

Синаптические процессы в околосинаптическом сером веществе мозга на модели болезни Паркинсона с протекцией гидрокортизоном

М.Э. Овсепян¹, М.В. Погосян², Р.Ш. Саркисян², М.А. Даниелян², К.В. Карапетян²,
А.Г. Ваградян³, Л.Г. Симонян², А.Л. Минасян⁴, Г.Г. Карамян², Дж.С. Саркисян²

¹ Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

² Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА, Ереван, Армения

³ Медицинский институт Еревана Айбусак, Ереван, Армения

⁴ Университет традиционной медицины, Ереван, Армения

✉ rafsarg@yahoo.com

Аннотация

Обоснование: при нейродегенеративных болезнях, в особенности при болезни Паркинсона (БП), поражаются антиноцицептивные центры, что сопровождается хронической болью. Поэтому является актуальным изыскание фармакологических препаратов, приводящих к протекции развития БП и возможного купирования боли, связанного с БП. **Цель:** оценить возможную протекторную роль гидрокортизона в процессе развития болезни Паркинсона (БП) на примере высших структур мозга, участвующих в контроле боли, – околосинаптического серого вещества мозга (Periaqueductal gray matter – PAG) и ядра шва магнус (Nucleus Raphe magnus – RMG). Для достижения поставленной цели проводился анализ импульсной активности 241 одиночного нейрона PAG при высокочастотной (100 Гц в течение 1 с) стимуляции (ВЧС) RMG в норме, ротеноновой модели развития БП и ротеноновой модели развития БП в условиях протекцией гидрокортизоном. **Результаты.** В норме для всех зарегистрированных нейронов RMG до, во время и после ВЧС RMG регистрируется нейрональная активность с частотой от 3 до 17 Гц, при этом показано наличие определенного баланса депрессорных и возбудительных постстимульных проявлений активности исследуемых нейронов. В экспериментах с формированием ротеноновой модели БП до, во время и после ВЧС RMG регистрируется нейрональная активность с частотой от 124 до 150 Гц, что в 10–40 раз выше контрольных показателей. При этом показано отсутствие превалирования возбудительных или депрессорных постстимульных проявлений активности нейронов PAG. В экспериментах с ротеноновой моделью БП в условиях протекции гидрокортизоном до, во время и после ВЧС RMG формируется нейрональная активность с частотой от 3 до 5 Гц. При этом показано восстановление определенного баланса депрессорных и возбудительных постстимульных проявлений активности исследуемых нейронов. Вместе с тем расчеты с использованием критерия χ^2 показали, что при уровне значимости $p < 0,05$ распределения частот в контрольной группе экспериментов совпадает с распределением частот нейронов в экспериментах с ротеноновой моделью БП в условиях протекции гидрокортизоном. **Заключение.** Полученные результаты приводят к однозначному заключению об эффективности использования гидрокортизона для протекции формирования БП. Предположительно это может стать основанием для использования гидрокортизона в качестве первого фармакологического шага в купировании боли, связанной с БП.

Ключевые слова: активность одиночных нейронов, высокочастотная стимуляция, синаптические ответы, ротеноновая модель болезни Паркинсона, ротенон, болезнь Паркинсона, околосинаптическое серое вещество мозга, большое ядро шва, гидрокортизон

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Синаптические процессы в околосинаптическом сером веществе мозга на модели болезни Паркинсона с протекцией гидрокортизоном / М.Э. Овсепян, М.В. Погосян, Р.Ш. Саркисян и др. // Психология. Психофизиология. 2024. Т. 17, № 2. С. 89–99. DOI: 10.14529/jpps240208

The synaptic processes in the periaqueductal gray matter on the model of Parkinson's disease with hydrocortisone protection

M.E. Hovsepyan¹, M.V. Poghosyan², R.Sh. Sargsyan^{2✉}, M.A. Danielyan²,
K.V. Karapetyan², A.G. Vagradyan³, L.G. Simonyan², A.L. Minasian⁴,
G.G. Karamyan², J.S. Sarkissian²

¹ Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia

² L.A. Orbeli Institute of Physiology, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, Armenia

³ Yerevan Haybusak Medical Institute, Yerevan, Armenia

⁴ University of Traditional Medicine, Yerevan, Armenia

✉ rafsarg@yahoo.com

Abstract

Background. Neurodegenerative diseases, notably Parkinson's disease (PD), often result in the impairment of antinociception, leading to chronic pain. Therefore, identifying pharmacological agents capable of protecting against PD development and alleviating associated pain becomes crucial. **Aims:** to explore the potential protective function of hydrocortisone in PD progression, utilizing the Periaqueductal Gray Matter (PAG) and the Raphe Magnus Nucleus (RMG) as pain models. To this end, the impulse activity of 241 single PAG neurons was examined under three scenarios: normal conditions, a rotenone model of PD, and a rotenone model of PD + hydrocortisone, with RMG subjected to high-frequency stimulation (100 Hz for 1 second). **Results.** Under normal conditions, RMG neuron activity demonstrated a frequency range of 3 to 17 Hz, indicative of a balanced interplay between inhibitory and excitatory post-stimulus activities. Conversely, in the rotenone model of PD, neuron activity escalated to 124 to 150 Hz, signifying a significant imbalance, with an absence of a predominance of either inhibitory or excitatory post-stimulus activities. Notably, when hydrocortisone was applied in conjunction with the rotenone model, neuron activity normalized to a frequency range of 3 to 5 Hz, restoring the initial balance. Statistical analysis employing the χ^2 criterion revealed that the frequency distributions in the control group and the hydrocortisone-protected PD model were statistically indistinguishable at a significance level of $p < 0.05$. **Conclusion.** The findings underscore the efficacy of Hydrocortisone in safeguarding against PD development. This suggests a promising avenue for incorporating Hydrocortisone as an initial pharmacological strategy in the management of pain associated with PD.

Keywords: single neurons, high-frequency stimulation, synaptic response, rotenone model of Parkinson's disease, rotenone, Parkinson's disease, Periaqueductal Gray Matter, Raphe Magnus Nucleus, hydrocortisone

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Hovsepyan M.E., Poghosyan M.V., Sargsyan R.Sh., Danielyan M.A., Karapetyan K.V., Vagradyan A.G., Simonyan L.G., Minasian A.L., Karamyan G.G., Sarkissian J.S. The synaptic processes in the periaqueductal gray matter on the model of Parkinson's disease with hydrocortisone protection. *Psikhologiya. Psikhofiziologiya = Psychology. Psychophysiology.* 2024;17(2):89–99. (in Russ.) DOI: 10.14529/jpps240208

Введение

Примерно у четверти пациентов с болезнью Паркинсона (БП) диагностируется умеренное когнитивное нарушение. Когнитивные нарушения значительно повышают риск развития деменции при БП по мере ее прогрессирования. Такие симптомы, как нарушение планирования, умственная отсталость и ухудшение памяти, вызванные деменцией при

БП, наносят серьезный вред здоровью пациентов.

Было показано, что у пациентов с БП наблюдаются аномальные изменения в определенных частотных диапазонах ЭЭГ [1]. Вследствие этого актуально проведение более подробных электрофизиологических исследований различных центров мозга, вовлеченных в патологию при БП.

Болевая система, включающая рецепторы, нервные пути и аналитические центры мозга, существует у многих видов животных. Существуют доказательства болевой системы у всех изученных позвоночных, и есть доказательства некоторых ее аспектов у беспозвоночных [2]. Это позволило провести прямое сравнение клеточных и молекулярных признаков, важных для ноцицепции и ноцицептивной пластичности у беспозвоночных и млекопитающих [3]. К тому же систематическая оценка боли с эволюционной точки зрения началась недавно и может оказаться важной для клиники [4]. И что особенно интересно, выбор действий болевых центров зависит от цепей, обеспечивающих петли прямой и обратной связи, которые модулируются передачей дофамина [5].

Дофамин известен как нейромедиатор, опосредующий вознаграждение и мотивацию, но он также может побуждать животных избегать неприятных ситуаций и раздражителей [6]. В последние годы у людей с БП боль из немоторных симптомов все чаще признается распространенной и беспокоящей, негативно влияющей на качество жизни [7–10]. Оптимизация лечения противопаркинсоническими препаратами должна быть первым фармакологическим шагом в лечении боли, связанной с БП. Для этого изучаются инновационные варианты лечения боли у этой группы пациентов [11]. Боль, связанная с БП, может быть вызвана моторными симптомами или нейротрансмиссией и восприятием [12–14]. Низкие уровни дофамина могут усиливать распространение сигналов болевых раздражителей, вызывая повышенную чувствительность к боли у пациентов с БП [15–16].

Из высших структур, участвующих в контроле боли, следует отметить околотоводопроводное серое вещество мозга (Periaqueductal gray matter – PAG) и ядро шва магнус (Nucleus Raphe magnus – RMG) [17]. Благодаря своей роли в возбуждении и боли, PAG играет важную роль в хронических стрессовых состояниях, включающих тревогу, панику и депрессию [18]. Основное клиническое значение, касающееся PAG, включает не только его антиноцицептивный эндогенный опиоидный, но и неопиоидный опосредованный контроль боли [18]. Точно так же воздействие RMG сильно изменяет восприятие боли, оказывая обезболивающее действие [19].

Наконец, представляет интерес роль гидрокортизона в качестве протектора при БП.

гидрокортизон рассматривается как потенциальный профилактический агент для повышения экспрессии гена паркина и придания устойчивости клеточным стрессам при БП [20].

В настоящем исследовании проведено изучение соотношения возбуждательных и тормозных синаптических ответов одиночных нейронов PAG при стимуляции RMG с целью оценки механизмов поражения важных антиноцицептивных структур мозга на ротеноновой модели БП и успешности их протекции гидрокортизоном.

Материалы и методы

Проведены электрофизиологические исследования на 15 крысах линии Альбино (230 ± 30 г): интактных, на ротеноновой модели БП, индуцированной унилатеральным введением ротенона, и выдержанных до опыта 4 недели; и в условиях протекции формирования БП гидрокортизоном (по 14 инъекций через день в дозе 1,25 мг/кг, 0,1 %). Введение ротенона осуществляли в условиях нембуталового наркоза (40 мг/кг, в/б) из расчета 12 μ г в 0,5 μ л димексида (со скоростью 1 μ л/мин) в “medial forebrain bundle” по координатам стереотаксического атласа [21] (AP + 0,2; L \pm 1,8; DV + 8 мм). Исследование проводилось в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями руководства ARRIVE [22]. В стереотаксическом аппарате производили трепанацию черепа от брегмы до лямбды и вскрывали твердую мозговую оболочку. Стеклообразные микроэлектроды с диаметром кончика 1–2 μ М, заполненные 2M NaCl, вводили в PAG согласно стереотаксическим координатам (AP–4,92; L \pm 2,0; DV + 5,7 мм) для экстраклеточной регистрации спайковой активности одиночных нейронов. Согласно стереотаксическим координатам (AP–11,6; L \pm 2,0; DV + 10,3 мм) осуществляли высокочастотную стимуляцию (ВЧС) RMG посредством прямоугольных толчков тока длительностью 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 животных (уретан 1,2 г/кг в/б), зафиксированных в стереотаксическом аппарате.

Регистрацию нейрональной активности проводили с использованием компьютерной программы, позволяющей осуществлять селекцию спайков амплитудной дискриминацией. При этом для каждого зарегистрированного

нейрона строились перистимульные гистограммы и оценивались средние частоты разрядов (в Гц) до, во время и после ВЧС RMG.

В зависимости от характера изменения частоты разрядов нейрона во время и после ВЧС по сравнению с частотой спайковых разрядов до ВЧС активность нейронов PAG проявлялась в виде тетанической депрессии (ТД) или тетанической потенциации (ТП) во время ВЧС RMG, а также посттетанической депрессией (ПТД) или посттетанической потенциацией (ПТП) после ВЧС RMG. После суммации гистограмм с однотипным характером проявления нейрональных реакций рассчитывались средние частоты разрядов до (F_{BE}), во время (F_{TT}) и после ВЧС RMG (F_{PE}) для всех зарегистрированных нейронов PAG.

На рис. 1 представлены типичные суммарные гистограммы для четырех выделенных групп нейрональной активности.

В целом была зарегистрирована активность 241 нейрона PAG. Достоверность отличия данных, полученных для различных этапов экспериментов, оценивали с использованием t-критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$. При оценке эффективности применения гидрокортизона в качестве протектора формирования БП использовали также критерий χ^2 [23].

Результаты и обсуждение

В представленных ниже таблице и рис. 2 обобщены результаты анализа реакций нейронов PAG в ответ на ВЧС RMG в различных сериях проведенного исследования.

Проведенный анализ показал, что согласно критерию Стьюдента практически во всех сериях экспериментов частоты нейрональных разрядов у всех типов нейрональных реакций до, во время и после ВЧС RMG достоверно отличаются при уровне значимости $p < 0,05$. Исключение составляют только данные экспериментов с формированием ротеиновой модели БП. В этом случае отличие в значениях средних частот нейрональных разрядов до и после ВЧС RMG оказывается недостоверным.

В норме для всех зарегистрированных нейронов RMG до, во время и после ВЧС RMG регистрируется нейрональная активность с частотой от 3 до 17 Гц (см. таблицу, рис. 2А). В целом оценивая отличия в значениях частоты нейронов для различных типов нейрональных реакций при ВЧС RMG в контрольной группе экспериментов можно отметить, что в первой (ТД-ПТД) и третьей (ТП-ПТД) группах нейронов имеет место уменьшение частоты разрядов по сравнению с частотой разрядов до ВЧС в 1,9 и 1,2 раза соответственно. Вместе с тем во второй (ТД-ПТП) и четвертой (ТП-ПТП) группах нейронов имеет место увеличение частоты разрядов по

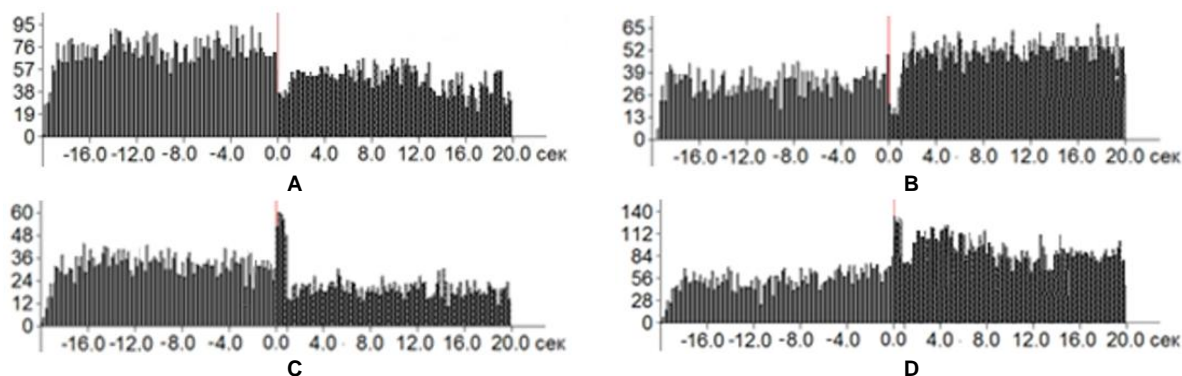


Рис. 1. Суммарные гистограммы нейронов PAG с разным типом реакций в ответ на ВЧС RMG

А – тетаническая депрессия во время и после ВЧС (ТД-ПТД),
В – тетаническая депрессия во время ВЧС и посттетаническая потенция после ВЧС (ТД-ПТП),
С – тетаническая потенция во время ВЧС и посттетаническая депрессия после ВЧС (ТП-ПТД),
D – тетаническая потенция во время ВЧС и посттетаническая потенция после ВЧС (ТП-ПТП).
По оси ординат – количество спайков, по оси абсцисс – время. Начало ВЧС – с отметки «0,0» с.

Fig. 1. Sum histograms of PAG neuronal responses to HFS of the RMG

A – tetanic depression during and after HFS (TD-PTD),
B – tetanic depression during HFS and post-tetanic potentiation after HFS (TD-PTP),
C – tetanic potentiation during HFS and post-tetanic depression after HFS (TP-PTD),
D – tetanic potentiation during HFS and post-tetanic potentiation after HFS (TP-PTP).

The vertical axis (ordinate) represents the number of spikes, the horizontal axis denotes time. The onset of HFS is marked at "0.0" seconds.

Таблица
Table

Средние значения частот нейронов PAG до, во время и после ВЧС
в различных сериях проведенного исследования
Average frequencies of PAG neuronal responses before, during and after HFS
in various series of the study

Контрольные эксперименты (n = 46) Control experiments (n = 46)			
Характер нейрональных реакций Neuronal response	До ВЧС Before HFS	Во время ВЧС During HFS	После ВЧС After HFS
ТД-ПТД/TD-PTD	10,6 ± 0,3	8,0 ± 1,3	5,5 ± 0,2
ТД-ПТП/TD-PTP	5,0 ± 0,2	3,0 ± 0,5	6,3 ± 0,2
ТП-ПТД/TP-PTD	12,2 ± 0,3	16,5 ± 1,5	9,9 ± 0,2
ТП-ПТП/TP-PTP	8,0 ± 0,2	15,0 ± 0,2	10,6 ± 0,2
Ротеноновая модель БП (n = 80) Rotenone model of PD (n = 80)			
Характер нейрональных реакций Neuronal response	До ВЧС Before HFS	Во время ВЧС During HFS	После ВЧС After HFS
ТД-ПТД/TD-PTD	135,1 ± 1,4	124,7 ± 1,3	132,0 ± 0,9
ТД-ПТП/TD-PTP	133,5 ± 2,6	127,5 ± 2,2	137,4 ± 0,6
ТП-ПТД/TP-PTD	137,7 ± 2,9	149,2 ± 0,2	136,6 ± 0,7
ТП-ПТП/TP-PTP	134,2 ± 2,0	143,5 ± 1,5	138,4 ± 0,7
Ротеноновая модель БП в условиях протекции гидрокортизоном (n = 115) Rotenone model of PD with hydrocortisone (n = 115)			
Характер нейрональных реакций Neuronal response	До ВЧС Before HFS	Во время ВЧС During HFS	После ВЧС After HFS
ТД-ПТД/TD-PTD	3,1 ± 0,1	1,5 ± 0,1	2,3 ± 0,1
ТД-ПТП/TD-PTP	2,5 ± 0,1	1,2 ± 0,2	3,0 ± 0,1
ТП-ПТД/TP-PTD	3,6 ± 0,1	5,2 ± 0,2	3,1 ± 0,1
ТП-ПТП/TP-PTP	3,5 ± 0,1	5,4 ± 0,2	4,1 ± 0,1

Примечание: (ТД-ПТД) – тетаническая депрессия во время и после ВЧС, (ТД-ПТП) – тетаническая депрессия во время ВЧС и посттетаническая потенциация после ВЧС, (ТП-ПТД) – тетаническая потенциация во время ВЧС и посттетаническая депрессия после ВЧС, (ТП-ПТП) – тетаническая потенциация во время ВЧС и посттетаническая потенциация после ВЧС; n – количество отведенных нейронов.

Note: (TD-PTD) – tetanic depression during and after HFS, (TD-PTP) – tetanic depression during HFS and post-tetanic potentiation after HFS, (TP-PTD) – tetanic potentiation during HFS and post-tetanic depression after HFS, (TP-PTP) – tetanic potentiation during HFS and post-tetanic potentiation after HFS; n is the number of recorded neurons.

сравнению с частотой разрядов до ВЧС в 1,3 и 1,4 раза, соответственно. Это свидетельствует о наличии определенного баланса депрессорных и возбуждающих постстимульных проявлений активности исследуемых нейронов.

В экспериментах с формированием ротеноновой модели БП до, во время и после ВЧС RMG регистрируется нейрональная активность с частотой от 124 до 150 Гц (см. таблицу, рис. 2В). При оценке характера нейрональных реакций в этой серии экспериментов прежде всего следует отметить многократное (10–40 раз) увеличение (эксайтотоксичность) по сравнению с контролем частоты разрядов нейронов для всех типов их реакций на ВЧС RMG (см. таблицу, рис. 2В). Кроме того, относительные изменения частот нейрональных

разрядов во время ВЧС и до нее в различных группах нейронов составляет всего лишь 0,9–1,06. При этом, как было отмечено выше, согласно результатам статистического анализа средние частоты нейрональных разрядов до и после ВЧС RMG совпадают. Все это свидетельствует об отсутствии превалирования возбуждающих или депрессорных постстимульных проявлений активности нейронов PAG при формировании ротеноновой модели БП.

В экспериментах с ротеноновой моделью БП в условиях протекции гидрокортизоном до, во время и после ВЧС RMG формируется нейрональная активность с частотой от 3 до 5 Гц (см. таблицу, рис. 2С).

Оценивая отличия в значениях частоты нейронов для различных типов нейрональных

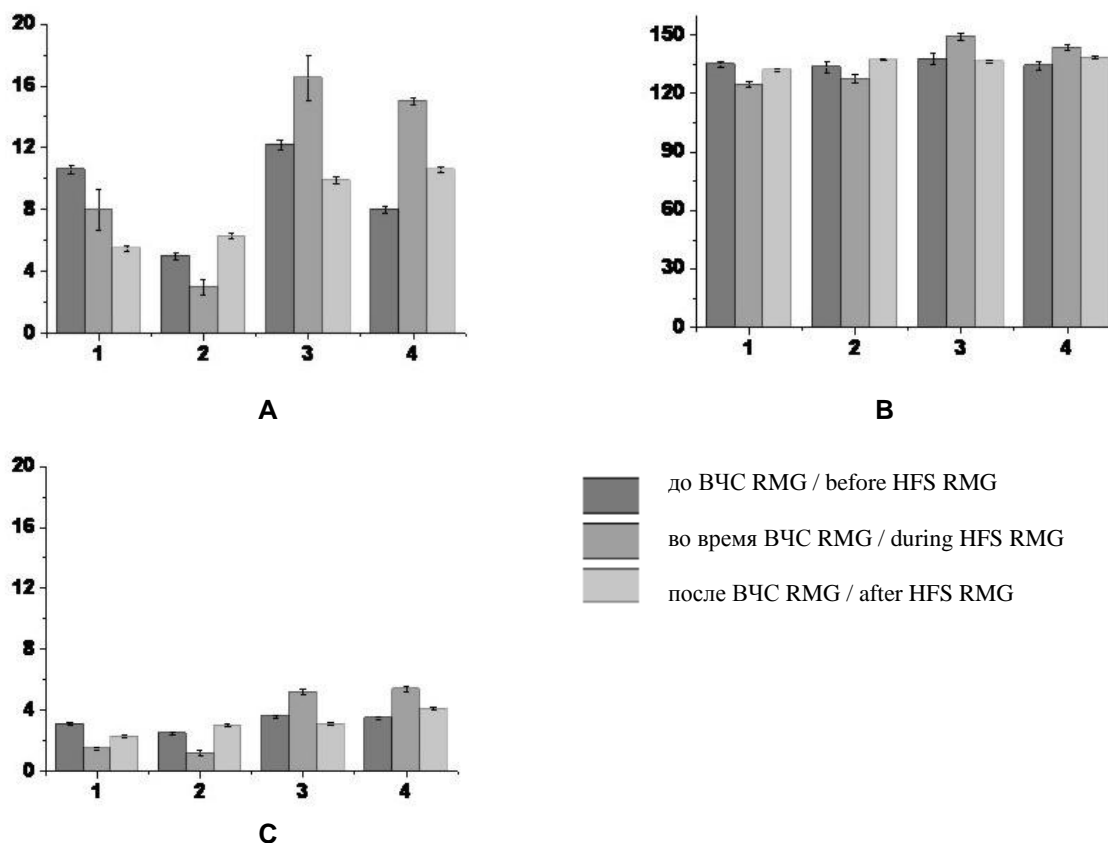


Рис. 2. Средние частоты нейронов PAG до, во время и после ВЧС RMG в норме (А), после формирования ротеноновой модели БП (В) и ротеноновой модели формирования БП в условиях протекции гидрокортизоном (С)

По оси ординат – частота спайковой активности в Гц, по оси абсцисс (1–4) – типы нейрональных реакций:

1 – ТД-ПТД, 2 – ТД-ПТП, 3 – ТП-ПТД и 4 – ТП-ПТП (описание типов нейрональных реакций см. рис. 1 или таблицу)

Fig. 2. Average frequencies of PAG neuronal responses before, during and after HFS of the RMG: under normal conditions (A), for the rotenone model of PD (B) and for the rotenone model of PD with hydrocortisone protection (C)

The vertical axis: spike activity in Hz, the horizontal axis (1-4): types of neuronal responses:

1 – TD-PTD, 2 – TD-PTP, 3 – TP-PTD and 4 – TP-PTP (see Fig. 1 or table)

реакций при ВЧС RMG этой серии экспериментов, можно отметить, что в первой (ТД-ПТД) и третьей (ТП-ПТД) группах нейронов имеет место уменьшение частоты разрядов по сравнению с частотой разрядов до ВЧС в 1,3 и 1,2 раза соответственно. Вместе с тем во второй (ТД-ПТП) и четвертой (ТП-ПТП) группах нейронов имеет место увеличение частоты разрядов по сравнению с частотой разрядов до ВЧС в 1,2 и 1,2 раза соответственно. Это свидетельствует о восстановлении определенного баланса депрессорных и возбуждательных постстимульных проявлений активности исследуемых нейронов. Вместе с тем резкое уменьшение частоты нейрональных разрядов и приближение их значений к показателям контрольных экспериментов может свидетельствовать об успешной протекции гидрокортизоном развития БП.

Для более строгого обоснования сделанного предположения были рассчитаны отношения (F_{TT} / F_{BE}) и (F_{PE} / F_{BE}) для всех типов нейрональных реакций в контрольной группе экспериментов и экспериментов с ротеноновой моделью БП в условиях протекции гидрокортизоном. Графики для частот F_{TT} и F_{PE} , нормированные на соответствующие значения частоты нейронов до ВЧС – F_{BE} , представлены на рис. 3.

Расчеты с использованием критерия χ^2 показали, что при уровне значимости $p < 0,05$ распределения частот в контрольной группе экспериментов совпадают с распределением частот нейронов в экспериментах с ротеноновой моделью БП в условиях протекции гидрокортизоном ($\chi^2 = 0,14, C = 7$). Полученные результаты приводят к однозначному заключению об эффективности ис-

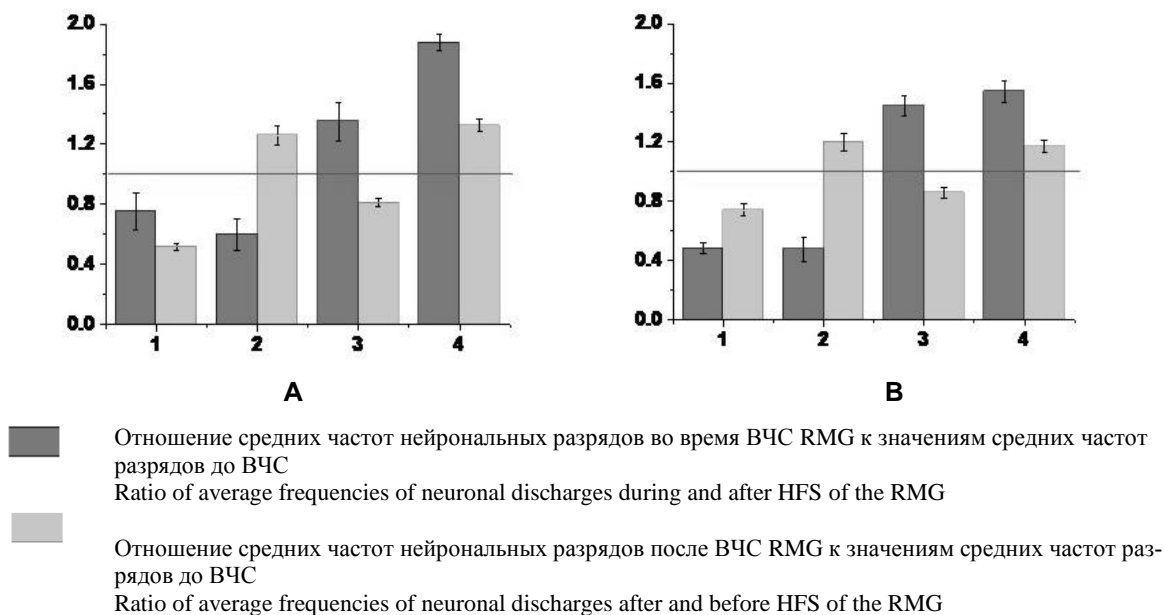


Рис. 3. Относительные к значениям средних частот престоимых гистограмм частоты нейронов PAG во время и после ВЧС RMG для различных серий проведенных экспериментов
А – в норме, В – в условиях протекции гидрокортизоном формирования ротеноновой модели БП.
По оси ординат – значения относительных частот, по оси абсцисс (1–4) – типы нейрональных реакций:
1 – ТД-ПТД, 2 – ТД-ПТП, 3 – ТП-ПТД и 4 – ТП-ПТП (описание типов нейрональных реакций см. рис. 1 или таблицу).

Fig. 3. Frequencies of PAG neuronal responses during and after HFS of the RMG relative to the values of the average frequencies of prestimulus histograms for various series of experiments: under normal conditions (A), for the rotenone model of PD with hydrocortisone protection (B)
On the vertical axis: relative frequencies, the horizontal axis: (1–4) types of neuronal responses:
1 – TD-PTD, 2 – TD-PTP, 3 – TP-PTD and 4 – TP-PTP (see Fig. 1 or Table)

пользования гидрокортизона для протекции формирования БП.

Заключение

В настоящем исследовании на ротеноновой модели БП в нейронах PAG, активированных ВЧС RMG, выявлено мощное превышение возбудительных синаптических эффектов, представленных в виде чрезмерно высокой частоты импульсной активности до, во время и после ВЧС RMG. Принято считать ее проявлением

эксайтотоксичности, возникающей в результате снижения возбуждения глутаматных рецепторов [24] и приводящей к апоптозу с последующей гибелью нейронов [25, 26].

Вместе с тем в рамках ротеноновой модели БП показана выраженная протекторная роль гидрокортизона. Предположительно это может стать основанием для использования гидрокортизона в качестве первого фармакологического шага в купировании боли, связанной с БП.

Список источников / References

1. Yi G., Wang Y., Wang L. et al. Capturing the Abnormal Brain Network Activity in Early Parkinsons Disease with Mild Cognitive Impairment based on Dynamic Functional Connectivity. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2023;31:1238–1247. DOI: 10.1109/TNSRE.2023.3243035
2. Broom D.M. Evolution of pain. In Pain: its nature and management in man and animals. Ed. Soulsby, Lord and Morton, D. *Royal Society of Medicine International Congress Symposium Series*. 2001;246:17–25.
3. Walters E.T., de C Williams A.C. Evolution of mechanisms and behaviour important for pain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2019;374(1785):20190275. DOI: 10.1098/rstb.2019.0275
4. Nesse R.M., Schulkin J. An evolutionary medicine perspective on pain and its disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2019;374(1785):20190288. DOI: 10.1098/rstb.2019.0288

5. Strausfeld N.J., Hirth F. Introduction to 'Origin and evolution of the nervous system. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2015;370(1684):20150033. DOI: 10.1098/rstb.2015.0033
6. Wenzel J.M., Oleson E.B., Gove W.N. et al. Phasic Dopamine Signals in the Nucleus Accumbens that Cause Active Avoidance Require Endocannabinoid Mobilization in the Midbrain. *Current Biology*. 2018;28(9):1392–1404.e5. DOI: 10.1016/j.cub.2018.03.037.
7. Langston J.W. The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Annals of Neurology*. 2006;59:591–596. DOI: 10.1002/ana.20834
8. Blanchet P.J., Brefel-Courbon C. Chronic pain and pain processing in Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018;87(Pt.B):200–206. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.010
9. Antonini A., Tinazzi M., Abbruzzese G. et al. Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties. *European Journal of Neurology*. 2018;25(7):917–e969. DOI: 10.1111/ene.13624
10. Nguy V., Barry B.K., Moloney N. et al. The associations between physical activity, sleep, and mood with pain in people with Parkinson's disease: an observational cross-sectional study. *Journal of Parkinson's Disease*. 2020;10:1161–1170. DOI: 10.3233/JPD-201938
11. Brunner R., Gerberich A. Managing Pain in Parkinson's Disease. *Practical Pain Management*. 2021;21(1). URL: <https://www.medcentral.com/neurology/parkinsons/managing-pain-parkinson-disease> (accessed 24.11.2023)
12. Gandolfi M., Geroin C., Antonini A. et al. Understanding and treating pain syndromes in Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology*. 2017;134:827–858. DOI: 10.1016/bs.irm.2017.05.013
13. Rukavina K., Leta V., Sportelli C. et al. Pain in Parkinson's disease: new concepts in pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Neurology*. 2019;32:579–588. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000711
14. Suppa A., Leone C., Di Stasio F. et al. Pain-motor integration in the primary motor cortex in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*. 2017;10(4):806–816. DOI: 10.1016/j.brs.2017.04.130
15. Sung S., Vijaratnam N., Chan D.W.C. et al. Parkinson disease: A systemic review of pain sensitivities and its association with clinical pain and response to dopaminergic stimulation. *Journal of the Neurological Sciences*. 2018;395:172–206. DOI: 10.1016/j.jns.2018.10.013
16. Joseph C., Jonsson-Lecapre J., Wicksell R. et al. Pain in persons with mild-moderate Parkinson's disease: a cross-sectional study of pain severity and associated factors. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2019;42(4):371–376. DOI: 10.1097/MRR.0000000000000373
17. Back F.P., Carobrez A.P. Periaqueductal gray glutamatergic, cannabinoid and vanilloid receptor interplay in defensive behavior and aversive memory formation. *Neuropharmacology*. 2018;135:399–411. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.03.032
18. Bourbia N., Pertovaara A. Involvement of the periaqueductal gray in the descending antinociceptive effect induced by the central nucleus of amygdala. *Physiological Research*. 2018;67(4):647–655. DOI: 10.33549/physiolres.933699
19. Wang Q.P., Nakai Y. The dorsal raphe: an important nucleus in pain modulation. *Brain Research Bulletin*. 1994;34(6):575–585. DOI: 10.1016/0361-9230(94)90143-0
20. Ham S., Lee Y.I., Jo M. et al. Hydrocortisone-induced parkin prevents dopaminergic cell death via CREB pathway in Parkinson's disease model. *Scientific Reports*. 2017;7(1):525. DOI: 10.1038/s41598-017-00614-w
21. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier. Academic Press. 2005:367.
22. Kilkenny C., Browne W., Cuthill I.C. et al. 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
23. Орлов А.И. Прикладная статистика. М.: Изд-во «Экзамен». 2004. 656 с. [Orlov A.I. *Prikladnaya statistika* [Applied statistics]. Moscow. Ekzamen Publ. 2004:656. (in Russ.)]
24. Hynd M.R., Scott H.L., Dodd P.R. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*. 2004;45(5):583–595. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.03.007.

25. Lucas D.R., Newhouse J.P. The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *AMA Archives of ophthalmology*. 1957;58(2):193–201. DOI: 10.1001/archophth.1957.00940010205006.

26. 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.

Поступила 11.01.2024; одобрена после рецензирования 10.03.2024; принята к публикации 18.03.2024

Submitted 11.01.2024; approved after reviewing 10.03.2024; accepted for publication 18.03.2024.

Информация об авторах

Овсепян Мая Эдуардовна, ассистент кафедры медицинской биологии, Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Армения, 0025, г. Ереван, ул. Корюна, д. 2), ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3992-2486>, e-mail: maia.hovsepyan@gmail.com

Погосян Михаил Валерьевич, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии компенсации функций ЦНС, Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА (Армения, г. 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, г. Ереван, 0028, ул. Бр. Орбели, 22); <https://orcid.org/0000-0003-4023-4306>, e-mail: rafsarg@yahoo.com

Даниелян Маргарита Арутюновна, кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория гистохимии и морфологии, Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА (Армения, г. Ереван, 0028, ул. Бр. Орбели, 22); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8334-7066>, e-mail: margaritadanielyan76@gmail.com

Карапетян Кристина Ваниковна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории гистохимии и морфологии Института физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА (Армения, г. Ереван, 0028, ул. Бр. Орбели, 22), ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2519-1225>, e-mail: karapetyanchristine@gmail.com

Ваградян Асмик Гургеновна, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии и неорганической химии, Медицинский Институт Еревана Айбусак (Армения, 0038, г. Ереван, ул. Абеяна, 6), ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4209-3986>, e-mail: vahradyan.hasmik@yandex.com

Симонян Луиза Гагиковна, кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория интегративной биологии, Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА (Армения, г. Ереван, 0028, ул. Бр. Орбели, 22), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4528-7271>, e-mail: luizasimonyan@hotmail.com

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

Карамян Гагик Гургенович, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, лаборатория интегративной биологии, Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА (Армения, г. Ереван, 0028, ул. Бр. Орбели, 22), ORCID <https://orcid.org/0009-0003-3986-1908>, e-mail: gagik_karam@yahoo.com

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

Заявленный вклад авторов

Овсепян М.Э. – сбор данных, анализ данных, анализ эмпирических материалов.

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

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

Даниелян М.А. – сбор материалов по отечественным и зарубежным практикам, ввод данных, анализ эмпирических материалов, анализ данных.

Карапетян К.В. – сбор данных, анализ данных, анализ эмпирических материалов.

Ваградян А.Г. – подготовка и проведение эмпирического исследования, формулировка выводов.

Симонян Л.Г. – визуализация/представление данных в тексте, визуализация результатов, обработка данных, сбор материалов по отечественным и зарубежным практикам, методологические основания статьи, формулировка выводов.

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

Карамян Г.Г. – обзор соответствующей литературы, исправление и форматирование.

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

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

About the authors

Maya E. Hovsepyan, Assistant of the Department of Medical Biology, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (2 Koryuna str., Yerevan, 0025, Armenia), ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3992-2486>, e-mail: maia.hovsepyan@gmail.com

Mikhail V. Poghosyan, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of CNS Function Compensation, L.A. Orbeli Institute of Physiology, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia (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, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia (22 Br. Orbeli street, 0028, Yerevan, Armenia); <https://orcid.org/0000-0003-4023-4306>, e-mail: rafsarg@yahoo.com

Margarita A. Danielyan, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Histochemistry and Morphology, L.A. Orbeli Institute of Physiology, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia (22 Br. Orbeli street, 0028, Yerevan, Armenia); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8334-7066>, e-mail: margaritadanielyan76@gmail.com

Kristina V. Karapetyan, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Histochemistry and Morphology of the Orbeli Institute of Physiology, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia (22 Br. Orbeli street, 0028, Yerevan, Armenia); ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2519-1225>, e-mail: karapetyanchristine@gmail.com

Asmik G. Vahradyan, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Biochemistry and Inorganic Chemistry, Yerevan Haybusak Medical Institute (6 Abelyan str., 0038, Yerevan, Armenia), ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4209-3986>, e-mail: vahradyan.hasmik@yandex.com

Luisa G. Simonyan, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Integrative Biology, L.A. Orbeli Institute, Physiology of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia (22 Br. Orbeli str., 0028, Yerevan, Armenia), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4528-7271>, e-mail: luizasimonyan@hotmail.com

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

Gagik G. Karamyan, Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Integrative Biology, L.A. Orbeli Institute of Physiology, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia (22 Br. Orbeli str., 0028, Yerevan, Armenia), ORCID <https://orcid.org/0009-0003-3986-1908>, e-mail: gagik_karam@yahoo.com

John S. Sargsyan, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Central Nervous System functions compensation physiology, L.A. Orbeli Institute of Physiology, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia (22 Br. Orbeli street, 0028, Yerevan, Armenia); <https://orcid.org/0009-0004-7535-2972>, e-mail: johnsarkissyan@gmail.com

Contribution of the authors

Maya E. Hovsepyan – data collection, data analysis, analysis of empirical materials.

Mikhail V. Poghosyan – gathering of information related to local and international practices, writing the draft, data analysis, methodological basis of research.

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

Margarita A. Danielyan – gathering of information related to local and international practices, data input, analysis of empirical materials, data analysis.

Kristina V. Karapetyan – data collection, data analysis, analysis of empirical materials.

Hasmik G. Vahradyan – preparation and implementation of empirical research, formulation of conclusions.

Luisa G. Simonyan – 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.

Arsen L. Minasyan – 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.

Gagik G. Karamyan – reviewing the relevant literature, correction and edition.

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

All authors have read and approved the final manuscript.