оказались ближе и ниже нормы в обеих последовательностях соответственно, а в нейронах SNc на ВЧС СРи – намного ниже нормы.

Что же касается тетанических возбудительных реакций, то на модели БП, в сравнении с нормой, в МН СМ на ВЧС нервов ко 2-й нед. они достигали уровня во всех случаях выше нормы в возбудительной последовательности и ниже – в возбудительно-депрессорной, в особенности резко на ВЧС G. На 4-й нед. тетаническое возбуждение на ВЧС нервов также превысило норму в возбудительной последовательности и оказалось ниже – в разнонаправленной. В МН СМ на ВЧС SNc и в нейронах SNc на ВЧС СРи тетаническое возбуждение выявлялось ниже нормы во всех случаях, как на 2-й так и 4-й нед., особенно значительно к 4-й нед., за исключением почти двухкратного превышения нормы при активации СРи в нейронах SNc в разнонаправленной последовательности на 2-й нед.

В представленных нами экспериментах на интактных крысах, в полухронических экспериментах на крысах с ротеноновой моделью БП (контроль) спустя 2 и 4 нед., регистрация активности одиночных МН L₄-L₅ сегментов СМ при ВЧС G, Р нервов задней конечности и SNc, а также – SNc на ВЧС СРи, *online* селекцией и программным математическим анализом было выявлено формирование возбудительных и депрессорных ответов в виде ТД, ТП, комбинируемых в одно- (ТД-ПТД, ТП-ПТП), а также разнонаправленные посттетанические последовательные реакции (ТД-ПТП, ТП-ПТД). У интактных животных, на основе анализа усредненного количества спайков, с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в МН СМ на активацию нервов и SNc выявлено превалирование депрессорных тетанических эффектов (в разнонаправленной последовательности), а в нейронах SNc – выраженное превалирование (в обеих последовательностях). По степени частотной выраженности сравнение депрессорных и возбудительных тетанических эффектов в одно- и разнонаправленных постстимульных проявлениях активности привело к следующему заключению. В МН СМ при активации нервов, как правило, тетаническое возбуждение превалировало над ТД в обеих последовательностях, при активации SNc также, но лишь в однонаправленной последовательности, при фактическом выравнивании – в таковой разнонаправленной. Однако в нейронах SNc при активации СРи, наоборот, в двух случаях имело место превалирование ТД, выраженное в разнонаправленной последовательности. В полухронических экспериментах на крысах с ротеноновой моделью БП в МН СМ показано превышение ТД (за исключением ее приближения к норме на

ВЧС Р к 4-й нед. и снижения – на ВЧС G ко 2-й нед. в депрессорной последовательности), а при активации SNc – снижение во всех случаях. В нейронах SNc на ВЧС СРи выявлено значительное превышение ТД ко 2-й нед. и значительное снижение на 4-й нед. (в депрессорной последовательности). Получено незначительное превышение ТП ко 2-й нед. в МН СМ на ВЧС Р, приближение и резкое снижение – на ВЧС G, снижение и выравнивание на ВЧС SNc и превышение, и снижение в нейронах SNc на ВЧС СРи (в двух соответствующих последовательностях). К 4-й нед. на ВЧС нервов имелось преимущественное приближение ТП к норме, за исключением резкого ее снижения на ВЧС G (в возбuditельно-депрессорной последовательности), на ВЧС SNc – снижение (в особенности резкое в возбuditельной), а в нейронах SNc – без особой разницы. В сравнении с нормой, после 2-й нед. в условиях протекции в МН СМ обнаружено снижение ТД на активацию Р (за исключением депрессорной последовательности), G и SNc, а спустя 4 нед. имело место значительное превышение ТД при активации G, а на ВЧС Р при достаточном повышении (в депрессорной последовательности) незначительное снижение (в депрессорно-возбuditельной).

Таким образом, на модели БП, в сравнении с нормой, в МН СМ ТД в ТД ПТД ко 2-й нед. при ВЧС нервов либо была завышенной, либо не превышала норму, а на ВЧС SNc и в нейронах SNc на ВЧС СРи оказалась ниже. К 4-й нед. ТД при активации Р не превысила норму, G – намного превысила таковую, SNc – приблизилась к ней, а в нейронах SNc – оказалась намного ниже нормы.

В то же время, на модели БП, в сравнении с нормой, в МН СМ ТП в ТП ПТП на ВЧС нервов ко 2-й и 4-й нед. развития БП превысила норму или не достигала ее, а на ВЧС SNc и в нейронах SNc как на 2-й, так и 4-й нед. выявлялась ниже нормы. По степени выраженности у интактных в МН СМ на активацию нервов и SNc ТП превалировала над ТД, а в нейронах SNc – наоборот. На модели БП ко 2-й и 4-й нед. в МН СМ на ВЧС нервов и SNc, в большинстве случаев, ТП превалировала над ТД, в нейронах SNc, как на 2-й, так и 4-й нед. наблюдались обратные эффекты.

Поступила 08.08.24

Մինապտիկ ռեակցիաների փոփոխությունները ողնուղեղում և սև նյութում նորմալ պայմաններում և Պարկինսոնի հիվանդության ռոտենոնային մոդելում

Բ.Յու. Բադալյան, Մ.Յու. Սարգսյան, Ա.Լ. Թորգոմյան

Ուսումնասիրվել է ողնուղեղի շարժանեյրոնների (ՈՇՆ) ակտիվությունը՝ հետին վերջույթների ծալիչ (n. Gastrocnemius – G) և տարածիչ (n. Peroneus communis – P) նյարդերի ու սև նյութի կոմպակտ մասի (SNc)

ակտիվությունը բարձր հաճախականությամբ գրգռմամբ (ԲՀԳ): Հետազոտվել է նաև SNc նեյրոնների ակտիվությունը Պոչավոր կորիզի (Caudate Putamen - CPU) ԲՀԳ-ի ժամանակ՝ հիմնվելով արգելակիչ և դրդիչ հետտանիկ (ՀՏԴ, ՀՏՊ) ու տետանիկ (ՏԴ, ՏՊ) էֆեկտների վրա: Համեմատվել է նաև նույն գործընթացների՝ Պարկինսոնի հիվանդության (ՊՀ) ռոտենոնային մոդելի հետ:

Ինտակտ կենդանիների վերոնշյալ նյարդերի և SNc ակտիվացման դեպքում ՈՇՆ ՏՊ արտահայտման աստիճանը գերակշռել է ՏԴ, իսկ SNc նեյրոններում՝ ընդհակառակը: ՊՀ մոդելի վրա 2 և 4 շաբաթներում ԲՀԳ-ով ՈՇՆ և SNc-ում դեպքերի մեծամասնությամբ ՏՊ-ն գերակշռել է ՏԴ-ին, իսկ SNc նեյրոններում CPU ԲՀԳ-ով ինչպես 2-րդ, այնպես էլ 4 շաբաթներում ՏԴ-ն գերակշռել է ՏՊ-ին: Նորմայի համեմատ 2-րդ շաբաթում վերոհիշյալ նյարդերի ակտիվացման դեպքում ՈՇՆ ՏԴ-ն կամ գերակշռել է, կամ եղել է նորմայից ցածր: SNc-ն ԲՀԳ-ով ակտիվացումից և SNc նեյրոններում եղել է նորմայից ցածր: 4-րդ շաբաթում P, G, SNc ակտիվացման դեպքում ՏԴ-ն չի գերազանցել նորման և փոքր-ինչ բարձրացել է՝ համապատասխանաբար հասնելով նրան, իսկ CPU ԲՀԳ-ով SNc նեյրոններում գրանցվել են նորմայից ցածր ցուցանիշներ: Նյարդերի ԲՀԳ ՈՇՆ ՏՊ նորմայի հետ համեմատելիս 2 և 4 շաբաթ չի գերազանցել նրան, նույնիսկ կտրուկ իջել է 2-րդ շաբաթում G նյարդի ակտիվացումից, իսկ SNc ակտիվացումից գերազանցել է, բայց SNc նեյրոններում չի հասել նորմային:

Changes in Synaptic Reactions in the Spinal Cord and Substantia Nigra in Normal Conditions and in the Rotenone Model of Parkinson's Disease

B. Yu. Badalyan, M. Yu. Saroyan, A. L. Torgomyan

Activity of spinal cord (SC) motoneurons (MN) to high frequency stimulation (HFS) (1s) of flexor (n. Gastrocnemius - G), extensor (n. Peroneus communis - P) nerves of hind limbs and compact part of substantia nigra (SNc) was investigated in the three series of semichronic experiments on adult rats (250 ± 30 g): 1.intact (n=5), 2. bilateral intracerebrally injected by rotenone.

In the SC MN of intact animals, the degree of manifestations of tetanic potentiation prevailed over depression under activation of nerves and SNc. In SNc neurons, revealed patterns were the opposite. At PD model on the 2nd and 4th week, TD prevailed over TP in SC MN at HFS of nerves and SNc in most cases of trials. At the same time, in SNc neurons on the 2nd and 4th weeks TD prevailed over TP. In comparison with norm, under nerves stimulation on the 2nd week in SC MN TD was either over or below the norm in corresponding successions. But under SNc activation and in SNc neurons TD was strongly below the norm. On the 4th week the TD did not

prevail the norm under P activation, considerably prevailed under G activation and approached it in the case of SNc activation. In SNc neurons at CPu HFS the TD was much below the norm. In SC MN under nerves, HFS TP on the 2nd and 4th week either exceeded the norm or did not approach it.

Литература

1. Bloch F., Houeto JL., Tezenas du Montcel S., Bonneville F. et al. Parkinson's disease with camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006 Nov, 77(11):1223-8. doi: 10.1136/jnnp.2006.087908. Epub 2006 Jun 5. PMID: 16754693; PMCID: PMC2077378.
2. Braak H., Sastre M., Del Tredici K. Development of alpha-synuclein immunoreactive astrocytes in the forebrain parallels stages of intraneuronal pathology in sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.*, 2007 Sep, 114(3):231-41. doi: 10.1007/s00401-007-0244-3. Epub 2007 Jun 19. PMID: 17576580.
3. Geertsma HM., Fisk ZA., Sauline L., Prigent A. et al. aSCENT-PD Consortium; Henderson MX, Rousseaux MWC. A topographical atlas of α -synuclein dosage and cell type-specific expression in adult mouse brain and peripheral organs. *NPJ Parkinsons Dis.*, 2024 Mar 19, 10(1):65. doi: 10.1038/s41531-024-00672-8. PMID: 38504090; PMCID: PMC10951202.
4. Hényková E., Kaleta M., Klíčová K., Gonzalez G. et al. Quantitative Determination of Endogenous Tetrahydroisoquinolines, Potential Parkinson's Disease Biomarkers, in Mammals. *ACS Chem Neurosci.*, 2022 Dec 7;13(23):3230-3246. doi: 10.1021/acscchemneuro.2c00516. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36375023.
5. Hubel DH., Wiesel TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex *Journal of Physiology-London*, 160 (1962), pp. 106-154.
6. Mechler F., Ringach DL. On the classification of simple and complex cells. *Vision Res.* 2002 Apr, 42(8):1017-33. doi: 10.1016/s0042-6989(02)00025-1. PMID: 11934453.
7. Nolano M., Provitera V., Manganelli F., Iodice R., Stancanelli A. et al. Loss of cutaneous large and small fibers in naive and l-dopa-treated PD patients. *Neurology*, 2017 Aug 22;89(8):776-784. doi: 10.1212/WNL.0000000000004274. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28747449.
8. Oaklander AL., Nolano M. Scientific Advances in and Clinical Approaches to Small-Fiber Polyneuropathy: A Review. *JAMA Neurol.*, 2019 Oct 1;76(10):1240-1251. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2917. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2019 Dec 1;76(12):1520. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3877. PMID: 31498378; PMCID: PMC10021074.
9. Okuma Y. Freezing of gait and falls in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(2):255-60. doi: 10.3233/JPD-130282. PMID: 24577502.
10. Palombi O., Shin JW, Watson C., Paxinos G. Neuroanatomical affiliation visualization-interface system. *Neuroinformatics*, 2006 Winter;4(4):299-317. doi: 10.1385/NI:4:4:299. PMID: 17142839.
11. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 2002 Spring;14(2):223-36; discussion 222. doi: 10.1176/jnp.14.2.223. PMID: 11983801.
12. Smith TM., Lee D., Bradley K., McMahon SB. Methodology for quantifying excitability of identified projection neurons in the dorsal horn of the spinal cord, specifically to study spinal cord stimulation paradigms. *J Neurosci Methods*, 2020 Jan 15;330:108479. doi: 10.1016/j.jneumeth.2019.108479. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31705935.
13. Vivacqua G., Casini A., Vaccaro R., Salvi EP. et al. Spinal cord and parkinsonism: neuromorphological evidences in humans and experimental studies. *J Chem Neuroanat.*, 2011 Dec;42(4):327-40. doi: 10.1016/j.jchemneu.2011.03.001. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21392570.