

УДК 616.858

Возбудительные и депрессорные синаптические процессы в нейронах спинного мозга и черной субстанции в условиях двусторонней овариэктомии

Н.А. Овсепян

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

Ключевые слова: овариэктомия, мотонейроны спинного мозга, экстензорный и флексорный нервы, черная субстанция, односторонняя спайковая активность

Овариальные гормоны являются одними из наиболее важных регуляторов нейрональной функции, включающей пролиферацию, выживание и пластичность. Недостаток овариальных гормонов ассоциируется с нейродегенерацией в гиппокампе, ведущей к когнитивному ухудшению. Показано далее, что дефицит эстрогена (Е) первоначально аффлектирует микротубульную организацию в аксоне [17]. Доказано, что эстрогенный сигнал играет большую роль в модуляции когнитивных центров мозга, что учитывается при планировании стратегий как хирургической, так и гормональной терапии менопаузной женщины [1]. 17β -эстрадиол (Е2) повышает аксошипиковую синаптическую плотность и пластичность в СА1 области гиппокампа молодых крыс-самок, однако его эффект ослабевает у зрелых самок, что ассоциируется с уменьшенным клеточным ростом и выживанием в зрелом мозге [21]. Е также опосредует повышенный синаптогенез в гиппокампальном СА1 и усиливает память, преимущественно у молодых крыс-самок, однако в аксошипиковых синапсах СА1 гиппокампа уровень Е иммунореактивного рецептора- β повышается как у молодых, так и зрелых крыс [19]. Поскольку с возрастом спадают уровни циркулирующего Е2 и когнитивные функции, обусловленные гиппокампом, гормональное замещение Е2, модулирующего гиппокампальные опиоидные пептиды и синаптические протеины, может облегчить когнитивный исход [20]. В гиппокампе Е рецептор- α (ER- α) может инициировать негеномные сигнальные механизмы, которые модулируют синаптическую пластичность в ответ на любой циркулирующий или локально синтезированный Е2. Эти данные имеют важные последствия для индивидуальных различий в когнитивном исходе среди менопаузных женщин и концентрируют внимание на корковых Е рецепторах для терапевтической действенности в от-

ношении когниции [18]. Исследовали эффекты E2 на экспрессию мускариновых ацетилхолиновых рецепторных подтипов и эстрогенного рецептора- α в крысином гиппокампе, полученном от овариэктомированных (OVX) крыс, что может быть полезным для объяснения механизмов, вовлекаемых в изменения когнитивной функции у постменопаузной женщины и при нейродегенеративных заболеваниях [4]. Показано, что физиологическая концентрация E может помочь поддержать длительную нейрональную жизнеспособность регуляцией экспрессии членов семейства Vcl-2. Даже после периода гормональной депривации, лечение E2 способно восстановить экспрессию контрольных уровней Vax и Vcl-2, что предусматривает новое понимание механизмов нейропротекторного эффекта E [15]. Наконец, представляет интерес тот факт, что E и некоторые селективные E рецепторные модуляторы в мозге, подобно, например, ралоксифену, обладают благоприятным эффектом при болезни Паркинсона (БП), воздействуя на поведенческие и биохимические сдвиги при гибели нигральной дофаминергической клетки, вызванной гидроксидофамином (6-OHDA) [2].

Целью исследования явилось определение у подверженных OVX крыс изменения соотношения возбуждательных и депрессорных реакций в мотонейронах (МН) спинного мозга (СМ) на высокочастотную стимуляцию (ВЧС) экстензорного и флексорного нервов задней конечности, черной субстанции (Substantia Nigra – SN), а также в нейронах SN – на ВЧС хвостатого ядра (Caudate Putamen – CPu).

Материал и методы

Эксперименты проводили на зрелых крысах-самках Альбино (250±30г): интактных (n=5), подверженных двусторонней OVX и выдержанных до острого эксперимента 4 нед. (n=3). Проведено изучение активности МН поясничного отдела СМ на ВЧС экстензорного (n. Peroneus communis – P) и флексорного (n. Gastrocnemius – G) коллатеральных ответвлений седалищного нерва и компактного отдела SN электродами, введенными согласно стереотаксическим координатам [11] (AP-5.0; L±2.0; DV+7.5-8.0 мм). Все эксперименты проводили согласно «правилам ухода за лабораторными животными» (публикации НИИ за № 85-23, исправленной в 1985 году). Операции проводили под нембуталовым наркозом (40 мг/кг, в/б). После фиксации черепа в стереотаксическом аппарате производили кранеотомию (кости черепа удалялись от брегмы до лямбды и отсепаровывалась твердая мозговая оболочка), дорсальную ламинэктомию пояснично-крестцового отдела СМ и отсепаровку P и G нервов. Затем животных обездвигивали 1% дитиллином (25 мг/кг, в/б) и переводили на искусственное дыхание. Регистрацию электрической спайковой активности МН СМ, по координатам того же атласа, производили стек-

лянными микроэлектродами с кончиком 1-2 μM , 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) G и P осуществляли биполярными серебряными электродами. Раздражали СРи с ипсилатеральной стороны вольфрамовыми 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 в норме ($n=187$) и с OVX ($n=57$). On-line регистрацию производили на основе программы, обеспечивающей селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации. Для избираемых сравниваемых групп спайкинга нейрональной активности строили суммированные и усредненные перистимульные (PETN Average) и гистограммы частоты (Frequency Average) 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, с последующим выводом отдельных или усредненных по количеству испытаний перистимульных временных гистограмм, «растера» пре- и постстимульного спайкинга активности единичных нейронов, распределенных в реальном времени и построенных на их основе суммарных или усредненных гистограмм частоты с данными многоуровневой статистической обработки дифференцированно для пре- и постстимульного времени, включая период ВЧС. 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.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ импульсной активности одиночных МН СМ (187 клеток) в норме и спустя 4 нед. после OVX (57) выявил формирование возбудительных и депрессорных ответов в МН СМ на ВЧС P, G и SN в виде тетанической потенциации и депрессии (ТП и ТД) с последующими посттетаническими проявлениями активности в виде ПТП и ПТД,

комбинируемых в однонаправленной (ТД ПТД и ТП ПТП) или смешанной (ТД ПТП и ТП ПТД) последовательности.

Анализ на основе усредненного количества спайков (PETH) с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average) выявил следующее. Спустя 4 нед. после OVX, по сравнению с престаимпульсным уровнем, в МН СМ ТД на ВЧС Р в депрессорной комбинации с ПТД достигала лишь 1-кратного занижения, что в 5 раз ниже такового в норме (5); ТД в смешанной комбинации с ПТП исчислялась в пределах 3-кратного занижения, опять ниже нормы (4) (рис. 1 А, группы А-Г); ТП в возбуждательной комбинации проявлялась в пределах 7.3-кратного завышения престаимпульсного уровня, что уже превышало норму (4.75); ТП в комбинации с ПТД достигала 6.33-кратного завышения, что в 2.26 раза превышало норму (2.8) (рис. 2 А, группы А-Г). Иными словами, очевидно превышение тетанических возбуждательных эффектов в обеих последовательностях. В МН СМ на стимуляцию G ТД в депрессорной комбинации проявлялась в виде 2.5-кратного занижения престаимпульсной активности, что было намного ниже нормы (4.5), ТД в сочетании с ПТП характеризовалась 3-кратным снижением активности, что не достигало нормы (3.5) (рис. 1 Б, группы А-Г); ТП в возбуждательной комбинации выявлялась в виде 2.75-кратного превышения, что приравнивалось к норме (2.8), но ТП в сочетании с ПТД не регистрировалась, в то время как в норме она достигала 4.25-кратного превышения (рис. 2 Б, группы А-Г). Таким образом, в МН СМ на ВЧС флексорного нерва, наряду с относительно хуже выраженной постстимульной депрессорной активностью, таковая возбуждательная – приближалась к норме. В МН СМ на ВЧС SN ТД, в депрессорной и смешанной последовательностях, выявлялась в пределах 4- и 3-кратного занижения престаимпульсной активности, что оказалось выше и ниже нормы (2.5 и 4 соответственно) (рис. 1 В, группы А-Г); ТП в возбуждательной последовательности достигала даже 6.43-кратного завышения, что превысило норму (4), а ТП в сочетании с ПТД также отсутствовала (рис. 2 В, группы А-Г). Иными словами, в МН СМ на ВЧС SN, при относительно лучшей выраженности депрессорных проявлений, возбуждательные – превысили норму.

Оценка относительной выраженности депрессорных и возбуждательных эффектов в условиях OVX, по сравнению с нормой, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растров пре- и постстимульных тетанических депрессорных, в сочетании с посттетаническими однонаправленными и смешанными проявлениями спайковой активности единичных МН СМ на ВЧС Р, G и SN в норме и на 4-й нед. после OVX (рис. 3 и 4), с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС, привела к следующему заключению. Спустя 4 нед. после OVX на ВЧС Р в МН СМ выраженность ТД в ТД ПТД достигала 6.8-кратного занижения, в 2.72 раза

выше нормы (2.5); ТД в сочетании с ПТП – 4.2-кратного снижения, также выше нормы (2.42) (рис. 3 А, Б); ТП в ТП ПТП достигала 12.13-кратного превышения, двукратно выше нормы (6.1), а ТП с ПТД – порядка 5.75-кратного превышения, опять выше нормы (4) (рис. 3 В, Г). На ВЧС G в МН СМ ТД в ТД ПТД достигала 3.08-кратного занижения, выше нормы (2.27); ТД с ПТП – 5.93-кратного занижения, уже намного выше нормы (2.22) (рис. 3 Д, Е), но ТП в ТП ПТП оказалась несколько выше нормы (3.37 против 3.2) (рис. 3 Ж), при отсутствии ТП ПТД. Что же касается выраженности тех же показателей в МН СМ при ВЧС SN, то при ВЧС SN ТД в МН СМ в сочетании с ПТД, достигала 27.4-кратного занижения, несравненно выше нормы (2.4), но ТД в сочетании с ПТП – лишь порядка

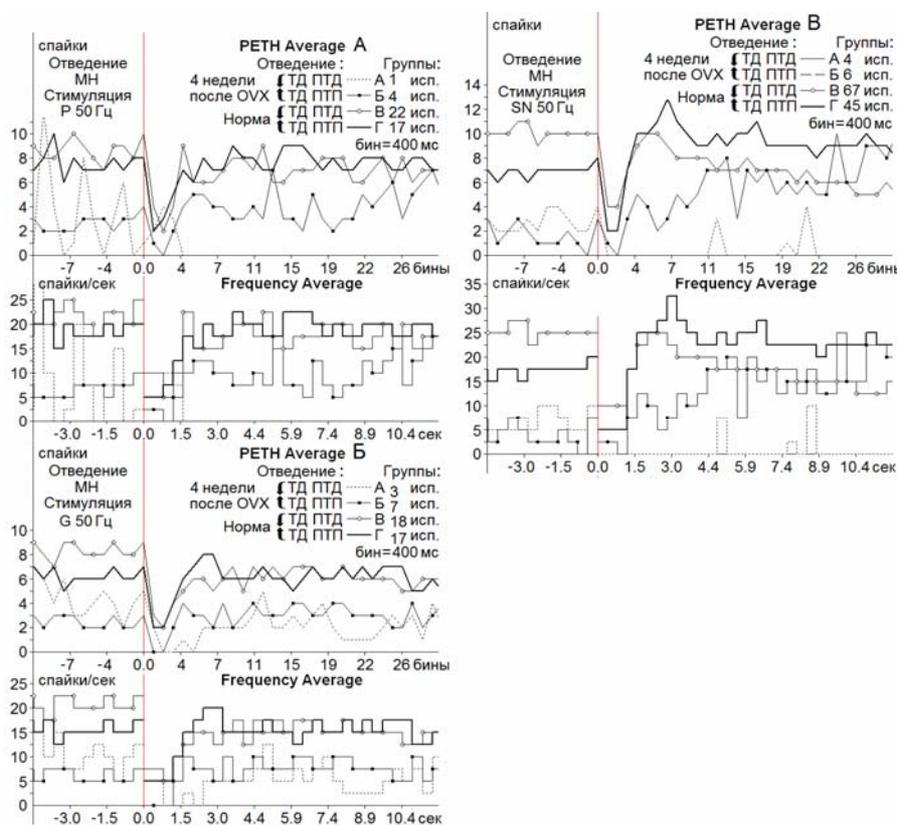


Рис.1. Усредненные перистимульные (PETN Average) и гистограммы частоты (Frequency Average) депрессорных (группы А и В), депрессорно-возбудительных (группы Б и Г) постстимульных проявлений активности МН СМ при ВЧС (50 Гц, 1 сек) P (А), G (Б), SN (В) в норме и спустя 4 нед. после OVX. Обозначения: тетаническая и посттетаническая депрессия (ТД, ПТД), G и P (n. Gastrocnemius и n. Peroneus communis соответственно), SN (substantia nigra). Остальные обозначения на рисунке

2.77-кратного занижения, несколько выше нормы (2.4) (рис. 4 А, Б); ТП в ТП ПТП определялась в пределах 8.26-кратного превышения, выше нормы (6.36), при отсутствии ТП ПТД (рис. 4 В). Таким образом, в целом, по степени выраженности, депрессорные реакции в МН СМ на ВЧС нервов и SN, при относительно меньшем их выявлении, преимущественно и нередко значительно превысили норму. Возбудительные же реакции, выявлялись и были завышенными лишь в чисто возбудительной последовательности эффектов в МН СМ на ВЧС обоих нервов и SN, за исключением таковых в смешанной на ВЧС Р.

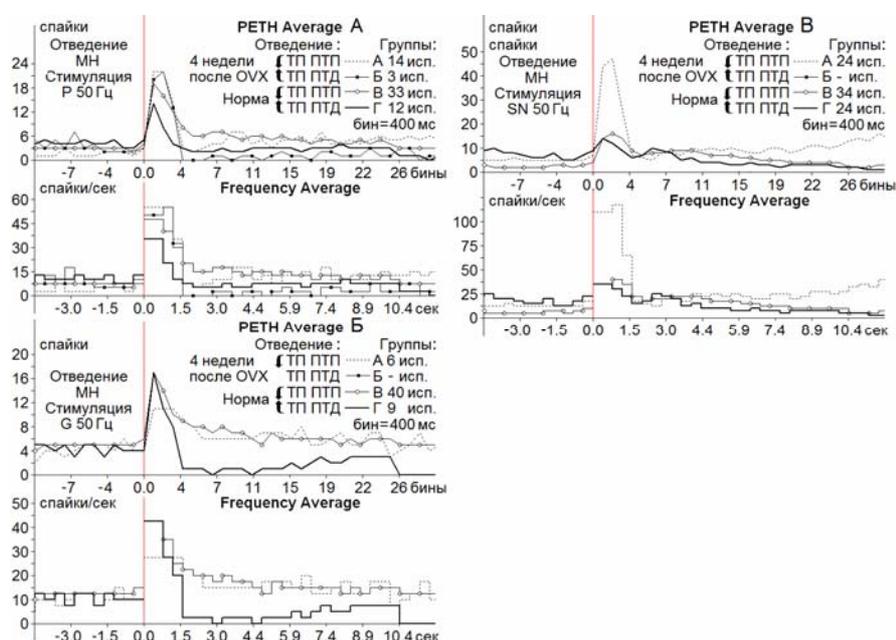


Рис. 2. Усредненные перистимульные (PETN Average) и гистограммы частоты (Frequency Average) возбудительных (группы А и В), возбуждительно-депрессорных (группы Б и Г) постстимульных проявлений активности МН СМ при ВЧС (50 Гц, 1 сек), Р (А), Г (Б), SN (В) в норме и спустя 4 нед. после OVX. Обозначения: тетаническая и посттетаническая потенциация (ТП, ПТП). Остальные обозначения на рисунке

По количественному соотношению тетанические депрессорные реакции в МН СМ на ВЧС нервов, в условиях OVX 4 нед. спустя, в сравнении с возбудительными, оказались преимущественно в меньшем количестве, а возбудительные реакции отсутствовали в МН СМ на G и SN в смешанной последовательности, но со значительным превалированием эффектов SN – в однонаправленной (рис. 3, 4).

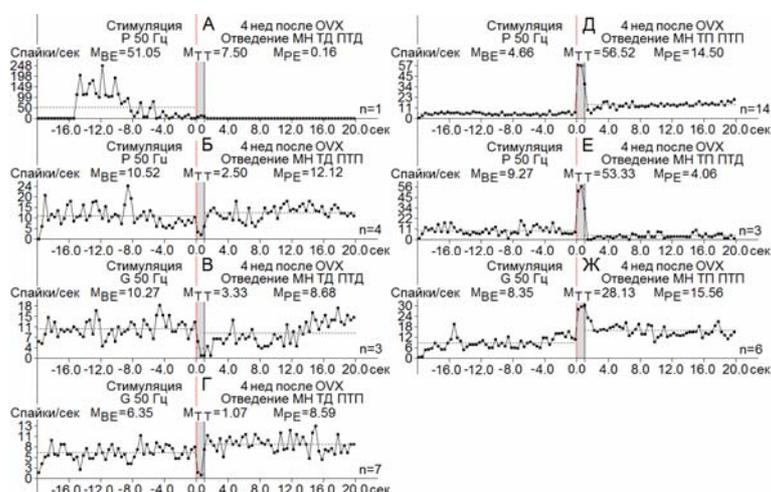


Рис. 3. А-Ж– диаграммы усредненной частоты спайков, построенные на основе «растера» пре- и постстимульных депрессорных (А, В), депрессорно-возбудительных (Б, Г), возбудительных (Д, Ж) и возбудительно-депрессорных (Е) проявлений спайковой активности единичных мотонейронов спинного мозга на ВЧС Р (А, Б, Д, Е) и G (В, Г, Ж) спустя 4 нед. после OVX. Здесь и на следующем рисунке указаны средние цифровые значения (М) в реальном времени 20 сек до и после стимуляции для временного отрезка до (BE – before event), на время (ТТ – time tetanization) и после (PE – post event) тетанической стимуляции. Справа от диаграмм – количество испытаний (n). Остальные обозначения на рисунке

На рис. 5 то же представлено в виде дисковых диаграмм для оценки соотношения и степени выраженности депрессорных и возбудительных эффектов (в %). На интактных крысах-самках и после билатеральной OVX спустя 4 нед. on-line селекцией и программным математическим анализом импульсной активности одиночных МН СМ на ВЧС Р, G нервов задней конечности и SN было выявлено формирование депрессорных и возбудительных ответов в виде тетанической и посттетанической потенциации (однонаправленной и смешанной). Согласно анализу на основе усредненного количества спайков (PETN) с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average), через 4 нед. после OVX, по сравнению с престимульным уровнем выявлено следующее. При активации экстензорного нерва очевидно превышение тетанических возбудительных эффектов в обеих последовательностях. На ВЧС флексорного нерва, также наряду с относительно хуже выраженной постстимульной депрессорной активностью, таковые возбудительные приближались к норме. При ВЧС SN, при относительно лучшей выраженности депрессорных проявлений, возбудительные превысили норму. По степени выраженности в частотном проявлении на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растров пре- и постстимульных тетанических депрессорных и возбудительных проявлений спайковой активности, в со-

четании с таковыми посттетаническими однонаправленными и смешанными, депрессорные реакции в МН СМ на ВЧС нервов и SN, при относительно меньшем их выявлении, преимущественно и нередко значительно превысили норму.

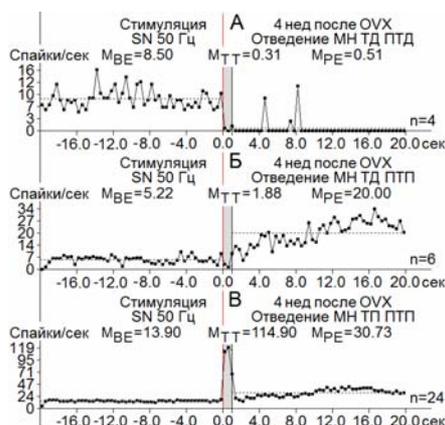


Рис. 4. А-В – диаграммы усредненной частоты спайков, построенные на основе «растера» пре- и постстимульных депрессорных (А), депрессорно-возбудительных (Б), возбудительных (В) проявлений спайковой активности единичных мотонейронов спинного мозга на ВЧС SN спустя 4 нед. после OVX

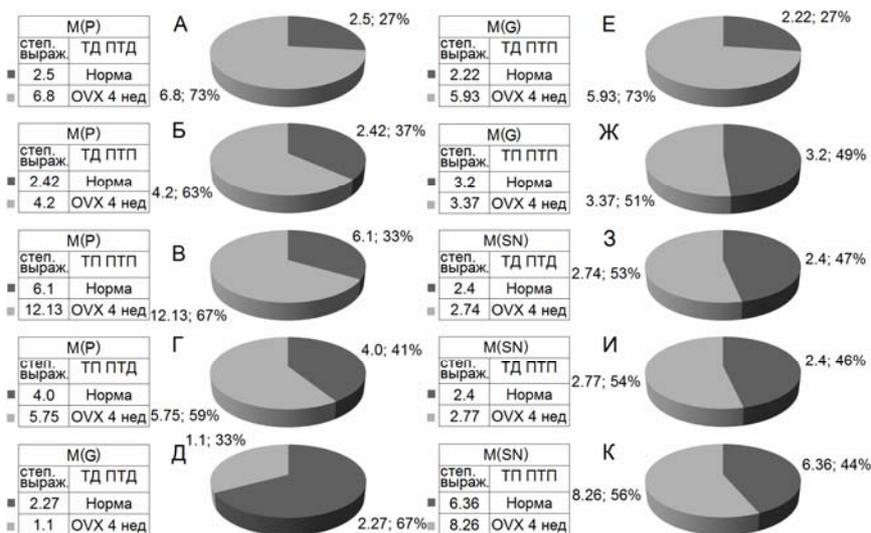


Рис. 5. Процентное соотношение степени частотной выраженности тетанических депрессорных с депрессорными посттетаническими эффектами (А, Д, З), смешанных (депрессорно-возбудительных) (Б, Е, И), тетанических возбудительных (одно- и разнонаправленных) (В, Ж, К и Г соответственно) постстимульных проявлений активности в одиночных МН СМ на ВЧС экстензорного – Р (А-Г), флексорного – G (Д-Ж) нервов и на ВЧС SN (З-К) спустя 4 нед. после OVX

Возбудительные же реакции, выявлялись и были завышенными лишь в чисто возбудительной последовательности эффектов в МН СМ на ВЧС обоих нервов и SN, за исключением таковых в смешанной – на ВЧС Р.

Необходимость дальнейшего исследования роли овариальных гормонов в нейропротекции определяется последними литературными данными в отношении их протекторной направленности. Старость, ассоциируемая с редукцией метаболических функций, повышенным инцидентом нейродегенеративных болезней и дисфункцией памяти и когниции, связывается с уменьшением уровней плазменного Е у самок. При этом Е играет нейропротекторную роль в ЦНС, улучшая некоторые аспекты нейронального гомеостаза [12]. Поскольку эффекты спада Е и замещения на аккумуляцию нейротоксичного β -амилоидного пептида в трансгенных животных моделях болезни Альцгеймера (БА) переменны, исследовали уровни последнего и оксидативного стресса в нетрансгенной животной модели. Предложено замещение Е в качестве превентивного лечения БА. Возможно, супрафизиологические дозы Е способны выработать антиамилоидогенный и антиоксидативный эффект у OVX [3]. Е при этом, по-видимому, играет ключевую роль. Мозги от OVX крыс продемонстрировали признаки, сходные с БА у менопаузной женщины, а предварительное изучение выявило наличие Е-подобных компонентов. Исследование их эффектов на патологические изменения при БА в мозге у OVX крыс позволило предположить их возможное привлечение в будущем для предотвращения и лечения БА у менопаузных женщин [14]. Широко исследованы роль овариальных гормонов, NO и их взаимодействие на поведение и память. В крысиной модели БА обнаружена мощная антиоксидантная, антиапоптотическая, нейротрофическая, а также антиамилоидогенная активность Е, использование которой полагает значительное улучшение при БА [9]. Далее показано, что Е успешно регулирует экспрессию инсулин-деградирующего энзима, играющего значительную роль в диссимиляции мозгового бета-амилоидного пептида в норме, у менопаузных женщин и в ранней стадии БА. Иными словами, Е опосредует превентивный эффект против БА, вызываемой началом менопаузы [22]. Наконец, исследовали потенциал нейропротекторного воздействия Е2 против каиновой и квинолиновой кислот в гиппокампе зрелых OVX крыс и пришли к заключению, что Е2 осуществляет нейропротекторные воздействия при экситотоксических инсультах [13].

В заключение следует предположить усиление депрессии в качестве нейропротекции. Согласно собственным данным, депрессорные реакции интенсивнее вовлекаются как при неспецифической (периферической, центральной), так и специфической нейродегенерации в различных отделах мозгах [7,8,16 и др.]. По-видимому, депрессорный механизм протекции, опосредованный, в частности, ГАМК-ергическими структурами,

при нейродегенерациях различного происхождения, содействует восстановлению исходного соотношения возбудительных и тормозных процессов. 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 [6]. Полагается далее, что ГАМК и глицин могут играть важную и, возможно, изменяющуюся роль не только в развивающейся, но и зрелой центральной вестибулярной системе [10]. Представляет интерес тот факт, что в то время как E хорошо известен для облегчения возбуждающей глутаматергической синаптической передачи, до последнего времени его эффекты на быструю тормозную передачу были недостаточно установлены. Результаты показали, что в пределах пяти минут E2 может усилить спонтанное синаптическое высвобождение тормозного медиатора глицина [5].

Поступила 27.06.14

Ողնուղեղի և սև նյութի նեյրոնների դրդիչ և ճնշիչ սինապսային գործընթացները երկկողմանի օվարիէկտոմիայի պայմաններում

Ն.Ա. Հովսեփյան

Երկկողմանի օվարիէկտոմիայից (OVX) 4 շաբաթ անց Ալբինո էգ առնետների մոտ ողնուղեղի (ՈՈԻ) միայնակ շարժիչ նեյրոնների (ՇՆ) ակտիվությանն ի պատասխան հետին վերջույթների ծալիչ (P), տարածիչ (G) նյարդերի և սև նյութի (Substantia Nigra-SN) բարձրահաճախ խթանման (ԲՀԽ) on-line ընտրման և ծրագրային մաթեմատիկական վերլուծության միջոցով բացահայտվել են ճնշիչ և գրգռիչ պատասխաններ որպես տետանիկ և հետտետանիկ (միակողմանի և խառը) պոտենցիալային և դեպրեսիա: Ըստ միջինացված սպայկերի հաշվարկման (PETH), միջինպուլսային ինտերվալների և հաճախականության վերահաշվարկումով (Frequency Average), OVX-ից 4 շաբաթ անց ի համեմատ նախախթանային մակարդակի ՈՈԻ ՇՆ-ում P, G և SN ԲՀԽ-ի դեպքում հայտնաբերված է տարածիչ նյարդի ակտիվացման պայմաններում՝ ակնհայտ տետանիկ գրգռիչ էֆեկտների բարձրացում երկու հաջորդականություններում: Ծալիչ նյարդի ԲՀԳ-ի դեպքում՝ նույնպես հարաբերական վատ արտահայտված հետխթանային դեպրեսոր ակտիվության հետ, նման գրգիռները մոտենում էին նորմային: SN-ի

ԲՀԽ-ի դեպքում հարաբերական ավելի լավ արտահայտված դեպրեսոր դրսևորումների հետ միասին գրգռիչները գերազանցում էին նորմային: Ըստ հաճախականային արտահայտվածության աստիճանի՝ սպայկերի հաճախականության միջինացված դիագրամների օրինակով, հաստատվել է նախա- և հետխթանային տետանիկ դեպրեսոր և գրգռիչ սպայկերի ակտիվության դրսևորումների հիման վրա, զուգորդված հետխթանային միակողմանի և խառը, դեպրեսոր ռեակցիաների հետ ՈՌԻ ՇՆ-ում՝ ի պատասխան նյարդերի և SN-ի ԲՀԽ-ի, և նրանց թույլ արտահայտված պայմաններում, առավելապես և հաճախ զգալի գերազանցում էին նորմային: Իսկ գրգռիչ ռեակցիաները հայտնաբերվում էին և զգալի էին միայն ՈՌԻ ՇՆ-ի գրգռիչ էֆեկտների հաջորդականությունում երկու նյարդերի և SN-ի ԲՀԽ-ի դեպքում, բացառմամբ նույնի՝ խառը P-ի ԲՀԽ-ի դեպքում:

Excitatory and depressor synaptic processes in neurons of the spinal cord and *substantia nigra* in conditions of bilateral ovariectomy

N.A. Hovsepyan

On intact female Albino rats and after bilateral ovariectomy (OVX) after 4 weeks by on-line selection and software mathematical analysis of impulse activity of single motoneurons (MN) of spinal cord (SC) to high frequency stimulation (HFS) of hind limb extensor (P) and flexor (G) nerves and *substantia nigra* (SN) the formation of depressor and excitatory responses as tetanic and post-tetanic (unidirectional and mixed) potentiation and depression was revealed. According to analysis on the basis of the average number of spikes (PEH) with recalculation of interimpulse intervals and frequencies (Frequency Average) in SC MNs to HFS of P, G and SN there was revealed the following: at activation of extensor nerves exceeding of tetanic excitatory effects was obvious in both successions. On HFS of flexor nerves also, along with relatively better expressed depressor manifestations, the excitatory effects exceeded the norm. By degree of expression in frequent manifestation on example of the averaged frequency diagrams, built on the basis of rasters of the pre- and poststimulus tetanic depressor and excitatory manifestations of spike activity, combined with those of post-tetanic, unidirectional and mixed, depressor reactions in SC MNs at HFS of nerves and SN, under it relatively weak relevation, predominantly and quite often significantly exceeded the norm. The excitatory reaction was revealed and overstated only in excitatory succession of effects in SC MNs at HFS of both nerves and SN, except those in mixed at HFS of P.

Литература

1. *Bailey M.E., Wang A.C., Hao J. et al.* Interactive effects of age and estrogen on cortical neurons: implications for cognitive aging. *Neuroscience*, 2011, vol. 191, p. 148-158.
2. *Baraka A.M., Korish A.A., Soliman G.A., Kamal H.* The possible role of estrogen and selective estrogen receptor modulators in a rat model of Parkinson's disease. *Life Sci.*, 2011, vol. 88(19-20), p. 879-885.
3. *Barron A.M., Cake M., Verdile G., Martins R.N.* Ovariectomy and 17 β -Estradiol Replacement Do Not Alter β -Amyloid Levels in Sheep Brain. *Brain Endocrinology*, 2009, vol. 150, p. 3228-3236.
4. *Cardoso C.C., Ricardo V.P., Frussa-Filho R., Porto C.S., Abdalla F.M.* Effects of 17 β -estradiol on expression of muscarinic acetylcholine receptor subtypes and estrogen receptor alpha in rat hippocampus. *Eur. J. Pharmacol.*, 2010, vol. 634(1-3), p. 192-200.
5. *Chesnoy-Marchais D., Meillerais A. J.* Oestradiol rapidly enhances spontaneous glycinergic synaptic inhibition of hypoglossal motoneurons. *Neuroendocrinol.*, 2008, vol. 20(2), p. 233-244.
6. *Cuppini R., Ambrogini P., Sartini S., Bruno C., Lattanzi D., Rocchi M.B.* The role of sensory input in motor neuron sprouting control. *Somatosens. Mot. Res.*, 2002, vol. 19 (4), p. 279-285.
7. *Galoyan A.A., Khalaj N., Hambardzumyan L.E.* Protective Effects of Hypothalamic Proline-Rich Peptide and Cobra Venom *Naja Naja Oxiana* on Dynamics of Vestibular Compensation Following Unilateral Labyrinthectomy. *Neurochem. Res.*, 2010, vol. 35, p. 1747-1760.
8. *Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Chavushyan V.A. et al.* Neuroprotection by hypothalamic peptide proline-rich peptide-1 in Abeta 25-35 model of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dement.*, 2008, vol. 4 (5), p. 332-344.
9. *Hosseini M., Nemati Karimooy H.A., Hadjzadeh M.A., Safari V.* Inducible nitric oxide synthase inhibitor aminoguanidine, differently affects Morris water maze tasks of ovariectomized and naïve female rats. *Acta Physiol. Hung.*, 2011, vol 98(4), p. 421-432.
10. *Owens D.F., Kriegstein A.R.* Is there more to GABA than synaptic inhibition. *Nat. Rev. Neuroscience*, 2002, vol. 3 (9), p. 715-727.
11. *Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005, 367 p.
12. *Pérez C., Navarro A., Martínez E. et al.* Age-related changes of apolipoprotein D expression in female rat central nervous system with chronic estradiol treatment. *J. Age (Dordr)*, 2012, vol. 34 (4), p. 895-904.
13. *Picazo O., Becerril-Montes A., Huidobro-Perez D., Garcia-Segura L.M.* Neuroprotective actions of the synthetic estrogen 17 α -ethynylestradiol in the hippocampus. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2010, vol. 30(5), p. 675-682.
14. *Radenahmad N., Saleh F., Sawangjaroen K. et al.* Young coconut juice, a potential therapeutic agent that could significantly reduce some pathologies associated with Alzheimer's disease: novel findings. *Br. J. Nutr.*, 2011, vol. 105(5), p. 738-746.
15. *Sales S., Ureshino R.P., Pereira R.T. et al.* Effects of 17 β -estradiol replacement on the apoptotic effects caused by ovariectomy in the rat hippocampus. *Life Sci.*, 2010, vol. 86(21-22), p. 832-838.
16. *Sarkissian J.S., Chavushyan V.A., Meliksetyan I.* Protective effect of *Naja naja oxiana* cobra venom in rotenone-induced model of Parkinson's disease: electrophysiological and histochemical analysis. *New Armenian Medical Journal*, 2007, vol. 1, p. 43-56.
17. *Unal D., Halici Z., Altunkaynak Z., Keles O.N., Oral E., Unal B.* A new hypothesis about neuronal degeneration appeared after a rat model of menopause. *Neurodegener. Dis.*, 2012, vol. 9(1), p. 25-30.

18. Wang A.C., Hara Y., Janssen W.G., Rapp P.R., Morrison J.H. Synaptic estrogen receptor-alpha levels in prefrontal cortex in female rhesus monkeys and their correlation with cognitive performance. *Stress*, 2011, vol. 14(1), p. 82-87.
19. Waters E.M., Yildirim M., Janssen W.G. et al. Estrogen and aging affect the synaptic distribution of estrogen receptor β -immunoreactivity in the CA1 region of female rat hippocampus. *Neurosci.*, 2010, vol. 30(38), p. 12770-12776.
20. Williams T.J., Mitterling K.L., Thompson L.I. et al. *Brain Res.*, 2011, vol. 1379, p. 71-85.
21. Yildirim M., Janssen W.G., Lou W.Y. et al. Effects of estrogen and aging on the synaptic distribution of phosphorylated Akt-immunoreactivity in the CA1 region of the female rat hippocampus. *Brain Res.*, 2011, vol. 1379, p. 98-108.
22. Zhao L., Yao J., Mao Z., Chen S., Wang Y., Brinton R.D. 17β -Estradiol regulates insulin-degrading enzyme expression via an ER β /PI3-K pathway in hippocampus: relevance to Alzheimer's prevention. *Neurobiol. Aging*, 2011, vol. 32(11), p. 1949-1963.