

УДК 612.44.018:616.893-053.8-092.9

Քուրքումինի նյարդապաշտպան ազդեցությունը ռոտենոնով հարուցված Պարկինսոնի հիվանդության առնետների մոդելում: Վարքային ուսումնասիրություն

**Լ.Վ. Դարբինյան, Կ.Վ. Սիմոնյան, Լ.Է. Համբարձումյան,
Լ.Պ. Մանուկյան, Վ.Ա. Չավուշյան, Վ.Հ. Սարգսյան**

*ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ս. Օրբելու անվ. ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի
գգայաշարժիչ ինտեգրացիայի լաբորատորիա
0028, Երևան, Օրբելի եղբ. փ., 22*

Բանալի բառեր. Պարկինսոնի հիվանդություն, գլանային թեստ,
քուրքումին, ռոտենոն

Պարկինսոնի հիվանդությունը (ՊՀ) հանդիսանում է անհայտ ծագումնաբանությամբ ամենատարածված նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունը և բնութագրվում է շարժողական ախտանիշներով՝ հանգստի դող, մկանային ռիգիդություն, բրադիկինեզիա, պոստուրալ ռեֆլեքսների բացակայություն, ինչպես նաև տեղի է ունենում բազմաօրյա կարգային դեգեներացիայի բարդ փոխազդեցություն ու նյարդամիջնորդանյութերի պաշարների հյուծում և սև նյութի դոֆամիներգիկ նեյրոնների կորուստ: Խոլիներգիկ դեներվացիան տեղի է ունենում ՊՀ վաղ շրջանում [10]: Ռոտենոնը գնահատվել է 2000 թվականին միտոքոնդրիալ կոմպլեքս I-ի 1-մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպիրիդինանման արգելակման շնորհիվ [7]: Սակայն, մինչ այդ, ռոտենոնը եղել է լուրջ բանավեճի թեմա [6]: Ինչպես 1-մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպիրիդինը, ռոտենոնը նույնպես հեշտությամբ հատում է արյուն-ուղեղային պատնեշը, որտեղ այն առաջացնում է օքսիդատիվ սթրես և կուտակվում է դոֆամիներգիկ նեյրոններում: Այնուամենայնիվ, ԱԵՖ-ի կրճատումը բջջային մահվան պատճառ չէ: Ավելին, թթվածնի ռեակտիվ ձևերի մեծ քանակությունն է սև նյութի շրջանում հանգեցնում վնասի [18]: Համաձայն որոշ հետազոտողների տվյալների՝ ռոտենոնի մոդելի կարևոր առաջնայնությունն այն է, որ կուտակվում է ալֆա սինուկլեին սպիտակուց, որը ՊՀ հիմնական բնորոշիչներից մեկն է, մինչդեռ 1-մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպի-

րիդինը և 6-հիդրօքսիդոֆամինը այսպիսի կուտակումներ չեն առաջացնում: Բացի այդ, որոշ առնետներ ներքին դիմադրություն են ցուցաբերում ռոտենոնի հանդեպ, միայն 50 %-ի մոտ է առաջանում նեյրոդեգեներացիա: Ռոտենոնով փորձարկումները պահանջում են մեծ թվով կենդանիներ [4] և այս մեթոդը շատ հետազոտողների համար նախընտրելի չէ, չնայած նրան, որ հարուցում է ՊՀ հիմնական բնորոշ գծեր, որոնք չեն առաջացնում 1-մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպիրիդինը կամ 6-հիդրօքսիդոֆամինը [7].

Ավելի վաղ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ռոտենոնի ներորովայնային ներարկումը հարուցում է դոֆամինի քանակի հյուծում և L-DOPA-պատասխանատու լոկոմոտոր խանգարումներ [1, 2]. Ռոտենոնի ներարկումը (ամեն օր, ներորովայնային) առաջացնում է զոլավոր մարմնի դոֆամինի հյուծում, սև նյութ-զոլավոր մարմին դոֆամինային տերմինալների դեգեներացիա և սև նյութում թիրոզին հիդրօքսիլազա-դրական նեյրոնների կորուստ [5]. Համեմատելով օսմոտիկ պոմպերի միջոցով ռոտենոնի ներերակային և ենթամաշկային ներարկումները ներորովայնային եղանակի հետ, ցույց է տրվել, որ ներորովայնային եղանակը ևս սև նյութում առաջացնում է ալֆա սինուկլեին սպիտակուցի կուտակում և ագրեգացիա [3, 19]: Աստրոցիտների և միկրոգլիալ բջիջների ակտիվացումը նույնպես ներգրավված է ռոտենոնով հարուցված նեյրոտոքսիկության գործընթացում, որը ՊՀ մեկ այլ բնորոշ գիծ է [13, 19]: Անցած տասնամյակի ընթացքում հետազոտողները առավել հետաքրքրություն են ցուցաբերել նյարդապաշտպան ազդեցությանը, որի արդյունքում նյարդապաշտպան և հիվանդության փոփոխման ազենտների մասին մեծ ծավալի հետազոտական աշխատանքներ են տպագրվել: Սա բարձրացրել է ՊՀ կանխարգելման համար նոր նյարդապաշտպան թերապևտիկ տարբերակներ ստեղծելու ակնկալիքները, սակայն մինչ օրս դա չի իրագործվել [20]: Քուրքումինը հանդիսանում է քրքումի ակտիվ պոլիֆենոլային միացություն (*Curcuma longa*), որը հնդկական խոհանոցում լայնորեն օգտագործվում է որպես կենսակտիվ համեմունք: Քուրքումինը ընդունակ է արգելակելու c-Jun N-տերմինալի կինազային ուղիները, որ ենթադրում է, որ նրա նյարդապաշտպան ազդեցությունները միայն նրա հակաօքսիդանտային հատկություններով չեն պայմանավորված: Վերջերս, հետազոտողների կողմից կատարված մեկ այլ հայտնագործություն 6-հիդրօքսիդոֆամինային առնետների մոդելներում ցույց է տվել քուրքումինի նյարդապաշտպան ազդեցությունը [9]: Ցույց է տրված նաև, որ քուրքումինոիդներով բուժումը մինչ ռոտենոնով դեգեներացիայի առաջացումը (150 մգ/կգ/օր, ուտելու եղանակով, 1 շաբաթ տևողությամբ) կանխում է 1-մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպիրիդին-

միջնորդավորված դոֆամինի սպառումը, թիրոզին հիդրօքսիլազայի իմունառեակտիվությունը և արգելակում է գլիալ ֆիբրիլյար թթվային սպիտակուցների արտահայտվածությունը: Նմանապես, կրճատում է նախաբորբոքային ցիտոկինների (IL-6, IL-1 β , TNF- α) և ընդհանուր նիտրիտի առաջացումը 1-մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպիրիդինով հարուցված մկների զոլավոր մարմնում [14]: Գլանային թեստը կիրառվում է առնետների ֆունկցիոնալ արդյունքների գնահատման համար Հանտինգտոնի հիվանդության [12], ՊՀ [11], և կաթվածի զանազան մոդելներում [8]: Քանի որ գլանային թեստը գնահատում է առջևի վերջույթների սպոնտան օգտագործումը, այն ունի կարևոր նշանակություն դոֆամիներգիկ ասիմետրիայի պայմանական չափման համար: Տվյալ աշխատանքի նպատակն է հանդիսանում ռոտենոնով հարուցված վարքային խանգարումներով առնետների մոտ ցույց տալ քուրքումինի կանխարգելիչ և նյարդապաշտպան ազդեցությունը:

Նյութը և մեթոդները

Կենդանիներ

Հասուն ալբինո առնետները 200 ± 20 գ, վերցվել են Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի փորձարարական կենտրոնից: Կենդանիները պահվել են 25 ± 2 °C ջերմաստիճանում, 12 ժամ լույս և խավար պայմաններում, լուսավոր՝ 07:00 – 19:00 ժամանակահատվածում: Կենդանիների սնունդը և ջուրը եղել են ըստ պահանջի: Բոլոր փորձերը իրականացվել են Երևանի պետական բժշկական համալսարանի էթիկայի կոմիտեի «Լաբորատոր կենդանիների խնամքի սկզբունքների» պահանջների և Եվրոպական համայնքների խորհրդի կողմից 1986 թվականի նոյեմբերի 24-ին ընդունված հրահանգին համապատասխան:

Ռեագենտներ

Ռոտենոնը և քուրքումինը ներկրվել են «Sigma Aldrich»-ի կողմից: Ռոտենոնը լուծվել է 2.5 մգ/մլ արևածաղկի յուղում և ներարկվել է ներորովայնային (1 մլ/կգ, 3 շաբաթ): Ստուգիչ խմբի առնետներին ներարկվել է արևածաղկի յուղ (1 մլ/կգ): Դիմեթիլսուլֆօքսիդը (1 մլ/կգ, ն/ո) և քուրքումինը (200 մգ/կգ, ն/ո) տրվել են առնետներին ամեն օր 3 շաբաթ տևողությամբ: Քուրքումինը լուծվել է դիմեթիլսուլֆօքսիդում:

5 րոպե տևողությամբ փորձարկման համար առնետները բաժանվել են 4 խմբերի, յուրաքանչյուրում 6 կենդանի՝ ստուգիչ (յուղ), ռոտենոնային, դիմեթիլսուլֆօքսիդ և քուրքումին: 3 րոպե տևողությամբ

փորձարկման համար առնետները բաժանվել են 4 խմբերի, յուրաքանչյուրում 3 կենդանի՝

Խումբ I - ռոտենոն, 2.5 մգ/մլ, 3 շաբաթ

Խումբ II - արևածաղկի յուղ, 1 մլ/կգ, 3 շաբաթ

Խումբ III - ռոտենոն (3 շաբաթ) + դիմեթիլսուլֆոքսիդ (1 մլ/կգ, 3 շաբաթ)

Խումբ IV - ռոտենոն (3 շաբաթ) + քուրքումին (3 շաբաթ)

III և IV խմբերում քուրքումինը և դիմեթիլսուլֆոքսիդը տրվել են ՊՀ մոդելի առաջացումից 3 շաբաթ անց:

Գլանային թեստ

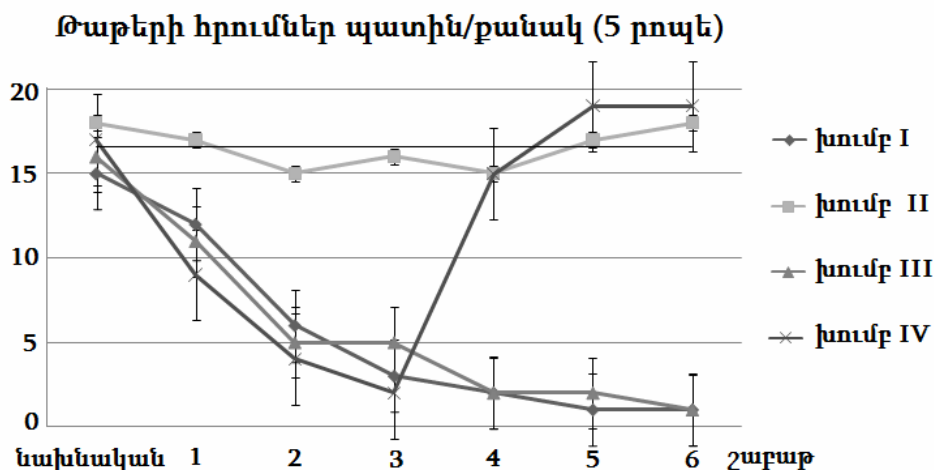
Բոլոր առնետները տեղադրվել են գլանի մեջ 3 և 5 բուպե տևողությամբ 7, 14, 21, 28, 25 և 42 օրերում: Այս թեստի նպատակն է հանդիսացել որոշել շարժման կողային ուղղվածության առկայությունը և չափը՝ որպես միակողմանի նյարդաբանական վնասի ցուցանիշ: Կենդանին դրվում է մաքուր օրգանական ապակուց պատրաստված գլանի մեջ (20 սմ տրամագծով և 30 սմ բարձրությամբ), որպեսզի գնահատվի շարժողական ասիմետրիան: Այնուհետև տեսագրման միջոցով հաշվվում են կենդանիների շարժումները: Առջևի թաթերը վեր բարձրացնելու ժամանակ պետք է դիպչեն գլանի պատին: Առնետները փորձարկվել են միայն մեկ անգամ, որպեսզի կանխվի վարժեցումը ապարատին: Երբ առնետները տեղադրվում են գլանի մեջ, սկսում են ցուցաբերել զննողական վարքագիծ, ներառյալ թաթերի բարձրացումը: Այս վարքագիծը նկատվում է թեստի ժամանակ: Առնետները տեղադրվում են 30 սմ բարձրությամբ և 20 սմ տրամագծով ապակյա գլանի մեջ 3 և 5 բուպե տևողությամբ և հաշվվում են թաթերով վեր բարձրացումների քանակը: Բարձրացումները տարբերակվել են, երբ կենդանին բարձրացրել է իր առջևի վերջույթները ուսերի մակարդակից վեր և հպվել է գլանի պատերին մեկ կամ երկու վերջույթներով: Առջևի վերջույթների հեռացնելը և սեղանի մակերեսին հպվելը կատարվել է մինչև մյուս բարձրացումը [5]: Արդյունքների տվյալները ներկայացվել են որպես $\pm$ SEM: Վիճակագրական վերլուծությունը խմբերի միջև կատարվել է Ստյուդենտի t-թեստի միջոցով և $p < 0.05$ համարվել է վիճակագրորեն հավաստի:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Գլանային թեստ

Կիրառվել է առջևի թաթերի օգտագործման ասիմետրիայի թեստը: Այս թեստի առավելությունները նկարագրվել են Schallert T. et al.-ի

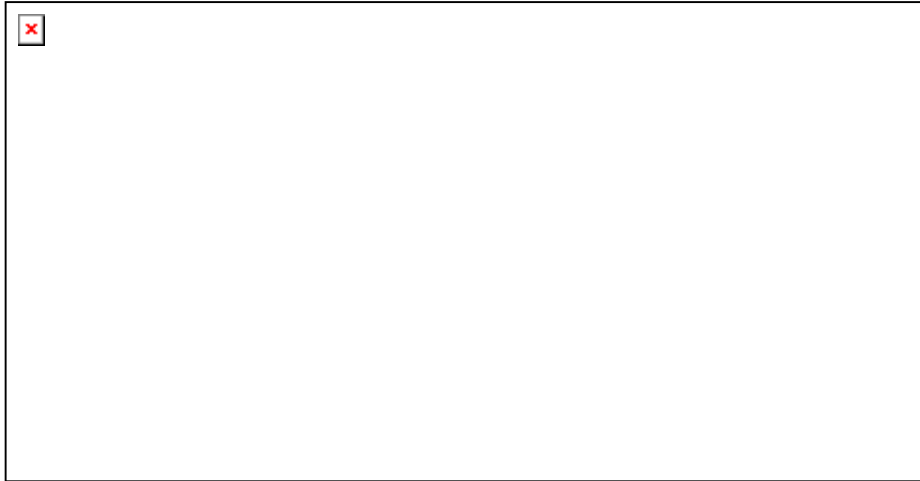
[17]: Շարժողական համակարգի վերահսկման անկայունության փորձարկումները իրականացվել են նաև ՊՀ միակողմանի 6-հիդրոքսիդոֆամինային առնետների մոդելներում [21]: Փորձարկվել են 4 խմբերում համապատասխան ներարկված կենդանիները: Տվյալ փորձարկման ժամանակ բոլոր թաթերի տվյալները միջինացվել են, քանի որ ռոտենոնը առաջացնում է երկկողմանի ախտանիշներ: Քանի որ ռոտենոնը երկկողմանի է վնասում շարժողական վարքը, ակտիվությունը չափվել է հաշվելով յուրաքանչյուր կենդանու 3 և 5 րոպե երկու թաթերով դեպի վեր կանգնելու տևողությունը՝ առանց գրանցելու սպեցիֆիկ վերջույթների օգտագործումը: Ներկա աշխատանքում ռոտենոնի դեղաչափը (2.5 մգ/կգ/օր), 21 օր տևողությամբ առաջացրել է վարքային առանձնահատուկ փոփոխություններ (նկ. 1,2): Արևածաղկի յուղ (1մլ/կգ) ստացած առնետների մոտ Պարկինսոնյան ախտանշաններ չեն գրանցվել: Յուրաքանչյուր ժամանակահատվածում ամեն մի առջևի թաթի համար 3 փորձարկում է գրանցվել և տրվել է դրանց միջինացված արժեքը:



Նկ. 1. Գլանային թեստ 5 րոպե

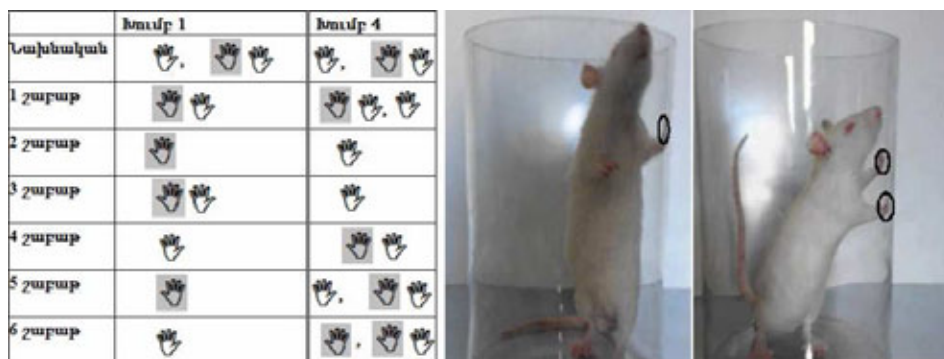
Սպոնտան թաթերով դեպի վեր կանգնելու միավորները հաշվվել են արևածաղկի յուղ (1մլ/կգ), դիմերթիլսուլֆօքսիդ, քուրքումին և ռոտենոն (2.5 մգ/կգ/օր) ստացած կենդանիների համար, որոնք ստուգվել են մինչ ներարկումը և 1-6 շաբաթներում (նկ. 1, 2, 3): Երբ քանակապես ներկայացվում է առջևի թաթերի դեֆիցիտը, օգտագործվում է առջևի թաթերի միավորը (0 միավորը նշանակում է, որ առջևի թաթերի ֆունկցիան բացակայում է, իսկ 20-ը նշանակում է, որ դեֆիցիտ չկա), I խմբի առնետները ցուցաբերել են փոքր-ինչ ավելի վատ ցուցանիշներ, քան

ստուգիչ խմբի առնետները (նկ. 1, 2), սակայն այս տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է ($p < 0.05$):

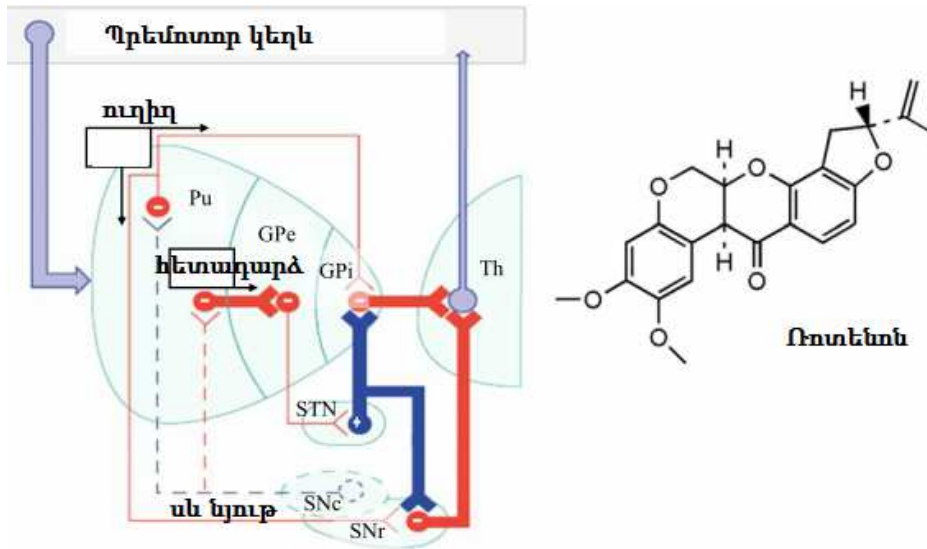


Նկ. 2. Գլանային թեստ 3 րոպե

Ստուգիչները համեմատվել են ռոտենոն ստացած (3 շաբաթ անց) առնետների հետ և հայտնաբերվել է շարժողական փոփոխություններ (նկ. 1, 2): Կեցվածքի անկայունությունը ընկած է մի շարք վարքային դեֆիցիտների հիմքում, որոնք ՊՀ կենդանական մոդելներում դիտարկվել են որպես ընդհանուր: ՊՀ առնետների մոտ առկա է վնասված թաթի, կեցվածքի փոփոխություններ, որոնք ներառում են պատասխանը կշռի փոփոխությանը: Կենդանիները առավելապես նախաձեռնում են շարժումը ոչ վնասված առջևի թաթով, մասնավորապես կողային շարժումներում մակերեսների ողղահայց հետազոտման ժամանակ [16]:



Նկ. 3. Գլանի պատին թաթերի հպման հաջորդականությունը և ժամանակը



Նկ. 4. Ռոտենոնի ազդեցության մեխանիզմը և ՊՀ ախտաբանության ժամանակ նեյրոնների ուղիղ և հետադարձ կապը

Նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների ժամանակ բացահայտվել է քուրքումինի հակաապոպտոզային հատկությունը և ցույց է տրված, որ այն բարելավում է նյարդաախտաբանական փոփոխությունները [15]: Մեր կողմից հայտնաբերվել է, որ ռոտենոն ստացած առնետները ցուցաբերել են կանգնման կայուն նվազում 3 շաբաթների ընթացքում՝ համեմատած արևածաղկի յուղ ստացած կենդանիների հետ: Ռոտենոնի ներորովայնային (2.5 մգ/կգ) ներարկումը ամբողջ փորձարկման ընթացքում առաջացնում է կանգնման կայուն դեֆիցիտ (նկ. 3): 5 թույե ռոտենոնի ներարկում (3-6 շաբաթ) ստացած առնետները դրսևորում են վարքային կտրուկ փոփոխություններ (նկ. 1), քան II խմբի առնետները, և այս տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է ($p=0.0001$, $p<0.05$): I և III խմբի առնետների վարքային ցուցանիշները համեմատվել են քուրքումին ստացած առնետների ցուցանիշների հետ (3 շաբաթ անց, խումբ IV) և նկատվել են զգալի փոփոխություններ ($p=0.0003$, $p<0.05$) (նկ. 1):

3 թույե ռոտենոնի ներարկումը (3-6 շաբաթ) հանգեցնում է վարքային կտրուկ փոփոխությունների (նկ. 2)՝ համեմատած II խմբի առնետների հետ, և այս տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է ($p=0.0001$, $p<0.05$): Առաջին և երրորդ խմբի առնետների վարքային ցուցանիշները համեմատվել են քուրքումին ստացած առնետների ցուցա-

նիշների հետ (3 շաբաթ անց, խումբ IV) և նկատվել են զգալի փոփոխություններ ($p=0.0002$, $p=0.0007$, $p<0.05$) (նկ. 2): Քուրքումինով բուժումից հետո վերականգնվել են թաթերը վեր բարձրացնելու և պոստուրալ խանգարումները, որոնք նկատվել էին I և III խմբերում: Գլանային թեատի ցուցանիշները IV խմբում (քուրքումին, 200մգ/կգ) գրեթե լրիվ վերականգնվեցին ռոտենոնի ներարկումից հետո 4, 5, 6 շաբաթներում (նկ. 3) և մոտ էին II խմբի և նախնական ցուցանիշներին (նկ. 1, 2):

Այսպիսով, ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ ռոտենոնով հարուցված վարքային խանգարումներով առնետների մոտ քուրքումինը ունի կարգավորիչ և նյարդապաշտպան ազդեցություն:

Поступила 21.02.17

Нейропротективный эффект куркумина на ротенон-индуцированной модели болезни Паркинсона: поведенческое исследование

**Л. В. Дарбинян, К.В. Симонян, Л.Э. Амбарцумян, Л.П. Манукян,
В.А. Чавушян, В.А. Саргсян**

Болезнь Паркинсона (БП) является прогрессирующим заболеванием, которое повреждает нейроны в определенных дофаминергических областях мозга, вызывая тремор покоя, ригидность и брадикинезию. Воздействие ротенона приводит к паркинсонизму, вызывает гибель дофаминергических нейронов в черной субстанции, а также двигательные нарушения. Цилиндр тест был использован для оценки функционального результата на крысиной модели БП. Все крысы были помещены в прозрачный цилиндр в течение 3 и 5 минут на 14, 21, 28, 35 и 42-й день после внутрибрюшинного введения ротенона и куркумина. Ежедневное внутрибрюшинное введение ротенона в дозе 2,5 мг/кг вызвал прогрессивные поведенческие дефициты. Куркумин является полифенолом, который в основном присутствует в корне куркумы (*Curcuma longa*). Доклинические данные показали, что куркумин обладает нейропротективными и антиоксидантными свойствами на моделях БП. Введение куркумина (200 мг/кг, в/б) значительно улучшило ротенон-индуцированные поведенческие нарушения.

Neuroprotective effect of curcumin on a rotenone-induced rat model of Parkinson's disease: Behavioral study

L.V. Darbinyan, K.V. Simonyan, L.E. Hambardzumyan, L.P. Manukyan,
V.A. Chavushyan, V.H. Sarkisian

Parkinson's disease (PD) is a progressive disease that damages neurons in specific dopaminergic brain areas, causing resting tremor, rigidity and bradykinesia. Exposure to rotenone leads to parkinsonian features, such as loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra, and motor impairment. The cylinder test has been used to test functional outcome for rat model of PD. All rats were placed in a transparent cylinder for 3 and 5 minutes on day 14, 21, 28, 35 and 42 after intraperitoneal (i.p.) rotenone injection and curcumin treatment. Daily i.p. rotenone (2.5 mg/kg) produced progressive behavioral deficits. Curcumin is a polyphenol that is mostly present in the root of the turmeric plant (*Curcuma longa*). Several preclinical studies reported neuroprotective and antioxidant properties of curcumin in models of PD. Administration of curcumin (200 mg/kg, i.p.) significantly reversed the rotenone-induced behavioral impairments.

Գրականություն

1. Alam M., Schmidt W.J. L-DOPA reverses the hypokinetic behaviour and rigidity in rotenone-treated rats. *Behav. Brain Res.*, 2004;153:439-46.
2. Alam M., Schmidt W.J. Rotenone destroys dopaminergic neurons and induces parkinsonian symptoms in rats. *Behav. Brain Res.*, 2002;136:317-24.
3. Betarbet R., Canet-Aviles R.M., Sherer T.B. et al. Intersecting pathways to neurodegeneration in Parkinson's disease: effects of the pesticide rotenone on DJ-1, alpha-synuclein, and the ubiquitin-proteasome system. *Neurobiol. Dis.*, 2006;22:404-20.
4. Betarbet R., Sherer T.B., MacKenzie G. et al. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.*, 2000, 3, p. 1301-1306.
5. Cannon J.R., Tapias V., Na H.M. et al. A highly reproducible rotenone model of Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.*, 2009;34:279-90.
6. Cicchetti F., Drouin-Ouellet J., Gross R.E. Environmental toxins and Parkinson's disease: what have we learned from pesticide-induced animal models? *Trends Pharmacol. Sci.*, 2009, 30, p. 475-483.
7. Duty S., Jenner P. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *Br. J. Pharmacol.*, 2011, 164, p. 1357-1391.
8. Karhunen H., Virtanen T., Schallert T. et al. Forelimb use after focal cerebral ischemia in rats treated with an alpha 2-adrenoceptor antagonist. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2003, 74(3), p. 663-669.
9. Khuwaja G., Khan M.M., Ishrat T. et al. Neuroprotective effects of curcumin on 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonism in rats: behavioral, neurochemical and immunohistochemical studies. *Brain Res.*, 2011, 1368, p. 254-263.
10. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann. Neurol.*, 59:591-596.

11. *Lundblad M., Andersson M., Winkler C. et al.* Pharmacological validation of behavioural measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *The European Journal of Neuroscience*, 2002, 15, p. 120–132.
12. *McBride J.L., Behrstock S.P., Chen E.Y. et al.* Human neural stem cell transplants improve motor function in a rat model of Huntington's disease. *J. Comp. Neurol.*, 2004, 475 : 211 – 219.
13. *Norazit A., Meedeniya A.C. et al.* Progressive loss of dopaminergic neurons induced by unilateral rotenone infusion into the medial forebrain bundle. *Brain research*, 2010, 1360, p. 119 – 129.
14. *Ojha R.P., Rastogi M., Devi B.P., Agrawal A., Dubey G.P.* Neuroprotective effect of curcuminoids against inflammation-mediated dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease. *J. Neuroimmun. Pharmacol.*, 2012; 7: 609-618.
15. *Pan R., Qiu S., Lu D.X., Dong J.* Curcumin improves learning and memory ability and its neuroprotective mechanism in mice. *Chin. Med. J. (Engl)*, 2008 May 5;121(9):832-9.
16. *Schallert T., Fleming S.M., Leasure J.L., Tillerson J.L., Bland S.T.* CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, Parkinsonism and spinal cord injury. *Neuropharmacology*, 2000, 39:777–787
17. *Schallert T., Tillerson J.* Intervention strategies for degeneration of dopamine neurons in Parkinsonism: optimizing behavioral assessment of outcome. In: *Central nervous system diseases* (Emerich D.F., Dean III R.L., Sanberg P.R., eds), Humana, Totowa, NJ, p. 131–151.
18. *Sherer T.B., Betarbet R., Testa C.M. et al.* Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. *J. Neurosci.*, 2003, 23, p. 10756-10764.
19. *Sherer T.B., Kim J.H., Betarbet R., Greenamyre J.T.* Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and alpha-synuclein aggregation. *Exp. Neurol.*, 2003;179:9–16.
20. *Shoulson I.* Experimental neurotherapeutics: leaps and bounds. *Arch. Neurol.*, 2002, 59, p. 689-691.
21. *Woodlee M.T., Kane J.R., Chang J. et al.* Enhanced function in the good forelimb of hemi-parkinson rats: compensatory adaptation for contralateral postural instability? *Exp. Neurol.*, 2008;211:511–7.