

Соотношение возбуждательных и тормозных синаптических процессов в кортико-нигральных проекциях на модели болезни Паркинсона с протекцией меланином

М.В. Погосян¹, Р.Ш. Саркисян^{1✉}, А.А. Андриасян², Л.М. Хачатрян³, С.В. Аветисян⁴, А.Л. Минасян⁵, А.Ю. Степанян¹, В.Р. Саркисян¹, А.М. Манукян¹, Дж.С. Саркисян¹

¹ Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА, Ереван, Армения

² Медицинский центр «Эребуни», Ереван, Армения

³ Государственный институт физической культуры и спорта Армении, Ереван, Армения

⁴ Научно-производственный центр «Армбиотехнология» ГНКО НАН РА, Ереван, Армения

⁵ Университет традиционной медицины, Ереван, Армения

✉ rafsarg@yahoo.com

Аннотация

Обоснование. Болезнь Паркинсона – медленно прогрессирующее хроническое нейродегенеративное заболевание. В основе патологии лежит гибель дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции. В последнее время обнаружены также нарушения во многих других отделах мозга, в частности в двигательных областях коры. Поскольку болезнь является неизлечимой, остается актуальность поиска новых терапевтических подходов. **Цель:** исследовать функциональную активность нейронов компактной (SNc) и ретикулярной (SNr) частей черной субстанции на модели болезни Паркинсона под воздействием меланина. **Организация и материалы.** На 28 крысах проведено три серии экспериментов – на интактных животных; на животных, интоксигированных ротеноном (модель болезни Паркинсона), и на модели болезни Паркинсона с применением меланина. Регистрировались депрессорные и возбуждательные эффекты при высокочастотной стимуляции первичной моторной коры мозга. **Результаты:** на модели болезни Паркинсона в нейронах SNc полностью исчезли депрессорные эффекты, а возбуждательные эффекты повысились с последующим их восстановлением после применения меланина. На модели болезни Паркинсона в нейронах SNr понизились депрессорные эффекты и сильно повысились уровни частоты потенциалов действия в депрессорных и возбуждательных эффектах. После применения меланина депрессорные эффекты восстановили свои нормальные значения, а частота потенциалов действия в обоих видах эффектов понизилась до уровней, близких к норме. **Заключение:** Сравнительный анализ пре- и постстимульной частоты активности нейронов SNc и SNr при высокочастотной стимуляции первичной моторной коры мозга на модели болезни Паркинсона в сравнении с нормой и в условиях протекции меланином привел к заключению о неизбежной эксайтотоксичности, сопровождающей нейродегенеративное повреждение, которое успешно исключалось протекторным воздействием меланина.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, эксперимент, кортико-нигральные проекции, меланин, частота потенциалов действия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Соотношение возбуждательных и тормозных синаптических процессов в кортико-нигральных проекциях на модели болезни Паркинсона с протекцией меланином / М.В. Погосян, Р.Ш. Саркисян, А.А. Андриасян и др. // Психология. Психофизиология. 2024. Т. 17, № 1. С. 103–118. DOI: 10.14529/jpps240110

The ratio of excitatory and inhibitory synaptic processes in corticonigral projections: a model of Parkinson's disease with melanin protection

M.V. Poghosyan¹, R.Sh. Sargsyan^{1✉}, A.A. Andriasyan², L.M. Khachatryan³,
S.V. Avetisyan⁴, A.L. Minasyan⁵, H.Yu. Stepanyan¹, V.R. Sargsyan¹,
A.M. Manukyan¹, J.S. Sargsyan¹

¹ L.A. Orbeli Institute of Physiology NAS RA, Yerevan, Armenia

² Erebuni Medical Center, Yerevan, Armenia

³ Armenian State Institute of Physical Culture and Sport, Yerevan, Armenia

⁴ Research and Production Center "Armbiotechnology" SNCO NAS RA, Yerevan, Armenia

⁵ University of Traditional Medicine, Yerevan, Armenia

✉ rafsarg@yahoo.com

Abstract

Background. Parkinson's disease (PD) is a progressive, chronic neurodegenerative disorder characterized by the gradual loss of dopaminergic neurons in the compact part of the substantia nigra. Recent research has also revealed dysfunction in numerous other brain regions, particularly in the motor cortex. Given the lack of a cure for PD, the search for innovative therapeutic strategies remains relevant.

Purpose: within the scope of these objectives, the primary aim was to investigate the functional activity of neurons in the compact (SNc) and reticular (SNr) parts of the substantia nigra within a melanin-induced PD model. To achieve this, three series of experiments were conducted on 28 rats, including intact animals, rats with rotenone-induced PD (PD model), and rats with PD receiving melanin. Inhibitory and excitatory effects were recorded during high-frequency stimulation (HFS) of the primary motor cortex (M1). **Results:** in the PD model, inhibitory effects were completely abolished in SNc neurons, while excitatory effects increased. Following the administration of melanin, both inhibitory and excitatory effects recovered. In the PD model, inhibitory effects in SNr neurons decreased, and the levels of action potential frequency in inhibitory and excitatory effects significantly increased. After melanin administration, inhibitory effects returned to their normal values, and the frequency of action potentials in both types of effects decreased to levels close to normal. **Conclusion:** a comparative analysis of the pre- and post-stimulus frequency of activity of SNc and SNr neurons during HFS of the MI in the PD model, in comparison with the norm and under melanin protection conditions, led to the conclusion that neurodegenerative damage is inevitably accompanied by excitotoxicity. This excitotoxicity was successfully mitigated by the protective effect of melanin.

Keywords: Parkinson's disease, experiment, cortico-nigral projection, melanin, action potential frequency

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Poghosyan M.V., Sargsyan R.Sh., Andriasyan A.A., Khachatryan L.M., Avetisyan S.V., Minasyan A.L., Stepanyan H.Yu., Sargsyan V.R., Manukyan A.M., Sargsyan J.S. The ratio of excitatory and inhibitory synaptic processes in corticonigral projections: a model of Parkinson's disease with melanin protection. *Psikhologiya. Psikhofiziologiya = Psychology. Psychophysiology.* 2024;17(1):103–118. (in Russ.) DOI: 10.14529/jpps240110

Введение

Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона (БП) варьируются от субъективных когнитивных симптомов до умеренных когнитивных нарушений с объективным когнитивным дефицитом и, в конечном счете, до болезни Паркинсона с деменцией и прогрессирующим дефицитом, достаточно серьезным, чтобы ухудшать повседневную жизнь [1]. Когнитивные нарушения влияют на

важные аспекты жизни, такие как профессия и вождение автомобиля, даже на ранних стадиях БП и становятся ключевым предиктором помещения в дом престарелых и смерти на более поздних стадиях [2]. Черная субстанция (Substantia nigra – SN) – важная нейронная структура, осуществляющая регуляцию базальных ганглиев (БГ) через nigro-стриатный путь. Антеро-латеральная зона SN – pars reticulata (SNr) – состоит из ГАМКергических

нейронов, воспринимающих афференты от стриатума и субталамического ядра, и, в свою очередь, проецируется к вентральному переднему таламическому ядру [3]. SN, осуществляя регуляцию БГ [4], вовлекается в различные нейробиологические и нейропсихиатрические болезни, в частности, болезнь Паркинсона (БП) [5], шизофрению [6], патологические склонности и пагубные пристрастия [7]. Полагается, что понимание регуляции ДА среднего мозга необходимо для составления представления о системе вознаграждения и ненормальностях при этих болезнях [4]. Согласно данным на родентах, SNr – большая выходная инстанция БГ, воспринимающая информацию от мозговой коры через три главных пути, прямой тормозный транстриатный, непрямой возбудительный транстриатный, который вовлекает паллидум и субталамус и прямой возбудительный транс-субталамический [8]. Недавно доказано существование кортико-нигральной проекции у людей. Менке с соавт. [9], применив вероятностную диффузионную тензорную магнитно-резонансную томографию (diffusion-tensor magnetic resonance imaging – DTMRI) с целью дифференциации взаимоотношений SNc и SNr с мозговой корой посредством таламуса, показали высочайший профиль связи SNc с префронтальной корой (ПФК). При этом SNr оказался больше связанным с моторной и премоторной корой [9]. Наконец, Квон и Янг [10] описали связь SN с различными структурами мозга (мозолистое тело, первичная сенсорная кора, премоторная кора, хвостатое ядро, скорлупа, nucleus accumbens, височно-затылочные доли, pontine basis, передняя доля мозжечка, наружная капсула). Согласно ранним работам, одностороннее удаление фронтальной коры сопровождается значительной редукцией глутаминовой кислоты в ипсилатеральной SN при неизменном содержании ГАМК, что свидетельствует о глутамате в качестве передатчика в кортико-нигральном тракте [11]. Несмотря на относительный недостаток коркового входа к клеткам среднего мозга у приматов, они оказались богатыми глутаматными рецепторами [12]. Основанный на изучении родентов, корковый контроль среднего мозга – один из важных механизмов, которым глутаматергический вход прямо или непрямо может управлять или модулировать допаминергические (ДА) клетки [13]. Недавно проведена оценка корковых связей SN *in vivo* у человека [14]. Обнаружено, что связи SN с мозговой корой вовлекают ПФК, пре- и постцентральную извилины и верхнюю париетальную долю.

Эти результаты могут быть релевантными для понимания патофизиологии отдельных нейробиологических болезней, вовлекающих SN, таких как БП, шизофрения, патологическое пристрастие (зависимость). Тем самым подкреплена гипотеза, что SN не только часть сети подкорковых БГ, но также

связана с корой посредством дополнительного параллельного круга и представлена трактографическими находками наличия кортико-нигрального пути у людей, что подтверждает выводы, основанные на результатах исследований, проведенных на животных [14]. В заключение, применением DTMRI и CSD (constrained spherical deconvolution) трактографии, продемонстрировано наличие прямой анатомической кортико-нигральной связи, уже широко описанной у кошек, родентов и приматов, но лишь предполагаемой у людей. Наконец, представляет несомненный интерес Melanin-Concentrating Hormone (MCH), который вовлечен в большинство мозговых функций и поведения, существенных для выживания животных [15].

Предметом настоящего изучения явилось исследование в норме и на модели БП выраженности кортико-нигральных связей в микроэлектрофизиологическом исследовании на примере соотношения возбудительных и тормозных процессов в нейронах SN, при активации первичной моторной коры (M1). Это может содействовать новому пониманию механизмов контроля моторики и когнитивных функций мозга на стволовом уровне, в условиях изменения его пластичности при нейродегенеративных болезнях и протекции под влиянием меланина – мощного антиоксиданта липидной перекисидации.

Материал и методы

Проводили электрофизиологические исследования на 28 крысах-самцах линии Альбино (230 ± 30 г.) в трех сериях экспериментов: интактных ($n = 9$), на модели БП, индуцированной унилатеральным введением ротенона на 4-й неделе выдерживания ($n = 14$), и в условиях протекции меланином ($n = 5$). Введение ротенона осуществляли в условиях нембуталового наркоза (40 мг/кг, в/б) из расчета 12 μg в 0,5 μl Димексида (со скоростью 1 $\mu\text{l}/\text{min}$) в medial forebrain bundle по координатам стереотаксического атласа [16] ($AP + 0,2$; $L \pm 1,8$; $DV + 8$ мм). Меланин в дозе 170 мг/кг вводили через день (14 инъекций). Исследование проводилось в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями руководства ARRIVE [17]. В стереотаксическом аппарате производили трепанацию черепа от брегмы до лямбды и вскрывали твердую мозговую оболочку. После краниотомии раздражающий электрод вживляли в ипсилатеральную M1 по стереотаксическим координатам ($AP + 2,1$; $L \pm 2,6$; $DV + 1,6$ мм), а стеклянные микроэлектроды с диаметром кончика 1–2 μM , заполненные 2M NaCl, вводили в SNc ($AP - 5,0$; $L \pm 2,0$; $DV + 8,1$ мм) и SNr ($AP - 5,1$; $L \pm 2,0$, $DV + 8,6$ мм) для экстраклеточной регистрации спайковой активности одиночных нейронов. Осуществляли высокочастотную стимуляцию M1 посредством прямоугольных толчков тока (длитель-

ностью 0,05 мс, амплитудой 0,12–0,18 мВ, силой тока 0,32 мА и частотой 100 Гц в течение 1 секунды).

Операции осуществляли на наркотизированных уретаном животных (urethane 1,5 г/кг и/п) в следующей очередной последовательности: фиксация черепа в стереотаксическом аппарате, краниотомия с удалением костей от брегмы до лямбды и отсепаровкой твердой мозговой оболочки. Предварительно животные обездвигивались 1%-ным дитилином (Dithylin – Suxamethonium iodide, 25 мг/кг в/б) и переводились на искусственное дыхание.

Регистрацию нейрональной активности проводили с использованием компьютерной программы, позволяющей осуществлять селекцию спайков амплитудной дискриминацией, построением суммарной гистограммы и графиков текущих частот спайковых разрядов. Рассчитывались также средние частоты спайковых разрядов до, во время и после ВЧС М1. Для оценки характера изменения нейрональной активности во время ВЧС М1 определялась относительная степень выраженности частоты разрядов до и во время ВЧС М1. Вместе с тем строились дисковые диаграммы для сопоставления значений средних частот нейронов для различных серий экспериментов.

Была зарегистрирована активность 599 нейронов. Их активность проявлялась в виде тетанической потенциации (ТП) или тетанической депрессии (ТД) во время ВЧС М1, а также посттетанической потенциацией (ПТП) или посттетанической депрессией (ПТД) после ВЧС М1. Достоверность отличия данных, полученных для различных этапов экспериментов, оценивали с использованием t-критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Проведен сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов SNc (107 нейронов, $n = 4$) и SNr (135 нейронов, $n = 7$) при ВЧС М1 в норме, на ротеноновой модели БП (105 нейронов SNc, $n = 5$) и (184 нейрона, SNr $n = 7$) и на ротеноновой модели БП в условиях протекции меланином (50 нейронов SNc, $n = 3$) и (41 нейрон SNr, $n = 2$).

В нейронах SNc при ВЧС М1 в норме значения занижения (ТД) и завышения (ТП) постстимульной активности в одно- и разнонаправленных последовательностях исчислялись в следующих пределах. В депрессорной последовательности ТД достигало 1,55-кратного снижения постстимульной активности, в депрессорно-возбудительной – 1,5-кратного снижения (рис. 1 А, Б; рис. 7 А, Б); в возбудительной последовательности повышение ТП выявлялась в пределах 2,05-кратного, а в возбудительно-депрессорной – 1,58-кратного (рис. 1 В, Г; рис. 7 В, Г).

На ротеноновой модели БП в нейронах SNc депрессорные эффекты полностью отсутствовали. В возбудительной постстимульной активности ТП в двух последовательностях достигала 3,31- и 3,05-кратности превышения постстимульной активности (рис. 2 А, Б; рис. 7 В, Г). Очевидна эксцитотоксичность SNc нейронов в условиях патологии, свидетельствующая об их нейродегенеративном поражении.

В нейронах SNc в условиях использования меланина депрессорные эффекты были восстановлены. ТД в депрессорных эффектах достигала 2,43- и 6,40-кратного снижения постстимульной активности. ТП в возбудительных эффектах показал 1,20- и 1,46-кратное превышение (рис. 3 А-Г; рис. 7 А-Г).

Иными словами, с использованием меланина имело место восстановление депрессорных постстимульных эффектов в нейронах SNc, уровни которых даже превысили уровни нормы (1,56- и 4,26-кратно), и резкое снижение уровней возбудительных эффектов (2,76- и 2,11-кратно).

В нейронах SNr при ВЧС М1 в норме значения занижения (ТД) и превышения (ТП) постстимульной активности в одно- и разнонаправленных последовательностях исчислялись в следующих пределах. В депрессорной последовательности ТД достигало 2,05-кратного занижения, в депрессорно-возбудительной – 2,07-кратного (рис. 4 А, Б; рис. 8 А, Б). В возбудительной последовательности ТП исчислялась в пределах 5,07-кратного завышения, а в возбудительно-депрессорной – 2,20-кратного (рис. 4 В, Г; рис. 8 В, Г). Иными словами, ТП в нейронах SNr оказалась выше ТД, преимущественно в однонаправленной последовательности.

На ротеноновой модели БП в нейронах SNr ТД в обеих последовательностях достигала лишь 1,21- и 1,23-кратного снижения постстимульной активности (рис. 5 А, Б; рис. 8 А, Б). Однако ТП в обеих последовательностях также исчислялись в небольших пределах – порядка 1,40- и 1,60-кратного превышения (рис. 5 В, Г; рис. 8 В, Г). Итак, в нейронах SNr на модели БП уровни как депрессорной, так и возбудительной постстимульной активности оказались ниже нормы.

В условиях использования меланина ТД в депрессорных постстимульных последовательностях определялась в пределах 2,10- и 2,15-кратного занижения активности, а ТП в таковых возбудительных – порядка 1,71- и 1,26-кратного завышения (рис. 6 А-Г; рис. 8 А-Г). Таким образом, имело место очевидное повышение депрессорных постстимульных эффектов (1,73- и 1,75-кратно) в нейронах SNr с выравниванием с нормой, а возбудительные – не претерпели ощутимых изменений.

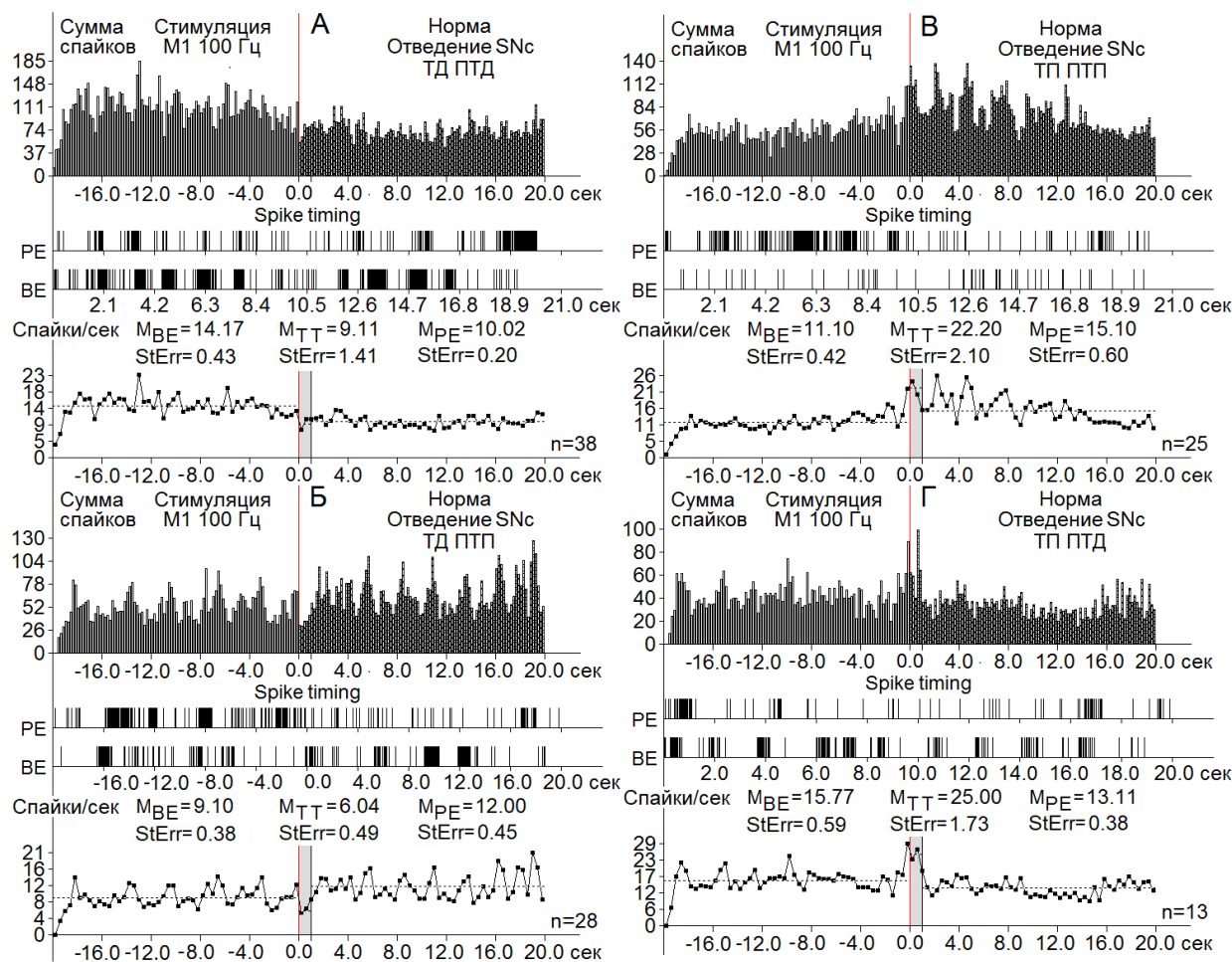


Рис. 1. А–Г – суммарные гистограммы спайков депрессорных проявлений активности – ТД ПТД (А), депрессорно-возбудительных – ТД ПТП (Б), возбудительных – ТП ПТП (В) и возбудительно-депрессорных – ТП ПТД (Г) нейронов SNc, вызванных ВЧС М1 в норме.

Здесь и на остальных рисунках: ВЕ – до стимуляции, РЕ – после стимуляции, усредненная частота нейронов SNc M_{BE} – для временных отрезков до стимуляции, M_{TT} – на время тетанизации и M_{PE} – после стимуляции. $StErr$ – стандартная ошибка средней частоты нейронов в соответствующих временных интервалах. Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

Fig. 1. А–Г – histograms of the sum of spikes of inhibitory manifestations – ТД ПТД (А), inhibitory-excitatory – ТД ПТП (Б), excitatory – ТП ПТП (В), and excitatory-inhibitory – ТП ПТД (Г) SNc neurons evoked by high-frequency stimulation of the primary motor cortex in the normal condition.

The diagrams display the following time intervals: ВЕ – before stimulation, РЕ – after stimulation, the average frequency of SNc neurons M_{BE} – time periods before stimulation, M_{TT} – for the time of tetanization, and M_{PE} – after stimulation. $StErr$ represents the standard error of the average frequency of neurons in the corresponding time intervals. The number of trials (n) is indicated to the right of each diagram

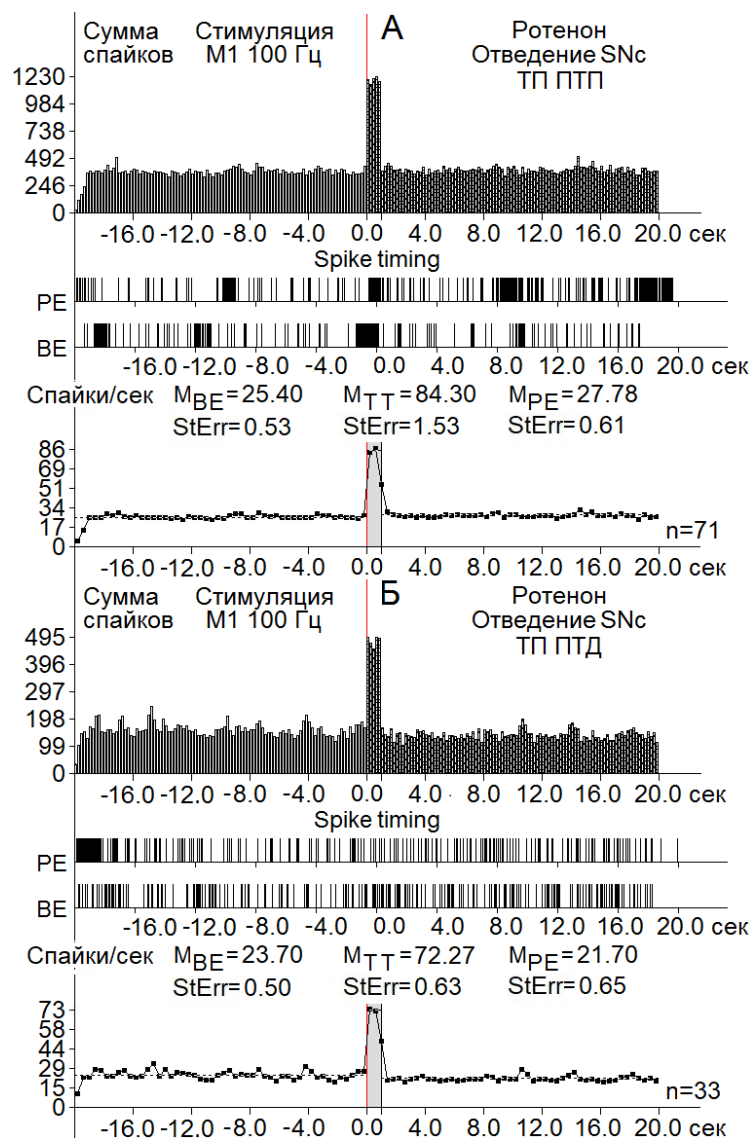


Рис. 2. А, Б – суммарные гистограммы спайков возбудительных проявлений активности – ТП ПТП (А) и возбудительно-депрессивных – ТП ПТД (Б) нейронов SNc, вызванных ВЧС М1 на ротеноновой модели БП. Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

Fig. 2. А, Б – histograms of the sum of spikes of excitatory manifestations – ТП ПТП (А) and excitatory-inhibitory – ТП ПТД (Б) of SNc neurons evoked by high-frequency stimulation of the primary motor cortex on the rotenone-induced model of PD. The number of trials (n) is indicated to the right of each diagram

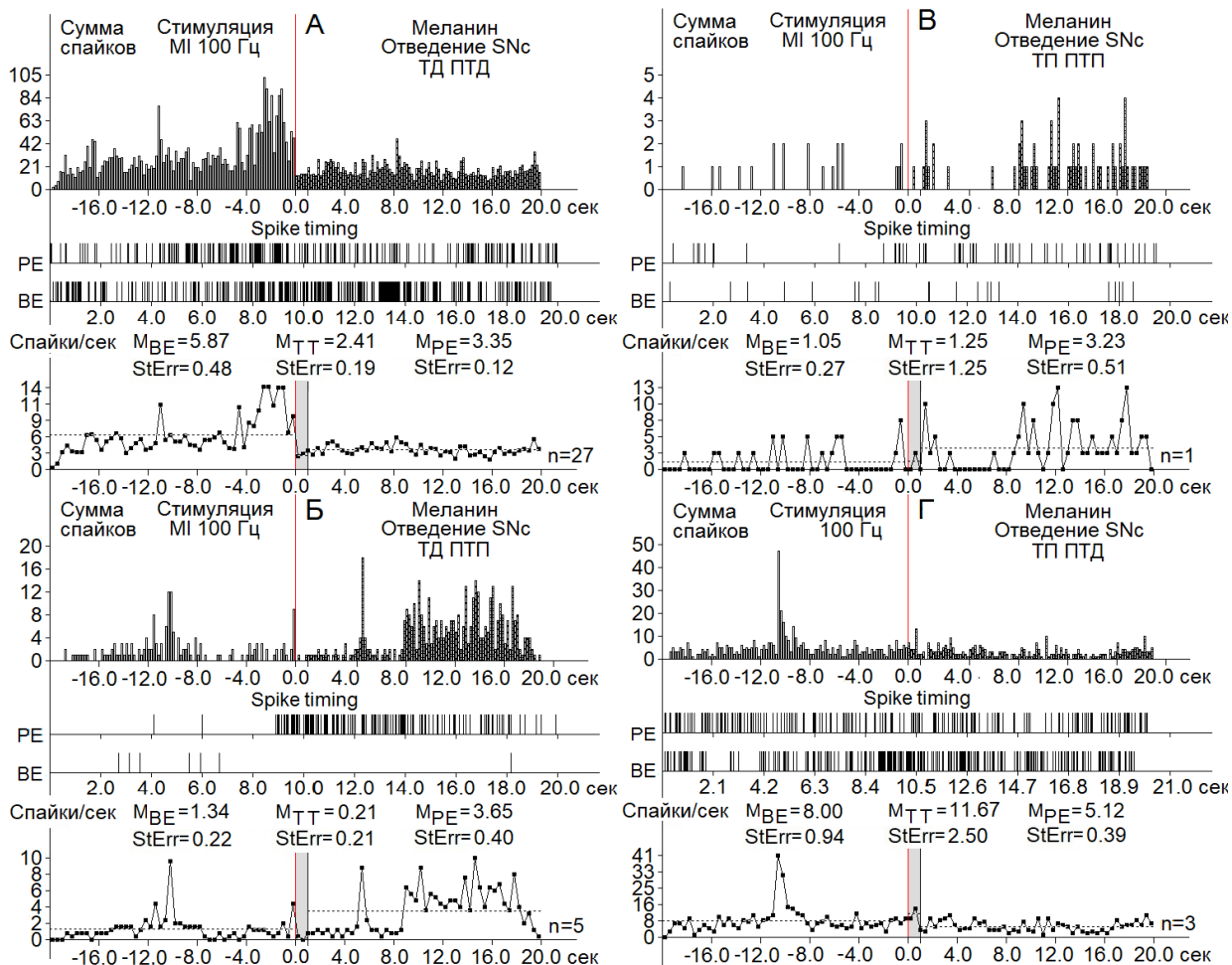


Рис. 3. А–Г – суммарные гистограммы спайков депрессорных проявлений активности – ТД ПТД (А), депрессорно-возбудительных – ТД ПТП (Б), возбудительных – ТП ПТП (В) и возбудительно-депрессорных – ТП ПТД (Г) нейронов SNc, вызванных ВЧС М1 на ротеноновой модели БП в условиях использования меланина. Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

Fig. 3. А–Г – histograms of the sum of spikes of inhibitory manifestations – ТД ПТД (А), inhibitory – excitatory – ТД ПТП (Б), excitatory ТП ПТП (В) and excitatory-inhibitory ТП ПТД (Г) of SNc neurons evoked by high-frequency stimulation of the primary motor cortex in a rotenone-induced model of PD under the use of Melanin. The number of trials (n) is indicated to the right of each diagram

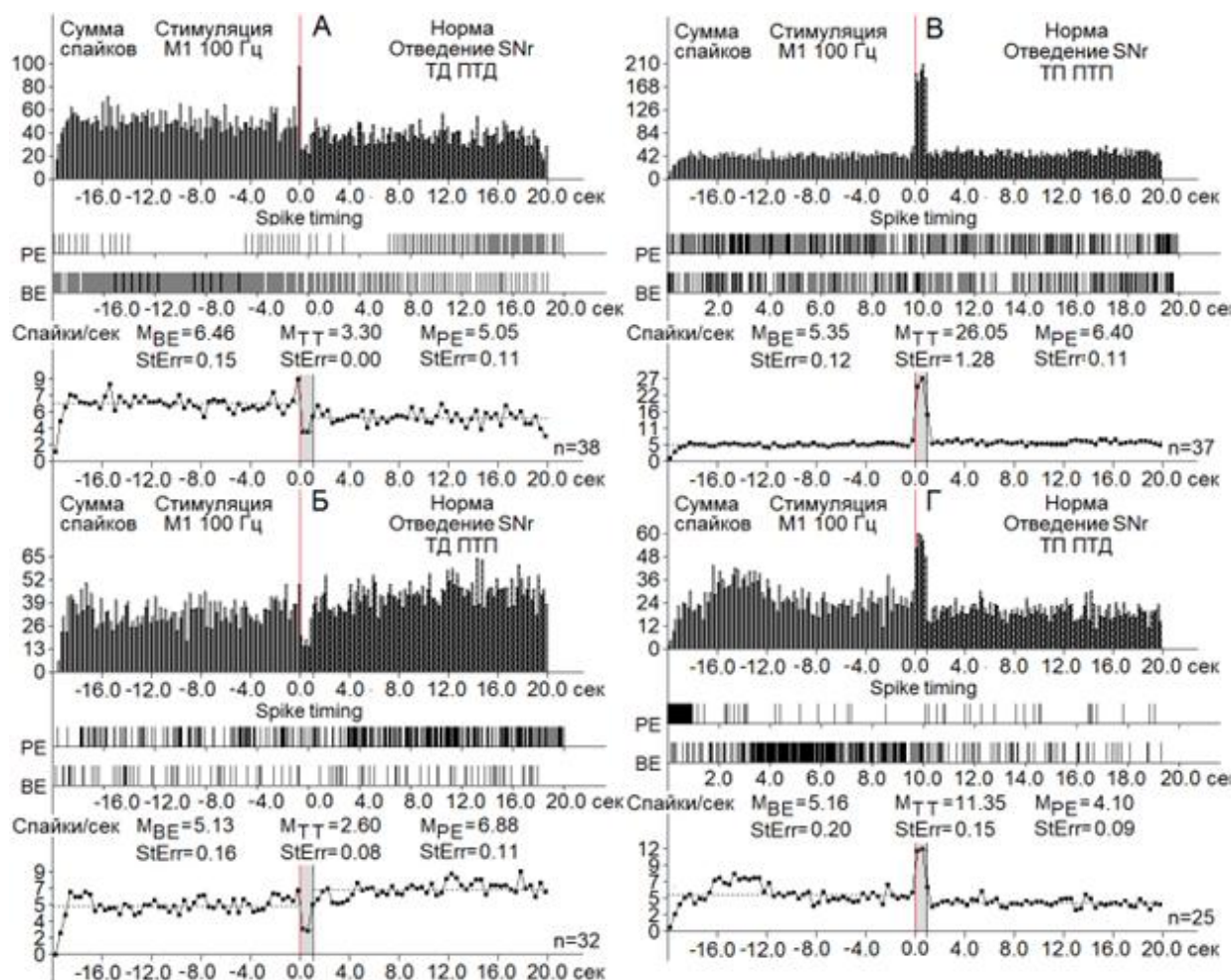


Рис. 4. А–Г – суммарные гистограммы спайков депрессорных проявлений активности – ТД ПТД (А), депрессорно-возбудительных – ТД ПТП (Б), возбудительных – ТП ПТП (В) и возбуждительно-депрессорных – ТП ПТД (Г) нейронов SNr, вызванных ВЧС М1 в норме. Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

Fig. 4. А–Г – histograms of the sum of spikes of inhibitory manifestations – ТД ПТД (А), inhibitory-excitatory – ТД ПТП (Б), excitatory – ТП ПТП (В), and excitatory – inhibitory – ТП ПТД (Г), of SNr neurons evoked by high-frequency stimulation of the primary motor cortex in the normal condition. The number of trials (n) is indicated to the right of each diagram

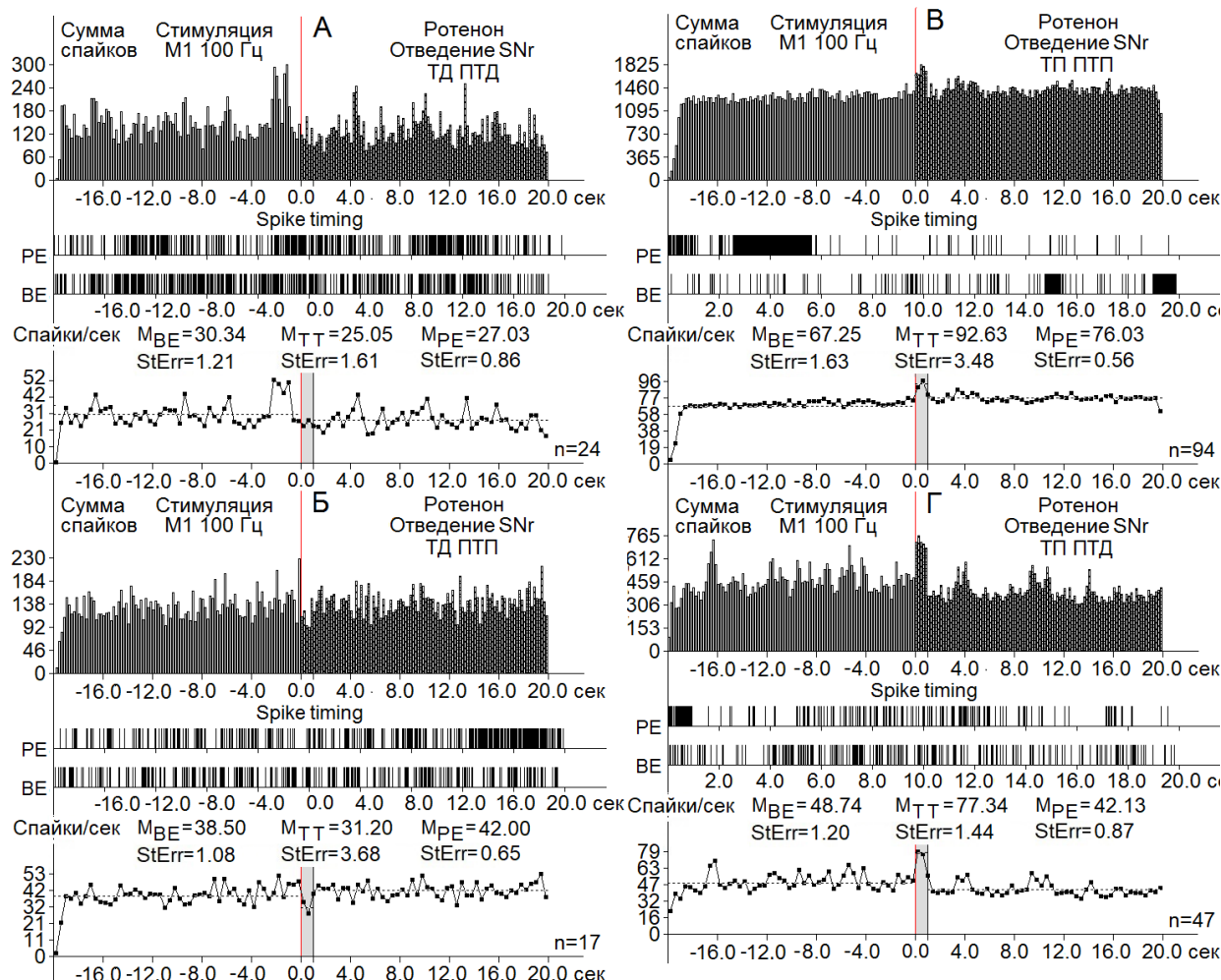


Рис. 5. А–Г – суммарные гистограммы спайков депрессорных проявлений активности – ТД ПТД (А), депрессорно-возбудительных – ТД ПТП (Б), возбудительных – ТП ПТП (В) и возбудительно-депрессорных – ТП ПТД (Г) нейронов SNr, вызванных ВЧС М1 на ротеноновой модели БП. Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

Fig. 5. А–Г – histograms of the sum of spikes of inhibitory manifestations – ТД ПТД (А), inhibitory-excitatory ТД ПТП (Б), excitatory – ТП ПТП (В), and excitatory-inhibitory – ТП ПТД (Г) of SNr neurons evoked by high-frequency stimulation of the primary motor cortex in a rotenone-induced model of PD. The number of trials (n) is indicated to the right of each diagram

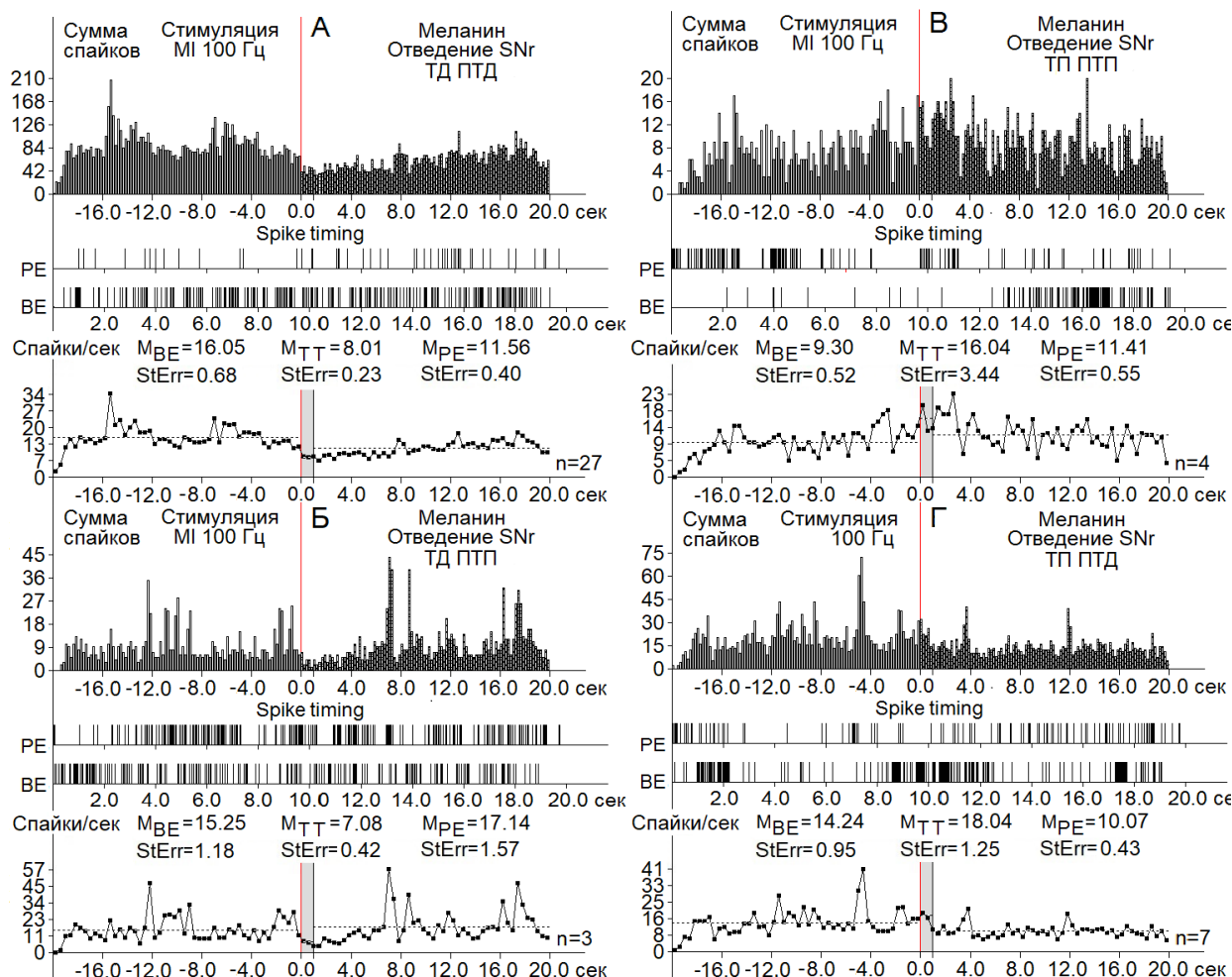


Рис. 6. А–Г – суммарные гистограммы спайков депрессорных проявлений активности – ТД ПТД (А), депрессорно-возбудительных – ТД ПТП (Б), возбудительных – ТП ПТП (В) и возбудительно-депрессорных – ТП ПТД (Г) нейронов SNr, вызванных ВЧС М1 в на модели ротеноновой БП в условиях использования меланина. Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

Fig. 6. А–Г – histograms of the sum of spikes of inhibitory manifestations – ТД ПТД (А), inhibitory-excitatory – ТД ПТП (Б), excitatory ТП ПТП (В) and excitatory-inhibitory ТП ПТД (Г) of SNr neurons evoked by high-frequency stimulation of the primary motor cortex in a rotenone-induced model of PD under the use of Melanin. The number of trials (n) is indicated to the right of each diagram

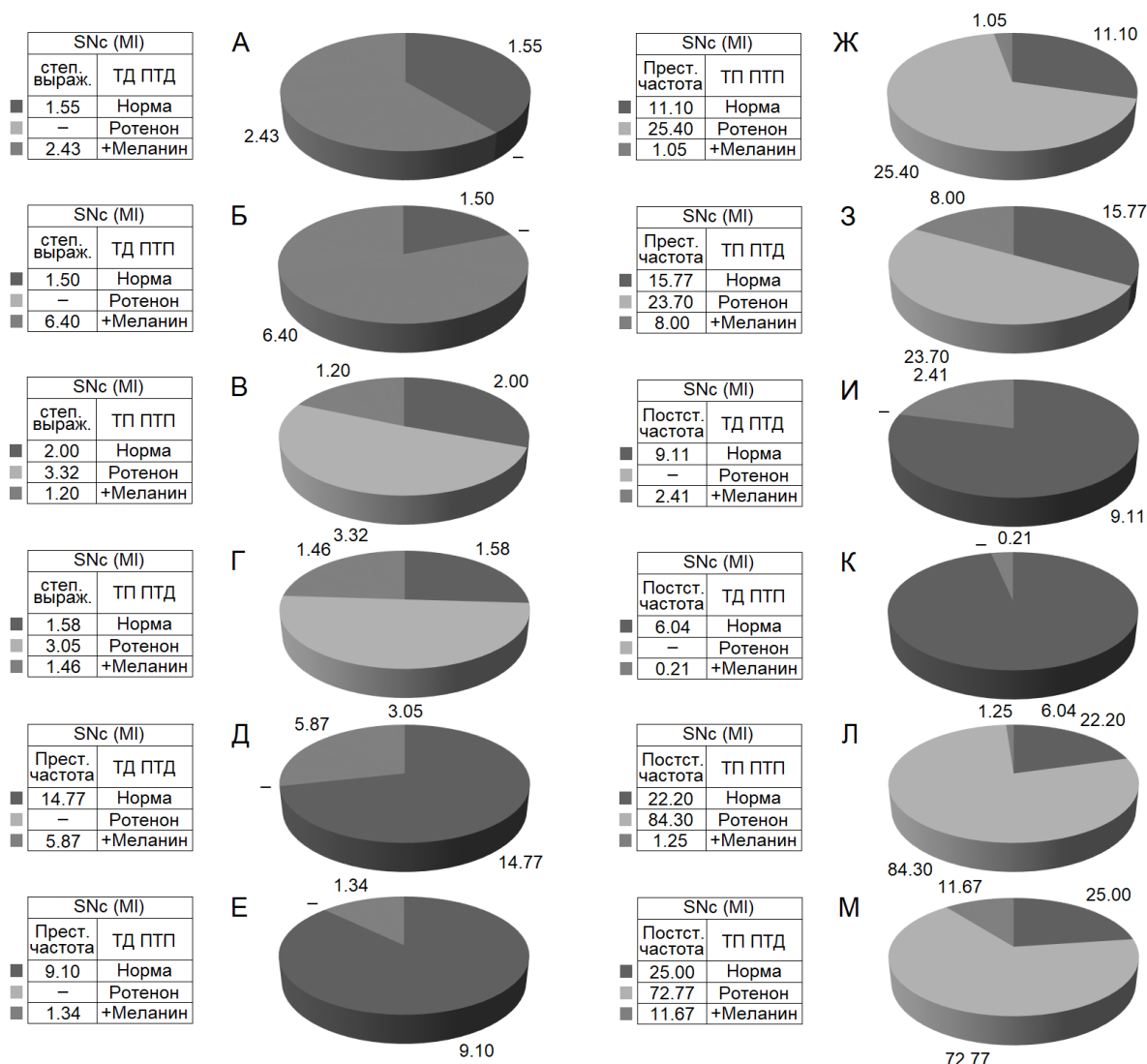


Рис. 7. А, Б – относительная кратность частоты спайковых разрядов депрессорных нейронов SNc до и во время ВЧС М1. В, Г – относительная кратность частоты спайковых разрядов депрессорно-возбудительных нейронов SNc во время и до ВЧС М1. Д–З – престаимпульсная частота нейрональных разрядов в различных экспериментальных сериях. И–М – постстимульная частота нейрональных разрядов SNc в различных экспериментальных сериях. Прочерк – указывает на отсутствие соответствующей группы нейронов в серии экспериментов с использованием ротенона. Обозначения: «степ. выраж.» – степень выраженности, «престим» – престаимпульсный, «постстим» – постстимульный

Fig. 7. А, Б – relative multiplicity of the frequency of spike discharges of SNc inhibitory neurons before and during high-frequency stimulation of the primary motor cortex. В, Г – relative multiplicity of the frequency of spike discharges of SNc inhibitory-excitatory neurons before and during high-frequency stimulation of the primary motor cortex. Д–З – prestimulus frequency of neuronal discharges in various experimental series. И–М – post-stimulus frequency of SNc neuronal discharges in various experimental series. A dash indicates the absence of the corresponding group of neurons in a series of experiments with rotenone. Legend: “step. express.” – degree of expression, “prestim” – prestimulus, “poststim” – post-stimulus

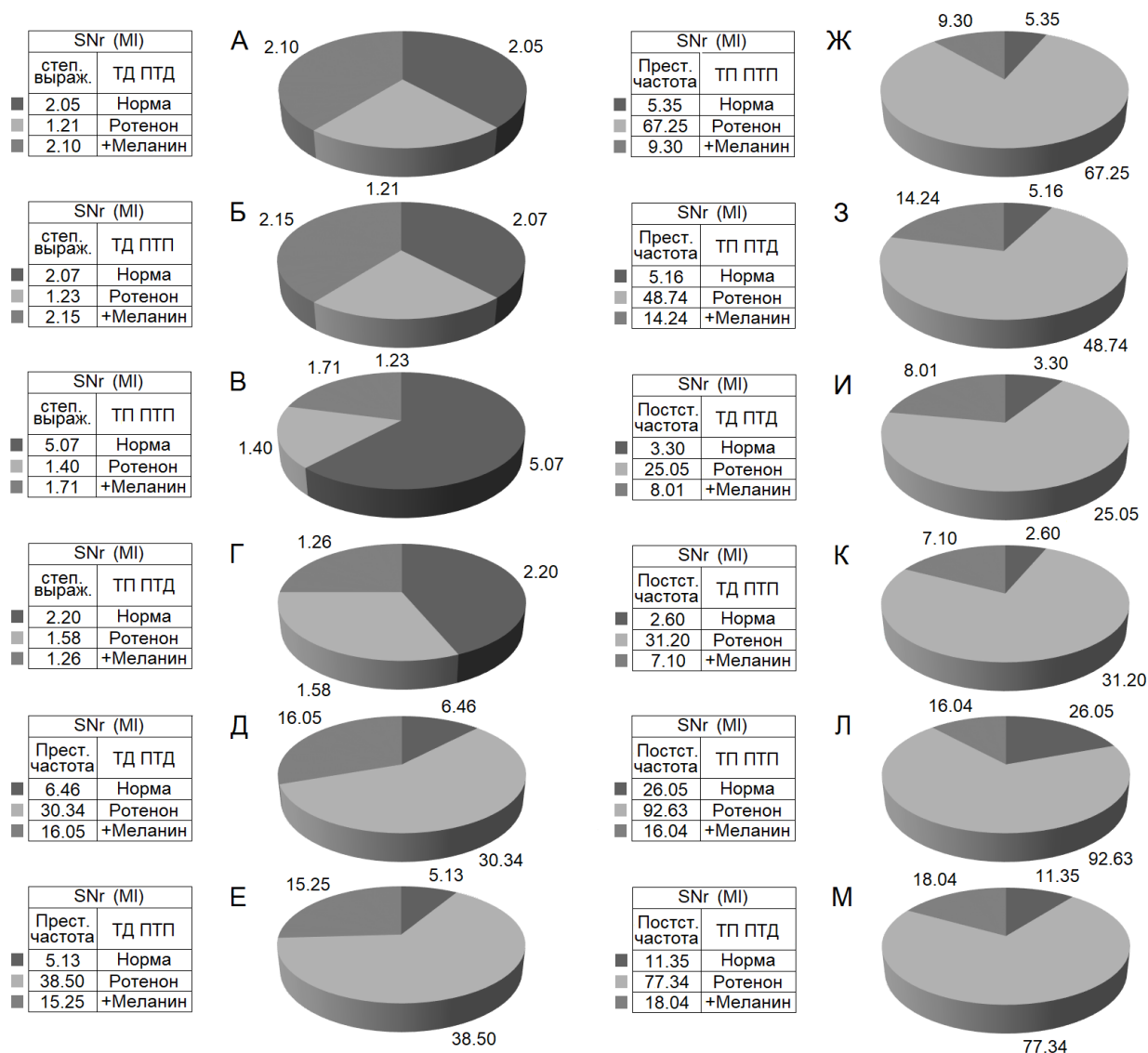


Рис. 8. А, Б – относительная кратность частоты спайковых разрядов депрессорных нейронов SNr до и во время ВЧС М1. В, Г – относительная кратность частоты спайковых разрядов депрессорно-возбудительных нейронов SNr во время и до ВЧС М1. Д–З – престаимульная частота нейрональных разрядов в различных экспериментальных сериях. И–М – постстимульная частота нейрональных разрядов SNr в различных экспериментальных сериях. Обозначения: «степ. выраж.» – степень выраженности, «престим.» – престаимульный, «постстим.» – постстимульный

Fig. 8. А, Б – relative multiplicity of the frequency of spike discharges of SNr inhibitory neurons before and during high-frequency stimulation of the primary motor cortex. В, Г – relative multiplicity of the frequency of spike discharges of inhibitory-excitatory neurons SNr before and during high-frequency stimulation of the primary motor cortex. Д–З – prestimulus frequency of neuronal discharges in various experimental series. И–М – post-stimulus frequency of neuronal discharges SNr in various experimental series. Legend: “step express” – degree of expression, “prestim” – prestimulus, “poststim” – post-stimulus

Обсуждение

Согласно современным представлениям, эксайтотоксичность при нейродегенеративных болезнях является результатом сверхактивации глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов, содействующей серьезному повреждению нейронов [18], с их гибелью [19, 20]. Возникает она в результате неизбежного развития целого ряда отрицательных явлений, включающих нарушение кальциевой буферизации, генерацию свободных радикалов, активацию митохондриальной проницаемости и вторичной эксайтотоксичности [21].

С целью их предотвращения необходимо восстановление и углубление депрессорных эффектов протекторного назначения и снижения чрезмерных возбудительных [22]. В настоящих экспериментах проведен сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов SNc (244 нейрона, $n = 14$) и SNr (355 нейронов, $n = 14$) при ВЧС М1 в норме, на модели БП и с протекцией меланином. В нейронах SNr при активации М1 коры мозга в целом как депрессорные, так и возбудительные постстимульные реакции оказались резко преобладающими над таковыми в нейронах SNc (2,05; 2,07; 4,87; 2,21 против 1,55; 1,5; 2,0; 1,58), что свидетельствует о большей выраженности корковой проекции к SNr в сравнении с SNc. Более того, в условиях БП выявлена большая ранимость депрессорных постстимульных проявлений активности нейронов SNc в сравнении с SNr с формированием тяжелой эксайтотоксичности. На модели БП в сравнении с нормой при полном отсутствии

депрессорных постстимульных эффектов и более выраженных возбудительных в нейронах SNc (3,05, 3,32 против 2,0, 1,58) нейроны SNr сохраняют депрессорные постстимульные реакции, хотя и сниженные, но снижены и возбудительные (1,21; 1,23; 1,38; 1,6 в патологии против 2,05; 2,07; 4,87; 2,21 в норме), что свидетельствует также о меньшей подверженности нейронов SNr эксайтотоксичности в сравнении с таковыми SNc.

С использованием меланина в нейронах SNc имело место восстановление депрессорных постстимульных эффектов даже выше нормы (1,56- и 4,26-кратно) и резкое снижение таковых возбудительных (2,76- и 2,11-кратно). В нейронах SNr показано повышение депрессорных постстимульных эффектов (1,73- и 1,75-кратно) с выравниванием с нормой, хотя возбудительные – не претерпели ощутимых изменений, что следовало ожидать из-за меньшей подверженности SNr БП. Восстановление депрессорных проявлений активности позволяет считать очевидным протекторный эффект меланина, направленный против эксайтотоксичности.

Заключение

Сравнительный анализ пре- и постстимульной частоты активности нейронов SNc и SNr при ВЧС М1 на модели БП в условиях протекции меланином привел к заключению о неизбежной эксайтотоксичности, сопровождающей нейродегенеративное повреждение, которое успешно исключалось протекторным воздействием меланина.

Список источников / References

1. Goldman J.G., Sieg E. Cognitive impairment and dementia in Parkinson disease. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2020;36(2):365–77. DOI: 10.1016/j.cger.2020.01.001
2. Uc E.Y., Rizzo M., O'Shea A.M.J. et al. Longitudinal decline of driving safety in Parkinson disease. *Neurology*. 2017;89(19):1951–1958. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004629
3. Zhou F.M., Lee C.R. Intrinsic and integrative properties of substantia nigra pars reticulata neurons. *Neuroscience*. 2011;198:69–94. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.07.061.
4. Guatteo E., Cucchiaroni M.L., Mercuri N.B.J. Substantia nigra control of basal ganglia nuclei. *Journal of Neural Transmission. Supplementa*. 2009;73: 91–101. DOI: 10.1007/978-3-211-92660-4_7.
5. Carman J.B. Anatomic basis of surgical treatment of Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*. 1968;17:919–930. DOI: 10.1056/NEJM196810242791706
6. Weinberger D.R. Implications of the normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives Of General Psychiatry*. 1987;44:660–669. DOI: 10.1001/archpsyc.1987.01800190080012.
7. Wise R.A. Roles for nigrostriatal-not just mesocorticolimbic-dopamine in reward and addiction. *Trends in Neurosciences*. 2009;32:517–524. DOI: 10.1016/j.tins.2009.06.004
8. Kolomiets B.P., Deniau J.M., Glowinski J., Thierry A.M. Basal ganglia and processing of cortical information: functional interactions between trans-striatal and trans-subthalamic circuits in the substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience*. 2003;117(4):931–938. DOI: 10.1016/s0306-4522(02)00824-2
9. Menke R.A., Jbabdi S., Miller K.L., Matthews P.M., Zarei M. Connectivity-based segmentation of the substantia nigra in human and its implications in Parkinsons disease. *Neuroimage*. 2010;52:1175–1180. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.086
10. Kwon H.G., Jang S.H. Differences in neural connectivity between the substantia nigra and ventral tegmental area in the human brain. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014.8:41. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00041

11. Kornhuber J. The cortico-nigral projection: reduced glutamate content in the substantia nigra following frontal cortex ablation in the rat. *Brain Research*.1984;322(1):124–126. DOI: 10.1016/0006-8993(84)91189-2
12. Frankle W.G., Laruelle M., Haber S.N. Stable and unstable activation of the prefrontal cortex with dopaminergic modulation. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:1627–1636.
13. Sesack S.R., Carr D.B. Selective prefrontal cortex inputs to dopamine cells: implications for schizophrenia. *Physiology and Behavior*. 2002;77:513–517. DOI: 10.1016/s0031-9384(02)00931-9
14. Cacciola A., Milardi D., Quartarone A. Role of cortico-pallidal connectivity in the pathophysiology of dystonia. *Brain*. 2016;139(9):e48. DOI: 10.1093/brain/aww102
15. Gao X.B. Peptides Electrophysiological effects of MCH on neurons in the hypothalamus. 2009;30(11):2025–2030. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.05.006.
16. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, Academic Press. 5th ed. 2005:367.
17. Kilkenny C., Browne W., Cuthill I.C., Emerson M., Altman D.G. Animal research: Reporting *in vivo* experiments: The ARRIVE guidelines. *British Journal of Pharmacology*. 2010;160(7):1577–1579. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00872.x
18. Matthew R.H., Heather L.S., Peter R.D. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Comprehensive Cancer Information*. 2004;45(5):583–595. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.03.007.
19. Lucas D.R., Newhouse J.P. The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *Archives of ophthalmology* 1957;58(2):193–201. DOI: 10.1001/archophth.1957.00940010205006.
20. Olney J.W. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*. 1969;164(3880):719–721. DOI: 10.1126/science.164.3880.719.
21. Dong X.X., Wang Y., Qin Z.H. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2009;30(4):379–387. DOI: 10.1038/aps.2009.24
22. Назначение депрессорных синаптических процессов в условиях специфической нейродегенеративной патологии и протекции / Дж.С. Саркисян, М.В. Погосян, М.А. Даниелян, А.Ю. Степанян, А.В. Варданян. LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2018. 252 с. Sarkissian J.S., Poghosyan M.V., Danielyan M.A., Stepanyan H.Y., Vardanyan A.V. The assign of depressor synaptic processes in condition of specific neurodegenerative pathology and protection. LAP LAMBERT Academic Publishing RU 2018:252 (in Russ.).

Поступила 10.01.2024; одобрена после рецензирования 13.02.2024; принята к публикации 15.02.2024.

Информация об авторах

Погосян Михаил Валерьевич, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии компенсации функций ЦНС, Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА (Армения, Ереван, 0028, ул. Бр. Орбели, 22); <https://orcid.org/0009-0001-2456-9248>, e-mail: avanecmisha@yahoo.com

Саркисян Рафик Шаваршович, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией интегративной биологии, Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА (Армения, Ереван, 0028, ул. Бр. Орбели, 22); <https://orcid.org/0000-0003-4023-4306>, e-mail: rafsarg@yahoo.com

Андриасян Акоп Акопович, врач-нейрохирург, Медицинский центр «Эребуни», отделение нейрохирургии и неврологии (Армения, Ереван-0087, Титоградян, 14); <https://orcid.org/0009-0000-4052-6822>; H.andrias@mail.ru

Хачатрян Лусине Марленовна, кандидат биологических наук, лектор, кафедра медико-биологических наук, Государственный институт физической культуры и спорта Армении (Армения, 0070, Ереван, А. Манукяна, 11); <https://orcid.org/0009-0005-2950-8275>; e-mail: khachatryanlusine128@gmail.com

Аветисян Сона Воскановна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория белковых технологий, Научно-производственный центр «Армбиотехнология» ГНКО НАН РА (Армения, 0056 Ереван, ул. Гюрджяна 14); <https://orcid.org/0000-0002-6376-1179>; e-mail: sonulik_79@mail.ru

Минасян Арсен Левонович, доктор биологических наук, профессор, проректор по учебной части, Университет традиционной медицины (Армения, Ереван, ул. Маршал Бабаджаняна 38); <https://orcid.org/0009-0000-2263-5267>, e-mail: arsenminasyan76@gmail.com

Степанян Арутюн Юрьевич, кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория физиологии компенсации функций ЦНС, Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА (Армения, Ереван, 0028, ул. Бр. Орбели, 22); <https://orcid.org/0000-0002-4413-7549>, e-mail harutyun_su@yahoo.com

Саркисян Ваграм Рафаэлович, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории интегративной биологии, Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА (Армения, Ереван, 0028, ул. Бр. Орбели, 22); <https://orcid.org/0000-0002-9053-4860>, e-mail: sargsyan.vahram@gmail.com

Манукян Армен Мисакович, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории интегративной биологии, Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА (Армения, Ереван, 0028, ул. Бр. Орбели, 22); <https://orcid.org/0000-0001-5649-1409>, e-mail: amanukyan59@gmail.com

Саркисян Джон Саркисович, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии компенсации функций ЦНС, Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА (Армения, Ереван, 0028, ул. Бр. Орбели, 22); <https://orcid.org/0009-0004-7535-2972>, johnsarkissyan@gmail.com

Заявленный вклад авторов

Погосян М.В. – сбор материалов по отечественным и зарубежным практикам, подготовка первоначального варианта статьи, анализ данных.

Саркисян Р.Ш. – доработка начального варианта статьи, доработка начального варианта текста, критический анализ, разработка схемы исследования.

Андреасян А.А. – сбор данных, анализ данных, анализ эмпирических материалов.

Хачатрян Л.М. – подготовка и проведение эмпирического исследования, формулировка выводов.

Аветисян С.В. – сбор материалов по зарубежным практикам, обзор соответствующей литературы.

Минасян А.Л. – доработка начального варианта статьи, сбор материалов по зарубежным практикам, выводы.

Степанян А.Ю. – визуализация/представление данных в тексте, визуализация результатов, обработка данных, сбор материалов по отечественным и зарубежным практикам, методологические основания статьи, формулировка выводов.

Саркисян В.Р. – обзор соответствующей литературы, исправление и форматирование.

Манукян А.М. – ввод данных, анализ эмпирических материалов, анализ данных.

Саркисян Дж.С. – научное руководство, сбор материалов по отечественным и зарубежным практикам, методологические основания статьи, постановка исследовательской задачи, обзор соответствующей литературы, формулировка выводов, формулирование основной концепции исследования.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Submitted 10.01.2024; approved after reviewing 13.02.2024; accepted for publication 15.02.2024.

About the authors

Mikhail V. Poghosyan, candidate of biological sciences, researcher, laboratory of CNS Function Compensation, L.A. Orbeli Institute of Physiology NAS RA (22 Br. Orbeli street, 0028, Yerevan, Armenia); <https://orcid.org/0009-0001-2456-9248>, e-mail: avanecmisha@yahoo.com

Rafik Sh. Sargsyan, doctor of biological sciences, professor, head of the laboratory of Integrative Physiology, L.A. Orbeli Institute of Physiology NAS RA (22 Br. Orbeli street, 0028, Yerevan, Armenia); <https://orcid.org/0000-0003-4023-4306>, e-mail: rafsarg@yahoo.com

Akop A. Andriasyan, neurosurgeon, Erebuni Medical Center, Department of Neurosurgery and Neurology (Armenia, Yerevan-0087, Titogradyan, 14); <https://orcid.org/0009-0000-4052-6822>, e-mail H.andrias@mail.ru

Lusine M. Khachatryan, candidate of biological sciences, lecturer, department of Medical and Biological Sciences, Armenian State Institute of Physical Culture and Sport, Yerevan, Armenia (11 A. Manukyan, Yerevan, 0070, Armenia); <https://orcid.org/0009-0005-2950-8275>; e-mail: khachatryanlusine128@gmail.com

Sona V. Avetisyan, candidate of biological sciences, senior researcher laboratory of protein technologies, Research and Production Center “Armbiotechnology” SNCO NAS RA (14 Gurdjian Street, Yerevan, 0056, Armenia); <https://orcid.org/0000-0002-6376-1179>; e-mail: sonulik_79@mail.ru

Arsen L. Minasyan, doctor of biological sciences, professor, vice-rector for academic affairs, University of Traditional Medicine (38a Marshal Babajanyan St, Yerevan, Armenia); <https://orcid.org/0009-0000-2263-5267>, e-mail: arsenminasyan76@gmail.com

Harutyun Yu. Stepanyan, candidate of biological sciences, researcher, laboratory of CNS Function Compensation, L.A. Orbeli Institute of Physiology NAS RA (22 Br. Orbeli street, 0028, Yerevan, Armenia); <https://orcid.org/0000-0002-4413-7549>, e-mail harutyun_su@yahoo.com

Vahram R. Sargsyan, candidate of biological sciences, researcher, laboratory of integrative biology, L.A. Orbeli Institute of Physiology NAS RA (22 Br. Orbeli street, 0028, Yerevan, Armenia); <https://orcid.org/0000-0002-9053-4860>, e-mail: sargsyan.vahram@gmail.com

Armen M. Manukyan, candidate of biological sciences, researcher, laboratory of integrative biology, L.A. Orbeli Institute of Physiology NAS RA (22 Br. Orbeli street, 0028, Yerevan, Armenia); <https://orcid.org/0000-0001-5649-1409>, e-mail: amanukyan59@gmail.com

John S. Sargsyan, doctor of biological sciences, professor, head of the laboratory of CNS Function Compensation, L.A. Orbeli Institute of Physiology NAS RA (22 Br. Orbeli street, 0028, Yerevan, Armenia); <https://orcid.org/0009-0004-7535-2972>, johnsarkissyan@gmail.com

Contribution of the authors

Poghosyan M.V. – gathering of information related to local and international practices, writing the draft, data analysis.

Sargsyan R.Sh. – revision of the article, revision of the text, critical analysis, study framework development.

Andriasyan A.A. – data collection, data analysis, analysis of empirical materials.

Khachatryan L.M. – preparation and implementation of empirical research, formulation of conclusions.

Avetisyan S.V. – gathering of information related to international practices, reviewing the relevant literature.

Minasyan A.L. – revision of the article, gathering of information related to international practices, drawing the conclusions.

Stepanyan H.Yu. – visualization/presentation of data in the text, visualization of results, data processing, gathering of information related to local and international practices, methodological basis of research, formulation of conclusions.

Sargsyan V.R. – reviewing the relevant literature, correction and edition.

Manukyan A.M. – data input, analysis of empirical materials, data analysis.

Sargsyan J.S. – scientific management, gathering of information related to local and international practices, methodological basis of research, formulation of the main concept of the study.

All authors have read and approved the final manuscript.