

Соотношение возбуждательных и тормозных синаптических процессов в динамике развития модели болезни Паркинсона под воздействием галармина

А.А. Налбандян

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

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, мотонейроны спинного мозга, экстензорный и флексорный нервы, черная субстанция, хвостатое ядро, одиночная спайковая активность

В развитии патологии, сходной с болезнью Паркинсона (БП) у крыс, среди негенетических или экологических факторов, гербицид ротенон занимает ведущее место [11]. Поэтому для изучения механизмов повреждения допаминергических (ДА) нейронов и оценки нейрохимических и иммуногистохимических, поведенческих и когнитивных проявлений, в особенности до 4 нед. выживания, он признан в качестве надежной модели БП при интрацеребральном его введении [15]. Митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс являются патофизиологическими механизмами, вовлекаемыми в ротеноновой модели и генетических формах БП [19]. Ротенон – митохондриальный яд, содействующий оксидативному стрессу [21]. Оказалось большим пробелом исключение вовлечения спинного мозга (СМ) в прогрессию БП в качестве экстраингитальной структуры и признанного потенциальной мишенью терапевтических приложений [5, 12, 13]. С доказательством активного вовлечения СМ особое внимание начали уделять немоторным симптомам в качестве преклинических, а нигростриатная дегенерация оказалась ответственной лишь за экстрапирамидные моторные признаки [20]. Предполагается, что патологические манифестации впервые определяются в СМ, затем прогрессируют в каудо-ростральном направлении до мезенцефалона, чем объясняются неДА симптомы, предшествующие клеточной гибели в черной субстанции (SN) [4]. Исследование каудо-ростральной прогрессии БП у трансгенных мышей [14], включая тяжелые моторные нарушения, выявило СМ клеточную гибель, митохондриальные альтерации и тяжелые воспалительные реакции в глиальных клетках [4]. Таким образом, механизмы, ответственные за нейрональную дегенерацию при БП, сложные и

во многом неясные и сомнительно, что только недостаток ДА нейронов в компактной части SN ответствен за характерные моторные симптомы, ведущие к симптоматической терапии [6, 18].

Целью исследования явилось изучение соотношения синаптической потенциации и депрессии в мотонейронах (МН) СМ при тетанической стимуляции экстензорного и флексорного нервов задней конечности, SN и активности последней на стимуляцию хвостатого ядра (*caudate putamen* – CPu) на ротеноновой модели БП в условиях протекторного воздействия галармина.

Материал и методы

Эксперименты проводили в 3 сериях на зрелых разнополых крысах Альбино (200-250 г): интактных (n=5), билатерально инъецированных интрацеребрально ротеноном (12 мкг в 0.5 мкл димексида со скоростью 0.1 мкл/мин) в “medial forebrain bundle” по координатам стереотаксического атласа [17] (AP+0.2; L±1.8; DV+8 мм) (n=20) и выдержанных до острого эксперимента 2 (n=6) и 4 (n=7) нед. с системным введением (со следующего дня, семь инъекций через день) пролином богатого пептида (PRP-1, или галармина) – нейрогормона и иммуномодулятора, из расчета 10γ/100 г, 1 нед. спустя после интрацеребральной инъекции ротенона и выдержанных до острого эксперимента 2 (n=5), 4 (n=9) нед. Проведено изучение активности МН поясничного отдела СМ на высокочастотную стимуляцию (ВЧС) экстензорного (*n. Peroneus communis* – Р) и флексорного (*n. Gastrocnemius* – G) коллатеральных ответвлений седалищного нерва и SN (compact part) (AP-5.0; L±2.0; DV+7.5-8.0 мм), а также нейронов SN на ВЧС хвостатого ядра (*caudate putamen* – CPu) (AP+1.7, L±2.0 и DV+4.0 мм). Все эксперименты проводили согласно «правилам ухода за лабораторными животными» (публикации NIH за № 85-23, исправленной в 1985 году). Операции проводили под пентобарбиталовым наркозом (40 мг/кг, в/б). После фиксации черепа в стереотаксическом аппарате производили крапнеотомию, дорсальную ламинэктомию пояснично-крестцового отдела СМ и отсепаровку флексорного и экстензорного ответвлений седалищного нерва. Затем животных обездвигивали 1% дитиллином (25 мг/кг, в/б) и переводили на искусственное дыхание. Регистрацию электрической спайковой активности МН СМ и нейронов SN, по координатам того же атласа, производили стеклянными микроэлектродами с кончиком порядка 1-2 мкМ, заполненными 2М раствором NaCl, которые вживляли в передние рога серого вещества поясничных сегментов (L4-L5) в область МН СМ (VIII-IX пластины по Рекседу) и SN. ВЧС (0,05мс, 0,10-0,16 мА, 50 Гц в течение 1 сек) нервов G и Р осуществляли биполярными серебряными электродами. Раздражали CPu с ипсилатеральной стороны вольфра-

мовыми биполярными электродами одиночными прямоугольными толчками тока (длительность 0.5 мс, частота 50, 100 Гц в течение 1 сек).

Проводили программный математический анализ одиночной спайковой активности МН СМ (n=785) и нейронов SN (n=219) в норме, на модели БП спустя 2 и 4 нед. и леченной галармином спустя 2 и 4 нед. Активность проявлялась в виде тетанической потенциации (ТП) и депрессии (ТД) с последующей посттетанической потенциацией (ПТП) и депрессией (ПТД). On line регистрацию производили на основе программы, обеспечивающей построение суммированных и усредненных перистимульных (PETH Average) и гистограмм частоты (Frequency Average) для избираемых сравниваемых групп спайкинга нейрональной активности. 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 (до нескольких сотен спайков за 20-секундный интервал после действия стимула), использовалась разновидность указанного теста, учитывающая его асимптотическую нормальность – z-тест. Сравнение критических значений с табличными значениями нормального распределения при уровнях значимости 0.05, 0.01 и 0.001 (для различных испытаний) показывает, что в результате ВЧС для большинства выборок спайкинга нейрональной активности имеется статистически значимое изменение как минимум с уровнем значимости 0.05.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ импульсной активности одиночных МН СМ на ВЧС нервов Р, G и SN и нейронов SN при ВЧС СРи в норме (n=220; n=187 и n=33 соответственно), на модели БП спустя 2 (n=194; n=122 и n=72) и 4 (n=192; n=157 и n=35 соответственно) нед. и в сочетании с введением галармина спустя 2 (n=160; n=115 и n=45 соответственно) и 4 (n=238; n=204 и n=34 соответственно) нед. выявил формирование тетанических возбуждательных и депрессорных ответов, с последующими постстимульными проявлениями активности, исчисляемых на основе усредненного количества спайков (PETH), с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average).

Ко 2-й нед. развития модели БП (рис. 1 и 2) в МН СМ при ВЧС Р на модели БП выявили снижение престимульного уровня ТД в ТД ПТД в пределах 4-кратного, что было намного выше нормы (2.5); ТД в ТД ПТП достигала 5-кратного снижения, что также оказалось выше нормы (4) (рис. 1 А). В МН СМ на ВЧС G ТД в ТД ПТД достигала 4-кратного снижения, что было выше нормы (3); ТД в ТД ПТП – также 4-кратного снижения

выше нормы (3.5) (рис. 1 Б). В МН СМ при ВЧС SN ТД в ТД ПТД определялась порядка 1.5-кратного снижения, ниже нормы (2.5); ТД в ТД ПТП – 1.6-кратного снижения, также ниже нормы (2) (рис. 1 В). В нейронах SN при ВЧС СРи ТД в ТД ПТД достигала 16-кратного занижения, вдвое выше нормы (8); ТД в ТД ПТП также оказалась выше нормы (12- против 7-кратного соответственно). В МН СМ при ВЧС нерва Р ТП в ТП ПТП через 2 нед. на модели БП превышала престоимый уровень лишь в 5.3 раза, что было ниже нормы (4.75), а ТП в ТП ПТД – порядка 2-кратного и также не достигала нормы (3.5) (рис. 2 А). В МН СМ на ВЧС нерва G ТП в ТП ПТП достигала 3-кратного превышения, выше нормы (2.8), а ТП в ТП ПТД – 1.16-кратного, намного ниже нормы (3.5) (рис. 2 Б). В МН СМ при ВЧС SN ТП в ТП ПТП исчислялась порядка 1.5-кратного превышения, намного ниже нормы (3.5), ТП в ТП ПТД – 1.4-кратного превышения, ближе к норме (1.55) (рис. 2 В). В нейронах SN при ВЧС СРи ТП в ТП ПТП достигала 2.8-кратного превышения, выше нормы (1.75); ТП в ТП ПТД также оказалась выше нормы (2.4 против 1.3).

В условиях протекции галармином на модели БП 2 нед. спустя в МН СМ на ВЧС Р ТД в ТД ПТД достигала 5-кратного занижения, вдвое выше нормы (2.5); ТД в ТД ПТП – также 5-кратного, выше нормы (4) (рис. 1 А). В МН СМ на ВЧС G ТД в ТД ПТД достигала 3-кратного занижения, равного норме (3), а ТД в ТД ПТП – 5-кратного, выше нормы (3.5) (рис. 1 Б). В МН СМ на ВЧС SN ТД в ТД ПТД оказалась выше нормы (3 против 2.5), но ТД в ТД ПТП – порядка 5-кратного, более чем в два раза выше нормы (2) (рис. 1 В). Наконец, в нейронах SN ТД в ТД ПТД на ВЧС СРи достигала 6-кратного занижения, ниже нормы (8), а ТД в ТД ПТП – 5-кратного, опять ниже нормы (7) (рис. 1 Г). При протекции галармином 2 нед. спустя в МН СМ на ВЧС Р ТП в ТП ПТП выявила 3-кратное превышение, ниже нормы (4.75); ТП в ТП ПТД – 1.16-кратное, намного ниже нормы (3.5) (рис. 2 А). В МН СМ на ВЧС G ТП в ТП ПТП достигала 1.33-кратного завышения, опять ниже нормы (2.8), а ТП в ТП ПТД – 1.12-кратного, намного ниже нормы (3.5) (рис. 2 Б). В МН СМ на ВЧС SN ТП в ТП ПТП исчислялась порядка 2-кратного завышения, ниже нормы (3.5), а ТП в ТП ПТД – 1.5-кратного, уже ближе к норме (1.55) (рис. 2 В). В нейронах SN на ВЧС СРи не регистрировались возбуждающие реакции, в отличие от нормы (рис. 2 Г).

Спустя 4 нед. в МН СМ при ВЧС Р на модели БП ТД в ТД ПТД исчислялась в пределах 3-кратного занижения, выше нормы (2.5), и достигала 2.5-кратного снижения с введением галармина, равного норме (2.5); ТД в ТД ПТП на модели БП достигала 3-кратного занижения, ниже нормы (4), но с лечением – 4.5-кратного, выше нормы (4) (рис. 3 А). В МН СМ при ВЧС G ТД в ТД ПТД 2-кратно снижала престоимый уровень, что было ниже уровня нормы (3), но с лечением достигла 5-кратного занижения, выше нормы (3), в 2.5 раза выше такового в патологии (2); ТД в ТД

ПТП без лечения достигала лишь 1-кратного занижения, что также было ниже нормы уже в 3.5 раза, но с лечением достигла 8-кратного занижения, что значительно превышало уровень в патологии и в норме (8- и 2.3-кратно соответственно) (рис. 3 Б). В МН СМ на ВЧС SN ТД в ТД ПТД на модели БП оказалась в пределах 3-кратного занижения, выше нормы (2.5), и с лечением достигла 4.5-кратного занижения, выше нормы (2.5), и 1.5 раза выше такового в патологии (без лечения); ТД в ТД ПТП достигала

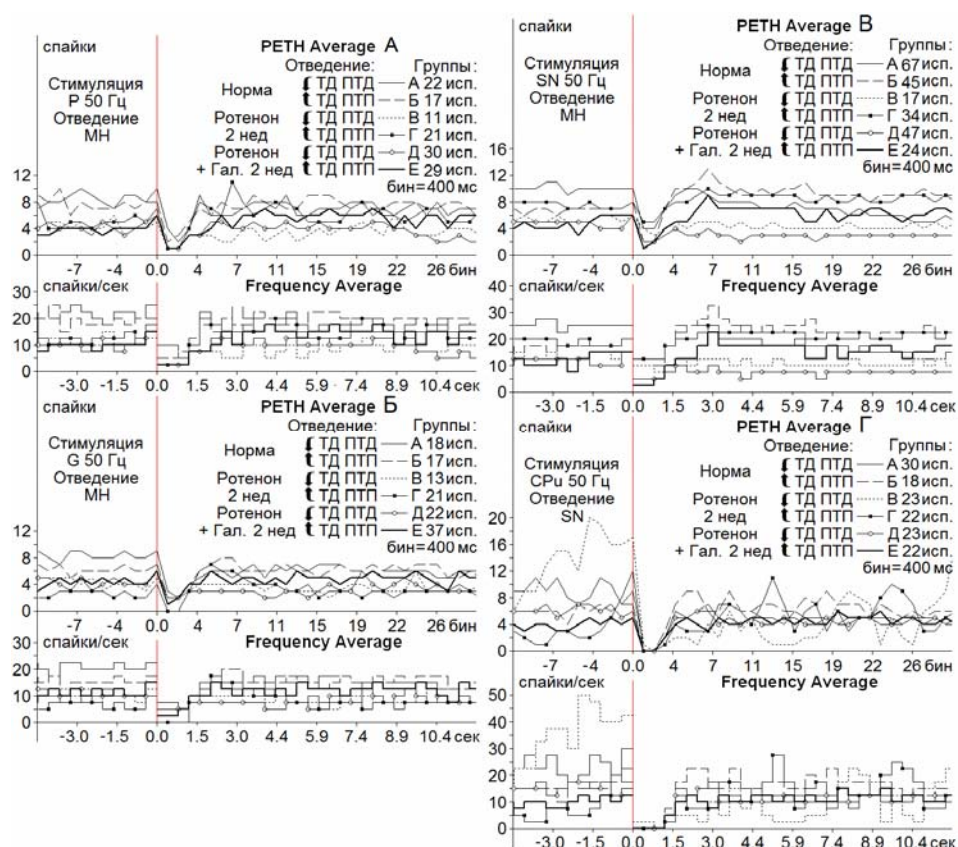


Рис. 1. Усредненные перистимульные (PETN Average) и гистограммы частоты (Frequency Average) депрессорных (группы А, В, Д) и смешанных–депрессорно-возбудительных (группы Б, Г, Е) постстимульных тетанических и посттетанических проявлений активности МН СМ на ротеноновой модели БП спустя 2 нед. (группы В, Г) и в сочетании с введением галармина (группы Д, Е), в сравнении с нормой (группы А, Б) при ВЧС (50 Гц, 1 сек) Р (А), G (Б), SN (В) и нейронов SN на ВЧС СРu (Г). Здесь и на следующем рисунке: тетаническая и посттетаническая депрессия (ТД, ПТД) и потенция (ТП, ПТП), G и Р (*n. Peroneus communis* и *n. Gastrocnemius* соответственно), SN (черная субстанция), СРu (хвостатое ядро). Остальные обозначения на рисунке

лишь 2-кратного занижения, равного норме (2), а с лечением – 6-кратного, в 3 раза выше нормы и патологии (2) (рис. 3 В). В нейронах SN на ВЧС

СРи при БП ТД в ТД ПТД доходила до 2.33-кратного занижения, намного меньше нормы (8), а с лечением – 3.4-кратного занижения, ниже нормы в 2.35 раза, но превосходила патологию без лечения в 1.46 раза; ТД в ТД ПТП исчислялась порядка 1.66-кратного занижения, ниже нормы (7) и в 2 раза выше патологии с лечением (3.2) (рис. 4 Г).

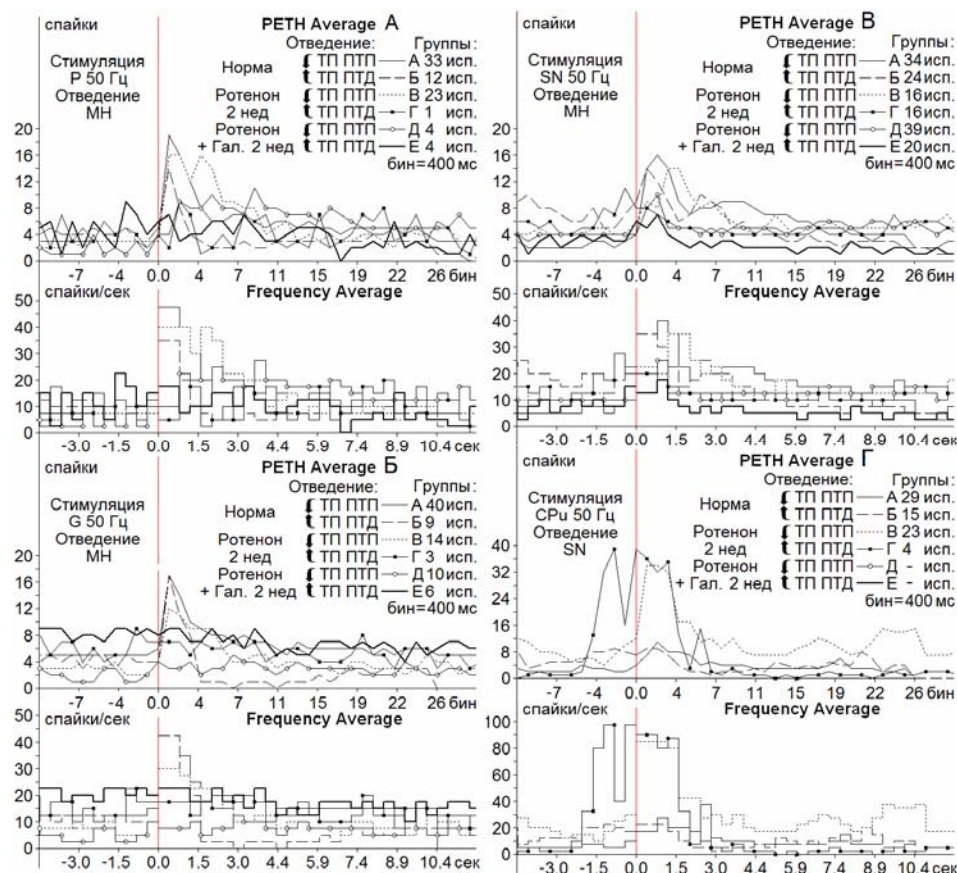


Рис. 2. Усредненные перистимульные (PETN Average) и гистограммы частоты (Frequency Average) возбудительных (группы А, В, Д) и смешанных – возбудительно-депрессорных (группы Б, Г, Е) постстимульных тетанических и посттетанических проявлений активности МН СМ на ротеиновой модели БП спустя 2 нед. (группы В, Г) и в сочетании с введением галармина (группы Д, Е), в сравнении с нормой (группы А, Б) при ВЧС (50 Гц, 1 сек) Р (А), G (Б), SN (В)

В МН СМ 4 нед. спустя ТП в ТП ПТП при ВЧС Р на модели БП выявила 2.5-кратное превышение, почти в два раза ниже нормы (4.75) и равное таковому с протекцией (2.5); ТП в ТП ПТД исчислялась в пределах 2-кратного превышения в патологии, ниже нормы (3.5), а с протекцией лишь 1.16-кратного, даже ниже такового на модели БП (2) (рис. 4 А). ТП в ТП ПТП в МН СМ при ВЧС G достигала лишь 2-кратного

превышения на модели БП против 2.8-кратного в норме и уже 3-кратного в патологии с протекцией, несколько выше нормы (2.8); ТП в ТП ПТД при БП оказалась еще более низкой – порядка 1.33-кратного превышения, ниже нормы (3.5), а с протекцией отсутствовала вообще. В МН СМ ТП в ТП ПТП на ВЧС SN определялась лишь порядка 1.5-кратного превышения на модели БП, меньше нормы (3.5) и приближалась к таковой с протекцией (1.4); ТП в ТП ПТД на модели БП оказалась в пределах, близких к норме (1.8 против 1.55), но несколько выше патологии с протекцией (1.5) (рис. 4 В). Наконец, в нейронах SN при ВЧС СРu ТП в

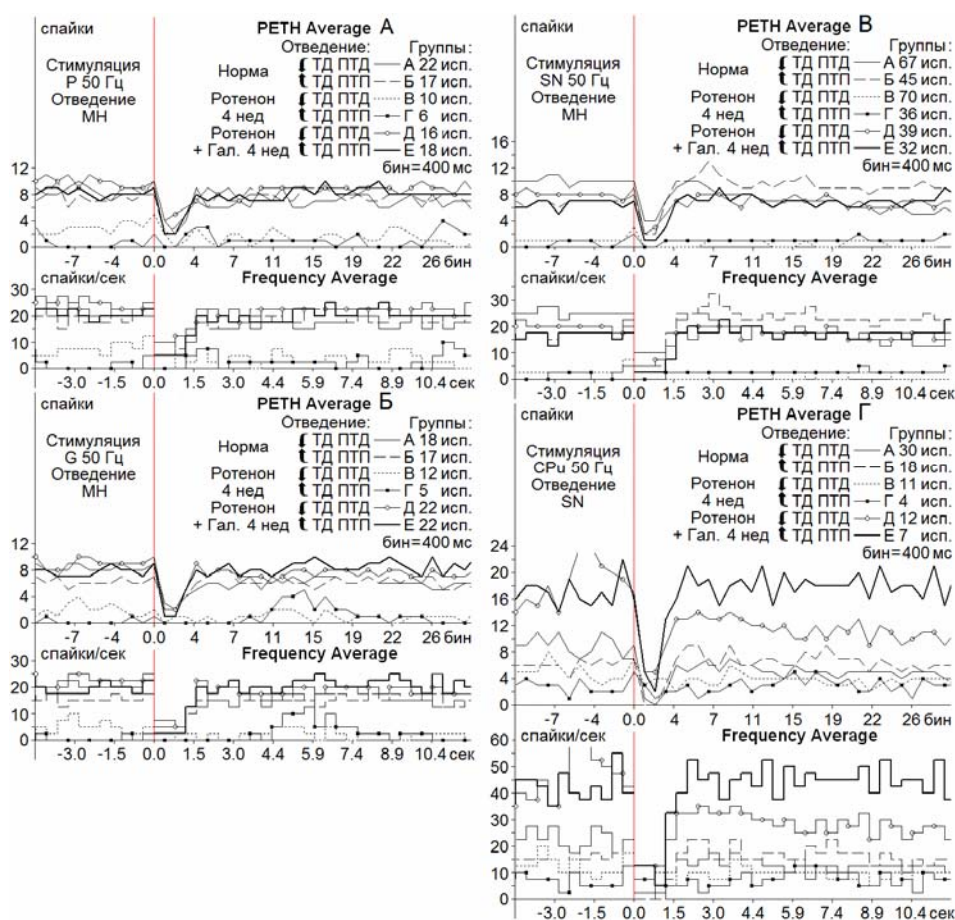


Рис. 3. Усредненные перистимульные (PETH Average) и гистограммы частоты (Frequency Average) депрессорных (группы А, В, Д) и смешанных –депрессорно-возбудительных (группы Б, Г, Е) постстимульных тетанических и посттетанических проявлений активности МН СМ на ротеноновой модели БП спустя 4 нед. (группы В, Г) и в сочетании с введением галармина (группы Д, Е), в сравнении с нормой (группы А, Б) при ВЧС (50 Гц, 1 сек) Р (А), G (Б), SN (В) и нейронах SN на ВЧС СРu (Г)

ТП ПТП достигала 1.33-кратного превышения в патологии, ниже нормы (1.75), но с протекцией достигла 3.8-кратного превышения, выше нормы в 2.2 раза; ТП в ТП ПТД достигла 1.25-кратного превышения, ниже патологии, с протекцией (1.86), приближающейся к норме (рис. 4 Г).

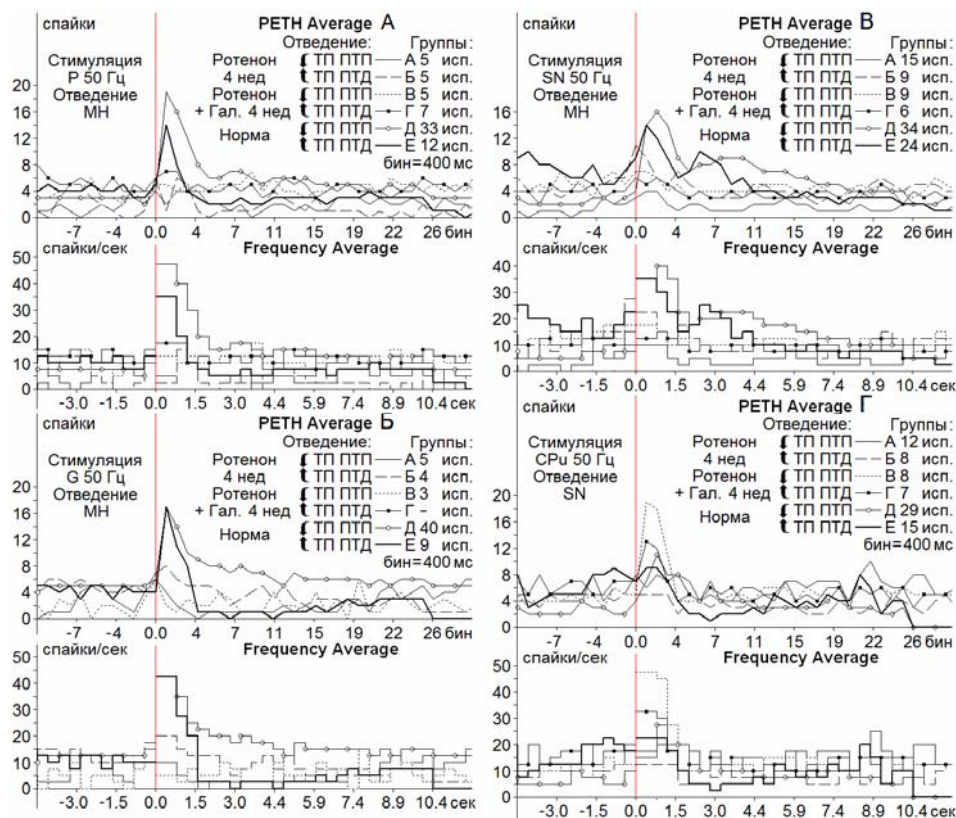


Рис. 4. Усредненные перистимульные (PETN Average) и гистограммы частоты (Frequency Average) возбудительных (группы А, В, Д) и смешанных – возбуждительно-депрессорных (группы Б, Г, Е) постстимульных тетанических и посттетанических проявлений активности МН СМ на ротеноновой модели БП спустя 4 нед. (группы В, Г) и в сочетании с введением галармина (группы Д, Е), в сравнении с нормой (группы А, Б) при ВЧС (50 Гц, 1 сек) Р (А), Г (Б), SN (В) и нейронов SN на ВЧС СРи (Г)

Для окончательного заключения, на основе соответствующих подсчетов по количественному соотношению (рис. 5а и 5б) разнонаправленных постстимульных депрессорных и возбудительных реакций, в сравнении с нормой, в вышеотмеченные сроки испытаний в патологии и под воздействием галармина, составлены дисковые диаграммы, в которых они наглядно представлены для всех вышеприведенных случаев.

В целом, и в патологии, и в условиях протекции в настоящих экс-

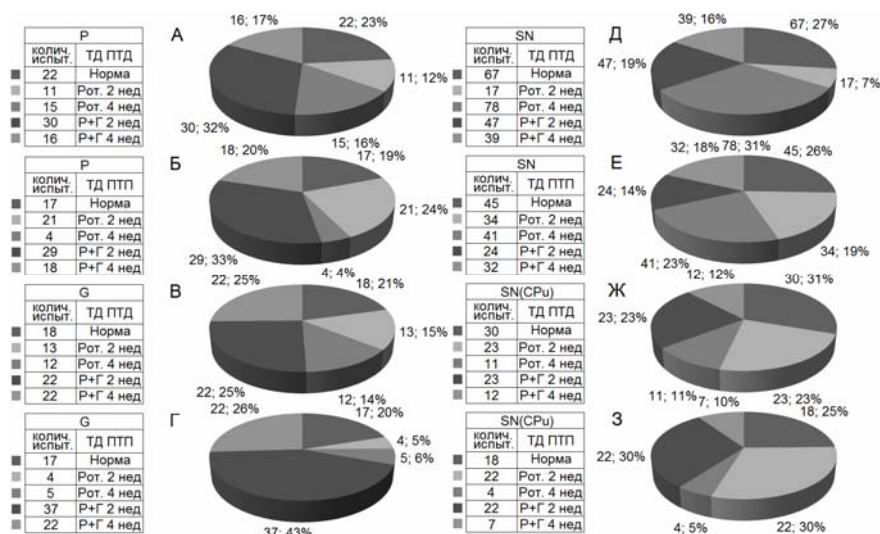


Рис.5а. Процентное соотношение количества тетанических депрессорных (в последовательности с таковыми посттетаническими эффектами) (А, В, Д, Ж) и смешанных–депрессорно-возбудительных (Б, Г, Е, З) постстимульных проявлений активности в одиночных МН СМ на ВЧС экстензорного – Р (А, Б), флексорного – Г (В, Г) нервов, SN (Д, Е) и в нейронах SN на ВЧС CPu (Ж, З) на ротеиновой модели БП с системным введением галармина. Обозначения: Рот. – ротеион, Р+Г – ротеион+галармин

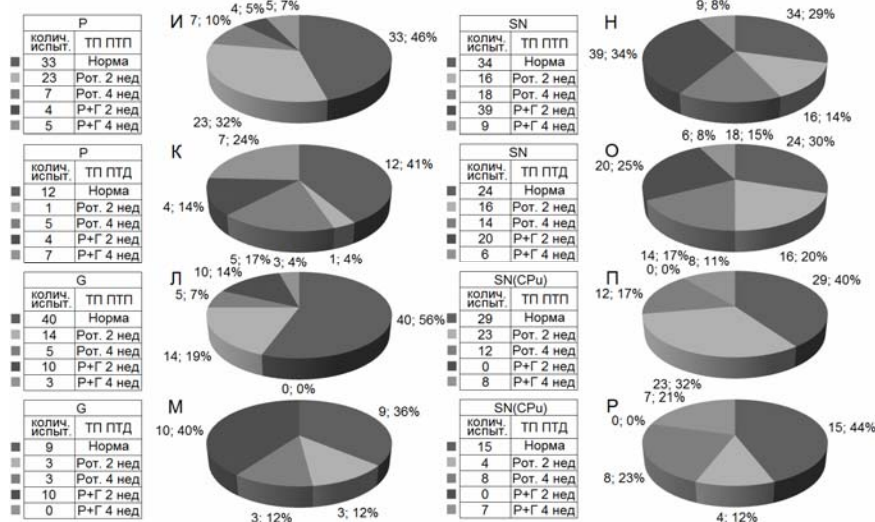


Рис.5б. Процентное соотношение количества тетанических и посттетанических возбудительных (И, Л, Н, П соответственно) и смешанных –возбудительно-депрессорных (К, М, О, Р) постстимульных проявлений активности в одиночных МН СМ на ВЧС Р (И, К), Г (Л, М) нервов, SN (Н, О) и в нейронах SN при ВЧС CPu (П, Р) на модели БП с введением галармина

периментах, следует отметить сравнительно худшую выраженность возбудительных постстимульных эффектов в МН СМ, за исключением нейронов SN в возбuditельно-депрессорной последовательности, в то время как депрессорные, наоборот, в условиях протекции выявлялись или выше или ближе к норме, за исключением нейронов SN, которые, тем не менее, превышали таковые в патологии без протекции. Иными словами, показатели противодействия нейродегенерации, в частности, на примере углубления депрессии и восстановления возбуждения, оказались относительно более эффективными в поздние сроки.

В настоящем исследовании следует оценить значение депрессорных тетанических проявлений активности МН СМ и SN, лучше выраженных в начальной стадии восстановления. Полагается выдвижение депрессорных тетанических реакций при нейродегенерациях различного происхождения, в качестве протекторных в начальной стадии восстановления и содействующих восстановлению исходного соотношения возбудительных и депрессорных процессов. Нами ранее протекторное назначение ГАМК показано в исследованиях по неспецифической нейродегенерации, в частности, в ядре Дейтерса (односторонняя лабиринтэктомия) [7], в СМ в условиях латеральной гемисекции [8, 10], на поврежденном периферическом нерве [1, 2] и при специфической нейродегенерации в гиппокампе (на амилоидной модели болезни Альцгеймера) [9, 22], в нейронах преимущественно ГАМК-ергической природы, в которых интенсивно рано вовлекаемые депрессорные реакции сопровождают процесс восстановления до его завершения. Подтверждением предположения об универсальном протекторном назначении ГАМК-ергического торможения служат также литературные данные, свидетельствующие о том, что в некоторых системах в течение развития нервной системы ГАМК действует в качестве фактора, влияющего на различные признаки, включающие пролиферацию, миграцию, а также дифференциацию и созревание синапса, клеточную гибель и экспрессию рецептора ГАМК_A [16]. К тому же, устойчивое углубление депрессии в наших вышеотмеченных работах являлось следствием привлечения в качестве протекторной категории галармина – гипоталамического нейропептида-иммуномодулятора. В настоящей работе, где также не исключено вовлечение истинного ГАМК-ергического торможения в течение ТД и ПТД, с целью углубления депрессии в изученных структурах, естественно, возникла необходимость терапевтического воздействия галармина в процессе де- и регенерации. В подтверждение, современные исследования на клеточном и сетевом уровнях доказывают, что синаптическое торможение не может оцениваться лишь в качестве противостоящей синаптическому возбуждению и дополнительно обслуживает высоко специфические функции в нервной системе млекопитающих [3].

Поступила 03.03.14

Գալարմինի ազդեցության տակ դրդող և արգելակող սինապսային պրոցեսների հարաբերակցությունը Պարկինսոնի հիվանդության մոդելի զարգացման դինամիկայում

Ա.Ա. Նալբանդյան

Կիսախրոնիկ փորձերում Ալբինո ինտակտ առնետների մոտ Պարկինսոնի հիվանդության (ՊՀ) ռոտենոնային մոդելի վրա և գալարմինով պրոտեկցիայի պայմաններում 2-4 շաբաթ անց հետին վերջույթի ծալիչ (G), տարածիչ (P) նյարդերի Սև նյութի (ՄՆ), ինչպես նաև ՄՆ-ից պոչավոր կորիզի (n=219), բարձր հաճախականության զրգոման (ԲՀԳ) ժամանակ ողնուղեղի L4-L5 հատվածների շարժիչ նեյրոնների (ՇՆ) ակտիվության գրանցումը on-line ընտրությամբ և դեպրեսոր, դրդող տետանիկ (ՏԴ և ՏՊ) ու պոստտետանիկ (ՏԴ ՊՏԴ և ՏԴ ՊՏՊ) էֆեկտների հիման վրա մաթեմատիկական ծրագրային անալիզով հայտնաբերվել է հետևյալը. ՊՀ մոդելի վրա 2 շաբաթ անց փորձարկումներում ողնուղեղի ՇՆ-ում դիտվում է նորմայից բարձր ՏԴ միայն ՏԴ ՊՏՊ-ում, բացառությամբ P ակտիվացման և ավելի ուժեղ ՄՆ-ի նեյրոններում՝ ՏԴ ՏԴ ՊՏԴ-ում: Պրոտեկցիայի ժամանակ 2 շաբաթում ողնուղեղի ՇՆ-ում ՏԴ-ն գերազանցապես բարձր է նորմայից, իսկ ՄՆ-ի նեյրոններում հասնում է նորմայի: 2 շաբաթում ողնուղեղի ՇՆ-ում առանց պրոտեկցիայի դիտվում է ՏՊ-ի աննշան բարձրացում ՏՊ ՊՏՊ-ում և նվազում ՏՊ ՊՏԴ-ում, պրոտեկցիայով ՇՆ-ում ՏՊ արտահայտված է նորմայից զգալի ցածր, պաթոլոգիայից ցածր ՏՊ ՊՏՊ-ում և պաթոլոգիային մոտ ՏՊ ՊՏԴ-ում, իսկ ՄՆ-ի նեյրոններում ընդհանրապես չի դրսևորվում: Պրոտեկցիայով 4 շաբաթում ողնուղեղի ՇՆ-ում դիտվում է ՏԴ-ի բարձրացում G-ի ԲՀԳ ժամանակ, ինչը մոտենում է նորմայի կամ գերազանցում է նրան ՏԴ ՊՏՊ-ում և ՄՆ-ի - այդպիսիների երկուսում, բացառությամբ ՄՆ-ի նեյրոնների, որոնք ակտիվանում են նորմայից ցածր, կամ պաթոլոգիայից բարձր: Պրոտեկցիայի 4 շաբաթում ողնուղեղի ՇՆ-ում ՏՊ-ն գերազանցապես նորմայից ցածր է և նույնիսկ պաթոլոգիայից, հաճախ նկատելի, բացառությամբ ՄՆ-ի ակտիվացման ՏՊ ՊՏԴ-ում: Մինչդեռ առանց պրոտեկցիայի ՄՆ նեյրոններում ՏՊ բարձր է նորմայից: Այսպիսով և՛ պաթոլոգիայի, և՛ պրոտեկցիայի ժամանակ նկատվում է ողնուղեղի ՇՆ-ում տետանիկ դրդող էֆեկտների համեմատաբար վատ արտահայտվածություն, բացառությամբ ՄՆ-ի նեյրոնների, այն դեպքում երբ դեպրեսիվ, ընդհակառակը, պրոտեկցիայի պայմաններում դրսևորվում են բարձր կամ նորմայի մոտ, բացառությամբ ՄՆ-ի նեյրոնների, որոնք գերազանցում են այդպիսիներին առանց պրոտեկցիայի պաթոլո-

գիայում: Այլ խոսքով, ներդրողներացիայի հակազդեցության ցուցանիշները, մասնավորապես դեպրեսիայի խորացման պայմաններում համեմատաբար ավելի էֆեկտիվ են ուշ ժամկետներում:

Correlation of excitatory and inhibitory synaptic processes in dynamics of development of Parkinson's disease model under the influence of galarmin

A.A.Nalbandyan

In intact Albino rats, on rotenon model of Parkinson's disease (PD) in conditions of protection with galarmin after 2 and 4 weeks activity registration of MNs of spinal cord (SC) L4-L5 segments ($n = 617$) in response to high frequency stimulation (HFS) of flexor (G), extensor (P) nerves of hind limbs and *substantia nigra* (SN), as well as SN to HFS of *Caudate Putamen* ($n = 219$) by means of online selection and software mathematical analysis based on depressor and excitatory tetanic (TD and TP) and post tetanic (TD PTD and TD PTP) effects there was revealed the following: after 2 weeks of PD in SC MNs it was observed TD above the norm only in TD PTP, except activation of P, more powerful the SN neurons - TD in the TD PTD. With protection at the end of 2d week, TD in SC MNs were mostly above the norm, and in SN neurons reached the norm. To 2 week in SC MNs without protection we observed slight excess of TP in the TP PTP and decrease – in TP PTD, with the protection, TP in SC MNs were detected much below the norm, below pathology – in TP PTP and closer to the pathology – in TP PTD, but in SN neurons were not determined. By 4 weeks with the protection in the SC MNs seen excess of TD under HFS of G approaching the norm was seen or its exceed in TD PTP and SN – in those two, except neurons of SN, activated below the norm, but above pathology. At 4th week with protection in the SC MNs TP turned mostly below the norm, and even pathology, except activation of SN in TP PTD. However, in SN neurons TP without protection was above the norm. Thus, in the pathology and protection, comparatively worst severity of tetanic excitatory effects in SC MNs is recorded, except in neurons of SN, while in depresssive conditions of protection the activity is identified above or close to the norm with the exception of SN neurons, which however, exceeds those in pathology. Finally, the indices resisting neurodegeneration, in particular on the example, the deepening of tetanic depression was relatively more efficient in the late periods.

Литература

1. Минасян А.Л., Азнаурян А.В., Чавушян В.А., Меликсетян И.Б., Саркисян Дж.С. Динамика нейродегенеративных и регенеративных процессов в флексорном и экстензорном ответвлениях седалищного нерва после раздавливания в условиях воздействия пролином-обогащенного пептида (PRP-1). *Нейрохимия*, 2012, т. 29, 1, с. 63-74.
2. Саркисян Дж.С., Ягдзян Г.В., Абрамян Д.О., Чавушян В.А., Меликсетян И.Б., Погосян М.В., Галоян А.А. Стимуляция регенерации периферического нерва гипоталамическим пролином-богатым пептидом PRP-1 (Галармином) *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии* М., 2005, т. 4, с. 19-30.
3. Birke G., Draguhn A. No Simple Brake – the Complex Functions of Inhibitory. *Pharmacopsychiatry*, 2010, vol. 43, S1, p. 21–31.
4. Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 2003, vol. 24(2), p. 197–211.
5. Dickson D.W., Braak H., Duda J.E., Duyckaerts C., Gasser T., Halliday G.M., Hardy J., Leverenz J.B., Del Tredici K., Wszolek Z.K., Litvan I. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.*, 2009. V. 8, 12, p. 1150–1157.
6. Fahn S., Sulzer D. Neurodegeneration and neuroprotection in Parkinson disease. *Neuro Rx.*, 2004, 1, 139-154.
7. Galoyan A.A., Khalaji N., Hambardzumyan L.E., Manukyan L.P., Meliksetyan I.B., Chavushyan V.A., Sarkisian V.H., Sarkissian J.S. Protective Effects of Hypothalamic Proline-Rich Peptide and Cobra Venom Naja Naja Oxiana on Dynamics of Vestibular Compensation Following Unilateral Labyrinthectomy. *Neuroch. Res.*, 2010. V. 35, p. 1747-1760.
8. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Chavushyan E.A., Sulkhanyan R.M., Avakyan Z.E., Avetisyan Z.A., Grigorian Y.Kh., Abrahamyan D.O. Neuroprotective action of hypothalamic peptide PRP-1 at various time survival following spinal cord hemisection. *Neurochem. Res. (New York)*, 2005, V. 30, 4, p. 507-525.
9. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Chavushyan V.A., Meliksetyan I.B., Avagyan Z.E., Poghosyan M.V., Vahradyan H.G., Mkrtchyan H.H., Abrahamyan D.O. Neuroprotection by hypothalamic peptide proline-rich peptide-1 in Abeta 25-35 model of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dement.*, 2008. V. 4, 5, p. 332-344.
10. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Chavushyan V.A., Meliksetyan I.B., Avakyan Z.E., Sulkhanyan R.M., Poghosyan M.V., Avetisyan Z.A. Neuroprotective action of new hypothalamic peptide PRP-3 at various time survival following spinal cord hemisection. *Neurochemical Journal (RAS and NAS RA)*, 2007, V. 1, 2, p. 160-172.
11. Hanan M. Abd-El.Gawad, Dalaal M. Abdallah, Hanan S. El-Abhar. Rotenone-induced Parkinson's Like Disease: Modulating Role of Coenzyme Q10. *Journal of Biological Sciences*, 2004, vol. 4 (4), p. 568-574.
12. Knaryan V.H., Samantaray S., Le Gal C., Ray S.K., Banik N.L. Tracking extranigral degeneration in animal models of Parkinson's disease: Quest for effective therapeutic strategies. *J. Neurochem.*, 2011. V. 118, 3, p. 326–338.
13. Lim SY, Fox SH, Lang AE. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 2009. V. 66, p. 167–172.
14. Mendritzki S., Schmidt S., Szczepan T., Zhu X.R., Segelcke D., Lubbert H. Spinal cord pathology in alpha-synuclein transgenic mice. *Parkinson's Disease. Parkinson's Disease*, 2010, V. 2010, p. 375-462.
15. 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.*, 2011, Sep 28.
16. Owens D.F., Kriegstein A.R. Is there more to GABA than synaptic inhibition, *Nat. Rev. Neuroscience*, 2002, V. 3, p. 715-727.

17. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Acad. Press, New York, 5th ed. 2005. 367 p.
18. Sulzer D., Surmeier D.J. Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease. *Mov, Disord.*, 2013, 28, 41-50.
19. Tanner C.M., Kamel F., Ross G.W., Hoppin J.A. et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ. Health Perspect.*, 2011., V. 119, 6, p. 866-872.
20. Vivacqua G., Casini A., Vaccaro R., Salvi E.P., Pasquali L., Fornai F., Yu S., D'Este L. Spinal cord and parkinsonism: Neuromorphological evidences in humans and experimental studies. *J. Chem. Neuroanat.*, 2011, 4, V. 2, 4, p. 327-340.
21. Wu Y.N., Johnson S.W. Dopamine oxidation facilitates rotenone-dependent potentiation of currents in rat substantianigra dopamine neurons. *Neuroscience*, 2011, V. 10, 195, p. 138-144.
22. Yenkovyan K., Safaryan K., Chavushyan V., Meliksetyan I., Navasardyan G., Sarkissian J., Galoyan A., Aghajanyan M. Neuroprotective action of proline-rich polypeptide-1 in β -amyloid induced neurodegeneration in rats. *Brain Research Bulletin*, 2011, V. 86, p. 262-271.