

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. Л.А. ОРБЕЛИ

На правах рукописи

ОВСЕПЯН НАНЕ АРАЕВНА

**СИНАПТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В НЕЙРОНАХ СПИННОГО МОЗГА
И ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ НА МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В
УСЛОВИЯХ ОВАРИЭКТОМИИ И ПРОТЕКЦИИ СИНЭСТРОЛОМ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности
03.00.09 – «Физиология человека и животных»

Научный руководитель:
докт. мед. наук,
Минасян А.Л.

ЕРЕВАН – 2015

О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭТИОПАТОЛОГИИ И МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ, В УСЛОВИЯХ ДИСБАЛАНСА ОВАРИАЛЬНЫХ ГОРМОНОВ И СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ.....	11
1.1 ЗНАЧЕНИЕ ОВАРИАЛЬНЫХ ГОРМОНОВ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ.....	16
1.2. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1. СООТНОШЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЬНЫХ И ДЕПРЕССОРНЫХ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕЙРОНАХ СПИННОГО МОЗГА И ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ В НОРМЕ И В УСЛОВИЯХ ДВУСТОРОННЕЙ ОВАРИЭКТОМИИ.....	46
3.2. ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В СПИННОМ МОЗГЕ И ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ НА РОТЕНОВОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАНИЯ С ДВУСТОРОННЕЙ ОВАРИЭКТОМИЕЙ.....	54
3.3. СООТНОШЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЬНЫХ И ДЕПРЕССОРНЫХ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НА РОТЕНОВОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В УСЛОВИЯХ ОУХ ПОД ПРОТЕКТОРНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ СИНЭСТРОЛА.....	61
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	74
ВЫВОДЫ.....	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	86

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БА- болезнь Альцгеймера
БП - болезнь Паркинсона
ВЧС – высокочастотная стимуляция
ДА - Допамин
Е - эстроген
Е2 - 17 β -эстрадиол
МН - мотонейрон
НА – норадреналин
НБ – нейродегенеративная болезнь
НМ - нейромеланин
ОС - оксидативный стресс
ПТП и ПТД - посттетаническая потенциация и депрессия
РЕТН - peri-event time histogram – перистимульная гистограмма
РФК - реактивные формы кислорода - ROS - reactive oxygen species
Синэстрол – С
СМ - спинной мозг
ТЛ - тельца Леви
ТП и ТД - тетаническая потенциация и депрессия
6-OHDA - 6-hydroxydopamine - 6-гидроксидопамин
Ach - ацетилхолин
А β - amyloid-beta
ВАТ - brown adipose tissue
Vcl-2 - B-cell lymphoma 2
BAX - Bcl-2 –associated X protein
CPu - Caudate Putamen - хвостатое ядро и скорлупа
Corridor, Stepping, Whisker - Tests - Корридорный, Шаговый и с усиками - Тесты
G - n. Gastrocnemius - флексорный нерв
iPS и iDA – вызванные pluripotent stem и ДА клетки от фибробластов
knock-out - удар
L-DOPA - 3, 4-dihydroxy-l-phenylalanine
LRRK2 - leucine-rich repeat kinase 2
MPP(+) - 1-methyl-4-phenylpyridinium
MPTP - 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine
nigrostriatal integrity – нигростриатная целостность (tyrosine hydroxylase immunohistochemistry)
Nir - Near-infrared light
NMDA - N-methyl-D-aspartat
OVX - овариэктомия
P - n. Peroneus Communis - экстензорный нерв
P2X7 - ligand-gated purinergic receptor – управляемый лигандами пуринергический рецептор
RP - recycling pool везикул
RVS - Rhus verniciflua Stokes
SERT – транспортер серотонина (5-HT)
SNc - substantia nigra pars compacta – компактная часть черной субстанции
superpool” trafficking - межсинаптический трафик
TNF- α - tumor necrosis factor- α
VEGF - vascular endothelial growth factor
VPA - valproic acid

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Овариальные гормоны полагаются одними из наиболее важных регуляторов нейрональной функции, включающей пролиферацию, выживание и пластичность. Недостаток овариальных гормонов ассоциируется с нейродегенерацией в гиппокампе, ведущей к когнитивному ухудшению. Показано далее, что дефицит E₂ первоначально аффлектирует микротубульную организацию в аксоне [Unal D. et al., 2012]. В последние 5 десятилетий доказано, что эстрогенный сигнал играет большую роль в модуляции когнитивных центров мозга, что учитывается при планировании как хирургических, так и стратегий гормонального лечения менопаузной женщины [Bailey M. et al., 2011]. E₂ повышает аксошипиковую синаптическую плотность и пластичность в CA1 области гиппокампа молодых самок крыс, однако его эффект ослабевает у зрелых самок крыс, что ассоциируется с уменьшенным клеточным ростом и выживанием в зрелом мозге [Yildirim M. et al., 2011]. Согласно другим авторам, E₂ также опосредует повышенный синаптогенез в гиппокампальном CA1 и усиливает память, преимущественно у молодых самок крыс, однако в аксошипиковых синапсах CA1 гиппокампа уровни E₂ иммунореактивного рецептора β повышаются как у молодых, так и зрелых крыс [Waters E. et al., 2010]. Поскольку с возрастом спадают уровни циркулирующего E₂ и когнитивные функции, обусловленные гиппокампом, гормональное замещение E₂, модулирующего гиппокампальные опиоидные пептиды и синаптические протеины, может облегчить когнитивный исход [Williams T. et al., 2011]. В гиппокампе E₂ рецептор - α (ER- α) может инициировать негеномные сигнальные механизмы, которые модулируют синаптическую пластичность в ответ на любой циркулирующий или локально синтезированный E₂. Эти данные имеют важные последствия для индивидуальных различий в когнитивном исходе среди менопаузных женщин и концентрируют внимание на корковых E₂ рецепторах для терапевтической действенности в отношении когниции [Wang A. et al., 2011].

Исследовали эффекты E2 на экспрессию мускариновых ацетилхолиновых рецепторных подтипов и ER- α в крысином гиппокампе, полученном от OVX крыс, что может быть полезным для объяснения механизмов, вовлекаемых в изменения когнитивной функции у постменопаузной женщины и при НБ [Cardoso C. et al., 2010]. Показано, что физиологическая концентрация E может помочь поддержать длительную нейрональную жизнеспособность регуляцией экспрессии членов Bcl-2 семейства. Даже после периода гормональной депривации, лечение E2 способно восстановить экспрессию Bax и Bcl-2 контрольных уровней, что предусматривают новое понимание механизмов нейропротекторного эффекта E [Sales S. et al., 2010]. Наконец, представляет интерес тот факт, что E и некоторые селективные E рецепторные модуляторы в мозге, подобно, например, ралоксифену, обладают благоприятным эффектом при БП, воздействуя на поведенческие и биохимические сдвиги в 6-OHDA, вызванные гибелью нигральной ДА клетки [Baraka A. et al., 2011].

Для оценки нейро-иммуногистохимических, когнитивных и поведенческих признаков повреждения ДА-ергических нейронов с успехом используется ротеноновая модель БП, достигающая развития к 4 нед выживания [Moreira C. et al., 2011]. Ротенон, будучи митохондриальным ядом, генерируя реактивные формы кислорода, содействует возникновению ОС и облегчает потенциацию NMDA токов в ДА нейронах SNc у крыс [Wu Y., Johnson S., 2011], тем самым занимая ведущее место в качестве негенетических факторов в развитии спорадической формы БП [Abd-El Gawad H. et al., 2004]. Воздействие ротенона приводит к возникновению ишемической нейродегенерации в результате выраженных сосудистых повреждений, чем содействует как нейрональной, так и не-нейрональной патологии [Radad K. et al., 2013]. В свою очередь, за гибель нейронов при БП ответственны также воспалительные изменения и реакция микроглии [Qian L. et al., 2010]. Иными словами, в прогрессии БП активный вклад принадлежит глиальным клеткам [Stichel C. et al., 2007; Schmidt S. et al., 2010], в частности олигодендроцитам

[Shults C. et al., 2005; Yazawa I. et al., 2005], Таким образом, нейроглиальное взаимодействие приобретает особое значение в патогенезе НБ. К тому же, повышение плотности астроглиального P2X7 рецепторного тока усиливает нейровоспалительные процессы при длительном воздействии ротенона [Gao X. et al., 2011]. В последнее время уделяется особое внимание при БП отклонениям в динамических свойствах митохондрий, способствующим уменьшению нейритов гибнущей клетки [Arnold B. et al., 2011]. В целом, в SNc ротенон инициирует оксидативное повреждение, повышает количество астроцитов и микроглии и уменьшает количество ДА нейронов посредством ингибции митохондриального комплекса 1 [Norazit A. et al., 2010]. Иными словами, патофизиологическими механизмами развития ротеноновой модели и генетических форм БП являются митохондриальная дисфункция и ОС [Tanner C. et al., 2011]. В заключение, когнитивная дисфункции в конвергентной модели БП зависит от критического баланса соотношения ДА и Ach [Calabresi P. et al., 2006] и эксайтотоксичности холинергической активации.

Представляет интерес состояние проблемы в аспекте организации перспективной терапевтической стратегии. Согласно достижениям последних лет в отношении механизмов развития БП, с учетом клинических и экспериментальных данных, потенциальной мишенью терапевтических приложений признан СМ в качестве экстранигральной структуры, избирательно и активно вовлекаемой в инициацию БП [Dickson D. et al., 2009; Lim S. et al., 2009; Knaryan V. et al., 2011]. В связи с чем у пациентов с БП серьезное внимание начали уделять преκληическим немоторным симптомам. Иными словами, экстранигральная дегенерация отвечает за изменения в центральных и периферических ядрах нервной системы, в частности с дискретными ядрами в СМ связывают происхождение отдельных симптомов БП [см. обзор Vivacqua G. et al., 2011a; b], в отличие от нигростриатной - обеспечивающей экстрапирамидные моторные проявления [Kalaitzakis M. et al., 2008]. Согласно данным последних лет,

полагается первоначальное возникновение патологических манифестаций в СМ, с дальнейшим их продвижением в каудо-ростральном направлении до среднего мозга, о чем свидетельствуют неДА симптомы (беспокойное поведение [Bodis-Wollner I., 2003], депрессия, нарушения сна) до гибели нейронов в SNc [Braak H. et al., 2003], контролируемые нижней частью ствола мозга и спинальным ганглием [Langston J., 2006]. Так например, у трансгенных мышей [Mendritzki S. et al., 2010], наряду с тяжелыми моторными сдвигами, выявлены патологические отклонения в СМ в виде митохондриальной дисфункции, клеточной гибели и тяжелых воспалительных процессов в глиальных клетках [Braak H. et al., 2003]. Поэтому, на основе недавних исследований на животных, вполне обосновано признание стимуляции СМ, в качестве менее инвазивного, в сравнении с глубинной мозговой стимуляцией, для облегчения моторных симптомов при БП. Например, терапия скованной походки у пациентов с БП может обеспечиваться стимуляцией педункулопонтинного ядра [Pierantozzi M. et al., 2008]. Перспективна в клинических испытаниях комбинация ДА замещающей терапии и спинальной электрической стимуляции для облегчения моторных симптомов при БП [Fuentes R. et al., 2010], что снимает необходимость использования больших доз L-DOPA, чреватых дополнительными двигательными отклонениями. Так, на мышинной модели БП эпидуральная электрическая стимуляция дорзальных столбов СМ восстанавливает локомоцию в сочетании с значительно низкими дозами L-DOPA [Fuentes R. et al., 2009]. Однако, продолжают оставаться недостаточно изученными сложные механизмы нейрональной дегенерации при БП. По крайней мере в настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что характерные моторные симптомы не связаны лишь с недостатком ДА нейронов в SNc [Fahn S., Sulzer D. 2004; Sulzer D., Surmeier D., 2013].

Цель и задачи исследования:

Целью исследования явилось определение у подверженных OVX крыс, у таковых на Ротеноновой модели БП, у последних с протекцией С изменения соотношения

возбудительных и депрессорных реакций в МН СМ на ВЧС Р и G нервов задней конечности, SNc, а также в нейронах SNc - на ВЧС СРи.

В соответствии с поставленной целью, в задачи исследования входило электрофизиологическое изучение, техникой экстраклеточного отведения, частоты потока спайковой активности:

- МН СМ в условиях стимуляции Р, G и SNc у OVX крыс;
- нейронов SNc на стимуляцию СРи у OVX крыс;
- МН СМ при стимуляции Р, G и SNc на модели БП в условиях OVX у крыс;
- нейронов SNc при стимуляции СРи на модели БП в условиях OVX у крыс;
- МН СМ при стимуляции Р, G и SNc на модели БП в условиях OVX при протекторном воздействии системной инъекции С;
- нейронов SNc при стимуляции СРи на модели БП, в условиях OVX при протекторном воздействии системной инъекции С.

Научная новизна. На основе перистимульных гистограмм суммы и усредненной частоты спайков в трех сериях экспериментов, анализ степени выраженности тетанической депрессии - потенциации в одно- и разнонаправленных посттетанических реакциях привел к следующему. В условиях билатеральной OVX спустя 4 нед, в МН СМ на ВЧС нервов тетаническая депрессия выявлялась меньше или выше нормы, а на ВЧС SNc – намного выше или равно ей, соответственно; тетаническое возбуждение в МН СМ на ВЧС нервов, выявлялась намного завышенной или завышенной лишь в возбудительной последовательности, на ВЧС SNc, как правило, была ниже нормы, а в нейронах SNc на ВЧС СРи - значительно ниже нормы. В условиях OVX на модели БП спустя 5 нед, в МН СМ депрессорные реакции оказались в большинстве несколько меньше или выше нормы, в особенности на активацию экстензорного нерва, в то время как на стимуляцию SNc – намного выше или несколько ниже нормы, а в нейронах SNc при активации СРи – ниже и намного ниже нормы. Возбудительные же реакции на активацию экстензорного нерва

были резко завышенными или равными норме, в отличие от таковых флексорного нерва – заниженных или значительно заниженных, а при активации SNc и в нейронах SNc – намного и значительно ниже нормы. Иными словами, депрессорные реакции оказались в большинстве несколько завышенными, в отличие от возбудительных, преимущественно резко заниженных. На модели БП, комбинированной с OVX, в условиях протекции С тетаническая депрессия в МН СМ на активацию нервов и в особенности SNc, нередко значительно превышала норму, но в нейронах SNc выявлялась намного меньше нормы. Тетаническая же потенциация во всех случаях не достигала нормы. К тому же, очевидно повышение частоты фоновой импульсной активности. Иными словами, при применении С имело место значительное превышение депрессии при активации МН СМ нервами, в особенности, выраженное на активацию SNc, что выступает в качестве протекторной категории в начальной стадии реабилитации для содействия восстановлению исходного соотношения депрессорных и возбудительных процессов.

Научно–практическое значение. Продолжает оставаться крайне актуальным гормональное лечение постменопаузной женщины со всеми вытекающими последствиями, в том числе когнитивными расстройствами и неизбежной опасностью инициации НБ, в том числе БП и БА. При этом необходимо учитывать все расширяющуюся сферу терапевтической стратегии применения овариальных гормонов, благодаря новейшим достижениям, определяющим их назначение в качестве важного регулятора нейрональной функции, включающего пролиферацию, выживание, пластичность, модуляцию и нейропротекцию когнитивных центров. Иными словами, уменьшение плазменного Е у постменопаузной женщины, сопровождаемое редукцией метаболических функций, уменьшением синаптической плотности в гиппокампе, дисфункцией памяти, когнитивным ухудшением, создает повышенный инцидент НБ. В частности, полагается возможное привлечение Е в будущем для предотвращения и значительного улучшения БА, вызываемой с началом менопаузы, благодаря его

антиамилоидогенному, антиоксидативному, антиапоптотическому и нейротрофическому эффекту в условиях OVX, а также нейропротекторному воздействию против эксайтотоксических инсультов. Наконец, некоторые селективные E рецепторные модуляторы в мозге, осуществляют благоприятный эффект, воздействуя на поведенческие и биохимические сдвиги при гибели нигральной ДА клетки при БП. Результаты настоящей работы позволяют проникнуть в механизм динамики сдвигов в соотношении возбуждательных и депрессорных постстимульных синаптических проявлений, сопровождающих развитие БП, самостоятельно и отягощенной гормональным дисбалансом, в связи с экспериментальной в данном случае, а по сути естественной OVX женского организма с возрастом. Полагается обоснование эффективности использования при этом С. Наконец, индуцируемая пестицидами БП, будучи не только связанной с двигательными проявлениями, как полагалось ранее, убеждает в необходимости действенного противостояния ей, из-за повсеместной неизбежности их употребления.

Апробация. Материалы и основные положения диссертационной работы представлены на Межд. юбил. конф. «Физиологические механизмы регуляции деятельности организма», посвящ. 130-летию со дня рожд. акад. Л.А. Орбели, 2012, Ереван, на Всеросс. Конф. с межд. участием «Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга», Москва, 2012, на II Международной научной конференции «Современное общество: проблемы, идеи, инновации, Ставрополь, 2013.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 5 работ.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 102 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследований, 3-х глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и списка литературы, включающего 132 источника. Иллюстрирована 24 рисунками.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭТИОПАТОЛОГИИ И МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ, В УСЛОВИЯХ ДИСБАЛАНСА ОВАРИАЛЬНЫХ ГОРМОНОВ И СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ

1.1. ЗНАЧЕНИЕ ОВАРИАЛЬНЫХ ГОРМОНОВ В РАЗВИТИИ

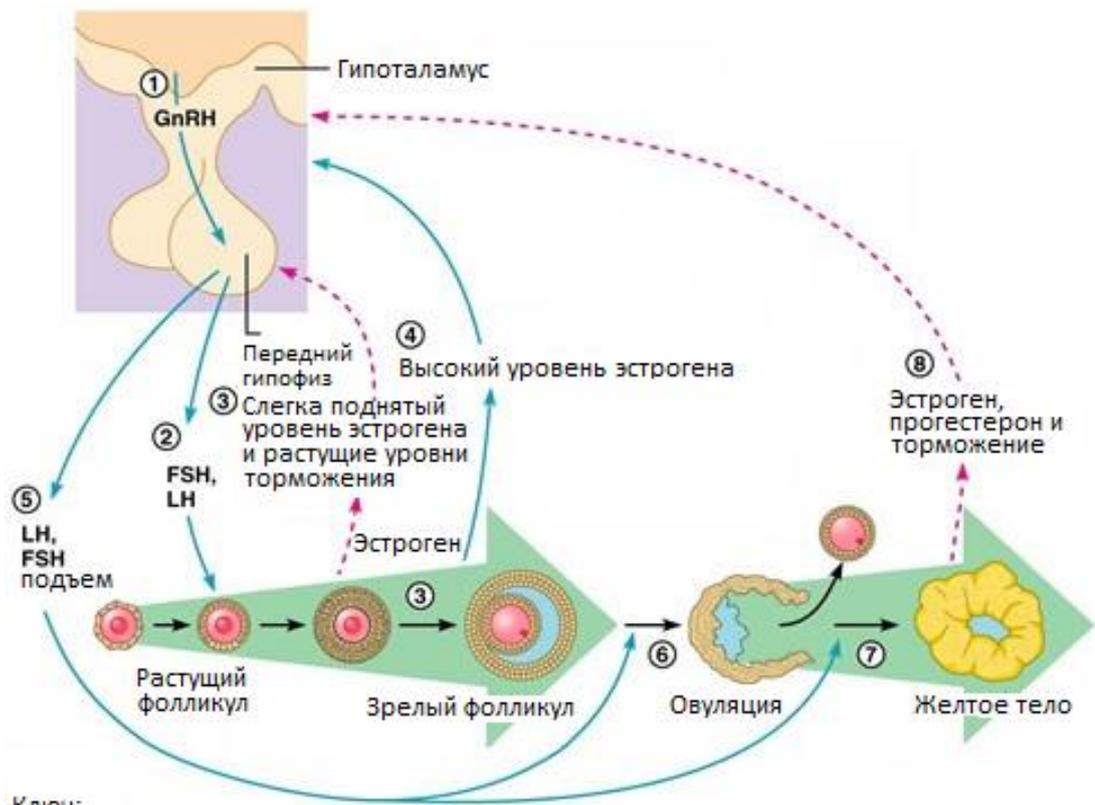
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

1.2. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Представляется необходимым, до оценки значения овариальных гормонов в развитии НБ, рассмотреть гормональный контроль овариального цикла в норме, его этапы и стероидогенез, представленные в рисунках 1 и 2.



Рис. 1. Гормональный контроль овариального цикла и его этапы.

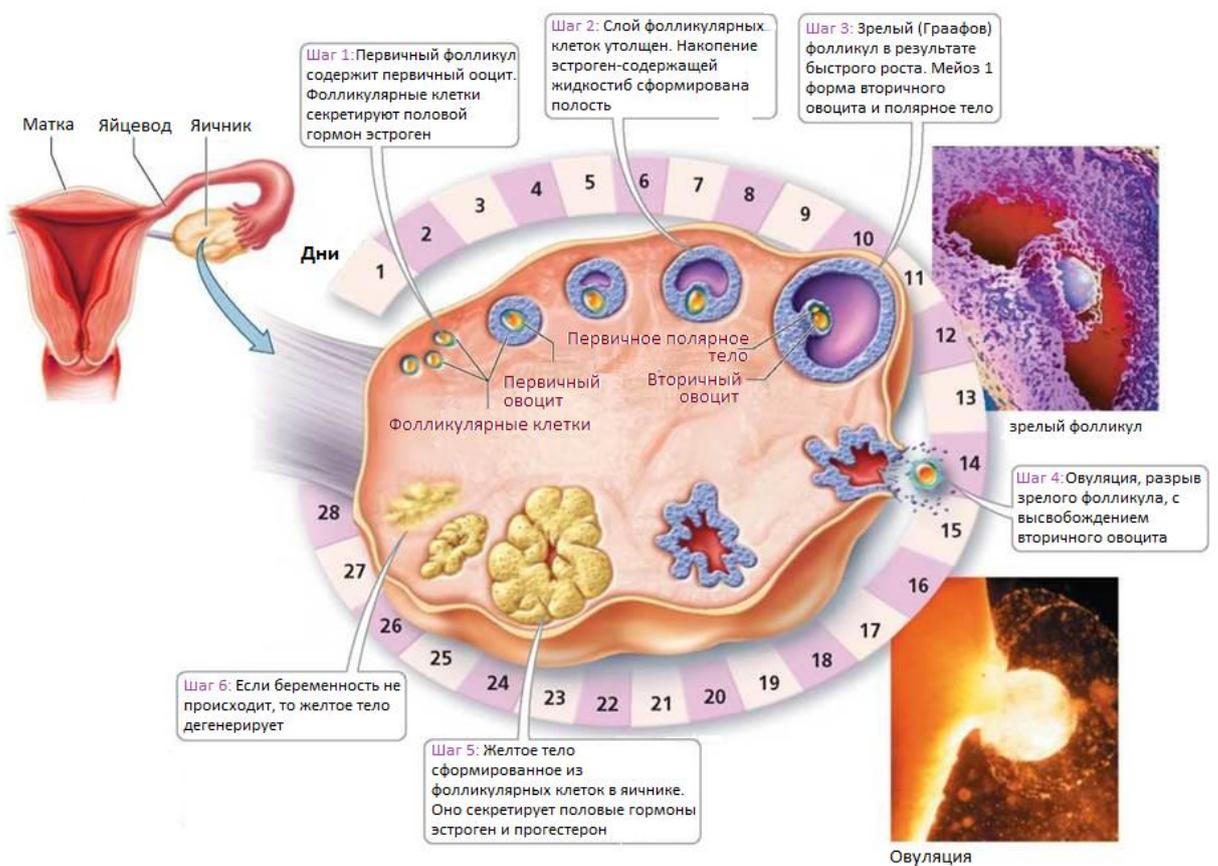


Ключ:

— = Стимуляция

- - - = Торможение

Copyright 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings



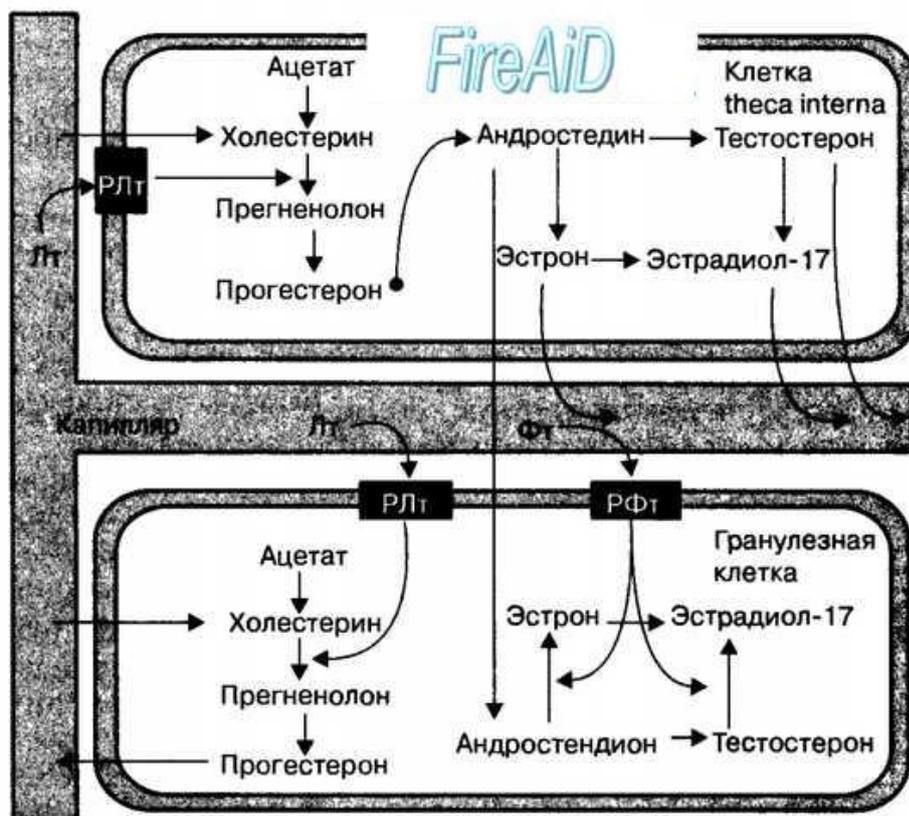


Рис. 2. Схема стероидогенеза в клетках женских половых желез. Эффективность развития фолликулов в яичниках зависит от регулирующего влияния на них гонадотропинов аденогипофиза. Рецепторы, на мембране клеток внутренней оболочки — к лютропину (РЛт) и на мембране гранулезных клеток — к фоллитропину (РФт), появляются в преантральной и ранней антральной стадиях развития фолликула. Связывание гормонов с рецепторами к лютропину и фоллитропину стимулирует в клетках синтез стероидных гормонов. Лютропин в текальных клетках стимулирует превращение ацетата и холестерина в андрогены (70 % от циркулирующих в плазме крови). Под влиянием лютропина текальные клетки синтезируют небольшое количество эстрогенов. Эстрогены и андрогены в небольшом количестве диффундируют в гранулезные клетки и под влиянием фоллитропина эти гормоны ароматизируются в эстрогены. Основными эстрогенами являются эстрадиол-17В и эстрон. Заключительная фаза овариального цикла, лютеальная, в течение которой сохраняется гормональная активность желтого тела, длится примерно 14 дней.

Согласно последнему обзору [Kah-Leong Lim, Cheng-Wu Zhang, 2013], хотя БП субъект интенсивных исследований, механизмы лежащие в основе ДА нейродегенерации остаются неясными. Однако, широкий ранг изучений, проводимых свыше последних нескольких декад, включающих эпидемиологические, генетические и пост-мортем анализы, а также *in vitro* и *in vivo* модели имели значительный вклад в наше понимание

патогенеза болезни. В частности, недавняя идентификация и функциональная характеристика различных генов, включающих *α-synuclein*, *паркин*, *DJ-1*, *PINK1* и *LRRK2*, мутации которых являются причиной наследственных форм БП, обусловили огромное проникновение в суть молекулярных путей в основе ДА нейродегенерации. В целом, эти изучения вовлекают aberrantный митохондриальный и протеиновый гомеостаз в качестве ключевого контрибьютора в развитие БП, с ОС, вероятно действующим как важная связь между двумя патогенными признаками. Аберрации в гомеостатических процессах, ведущие к протеиновой агрегации и митохондриальной дисфункции могут возникнуть по существу в ДА нейронах SNc как результат нарушений в системе, неисправности в аутофагией-опосредованном клирансе, альтераций митохондриальной динамики, редокс дисбалансе, неправильного обращения железа, ДА дисрегуляции, или просто от хронической пейсмейкерной активности локализованных в SNc L-типа кальциевых каналов или несущественно от неавтономных источников стресса. Дается мириада вовлеченных виновников, патогенез БП непосредственно вовлекаемый в сложную сеть переплетенных путей скорее, чем в линейное следование признаков. Очевидно, понимание как различные с заболеванием ассоциируемые пути взаимодействуют и влияют каждый на другой представляет механистическую и терапевтическую важность. Обсуждаются некоторые ключевые к БП-относимые пути и как они вплетены в гобелен признаков [**Kah-Leong Lim, Cheng-Wu Zhang, 2013**]. Как было отмечено выше, БП вторая наиболее общая форма нейродегенерации у пожилой популяции. Клинически она характеризуется тремором, ригидностью, замедленным движением и поздним дисбалансом. Продемонстрирована значительная ассоциация между низким плазменным витамином D и БП, внушающая что поднятые уровни витамина D могут предусмотреть протекцию против БП. Генетические изучения подкрепили идентификацию множества протеинов, связующих витамин D с БП, включающих большой гистосовместимый комплекс (МНС) класса II, рецептор витамина D, цитохром P450 2D6, хромосому 22, систему ренин-

ангитензин, гем-оксигеназу-1, поли (ADP-рибозу) полимеразу-1 ген (*PARP-1*), нейротрофический фактор, и транскрипционный фактор Sp1. Витамин D также вовлекается в БП через его эффекты на L-типа потенциал-сенситивные кальциевые каналы, нервный фактор роста (NGF), матрикс металлопротеиназу, простагландины и циклооксигеназу-2, РФК и NOS (nitric oxide synthase). Растущая масса признаков внушает, что пополнение витамином D может быть бенефисным для пациентов с БП. Среди различных его форм наиболее показанным является кальцийтриол (1,25-dihydroxyvitamin D3), высоко активный метаболит витамина D3 с соответствующим рецептором в E2 ЦНС [Khang Luong, Lan Nguyen, 2012]. Оценены эффекты месячной обработки на мозговое реусвоение SERT у длительно OVX самки обезьяны (*Macaca fascicularis*), перенесшей унилатеральное разрушение MPTP, инициированием прямо в левую SNc, с целью моделирования БП. OVX и MPTP разрушение совершали за 4 года до лечения E на модели постменопаузных пациентов с БП. SERT измеряли ауторадиографически применением радиолиганда [3H] Циталопрам. Специфическое связывание с SERT снижалось в передней мозговой коре, nucleus accumbens, CPu и путамене на разрушенной стороне у E2 и vehicle-обработанных обезьян по сравнению с интактной стороной. В CPu и путамене разрушением-вызванное снижение [3H] Циталопрама, специфического соединения, было более интенсивным в передней и средней, чем задней частях. [3H] Циталопрам повышался в передней цингулярной извилине коры обезьяны, леченной E2, и не изменялось как в мозговых полушариях, так других исследованных мозговых областях, включая ядро шва. Положительная корреляция между [3H] Циталопрам и 5-НТ, а также 5-НИАА концентрациями получили в CPu и путамене, а негативная корреляция между SERT соединением и 5-НИАА/5-НТ концентрационными соотношениями, предполагала MPTP разрушением-вызванную 5-НТ нейрональную потерю, низжайший контроль 5-НТ нейротрансмиссии и снижение SERT для гомеостаза. Лечение E2 инициированных 4 года спустя после OVX обезьяних моделей (гормональных условий пост-менопаузы) показало,

что SERT все еще играет некоторую ответоспособность к E, как наблюдали в передней цингулярной коре. Результаты подкрепляют роль E в активности 5-НТ при БП [Sánchez M. et al., 2013]. Представляет интерес значение патологии базальных ганглиев при шизофрении, в особенности ДА круга. Обозревается большой дефицит ДА функции при шизофрении, придавая непомерную роль ДА в базальном ганглии и звену к психозу. Как известно, шизофрения серьезная ментальная болезнь, которая аффлектирует 1% мировой популяции. Болезнь обычно проявляется в раннем периоде полового созревания с галлюцинациями, бредом, когнитивными и эмоциональными расстройствами и неорганизованными мышлением и поведением. ДА первый нейротрансмиттер вовлекаемый в заболевание, и несмотря на то, что он не подозревался лишь в патофизиологии шизофрении, очевидна его важная роль. К тому же, базальные ганглии пункт большинства ДА нейронов в мозге и мишень антипсихотических средств [Perez-Costas E. et al., 2010].

1.1. ЗНАЧЕНИЕ ОВАРИАЛЬНЫХ ГОРМОНОВ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Дефицит E первоначально аффлектирует микротубульную организацию. В случае ее разрушения физически причиняется нарушение распределения нормальной структуры аксональной плазмалеммы. Это, в свою очередь, ведет к перераспределению физических организаций E и других различных типов рецепторов, которые занимают как мембрану, так и микротубулы в аксоне [Unal D. et al., 2011]. E своим воздействием на кровеносные сосуды и кардиоваскулярные центры в мозге служит протектором против повышения кровяного давления. Изучались механизмы, лежащие в основе эффектов E в стволе мозга. Результаты полагают, что истощение эндогенного E OVX-ей, по крайней мере частично, вызывает гиперкинезию у спонтанно гипертензивных самок крыс через активацию системы ренин-ангиотензин и Rho/Rho-киназный путь в стволе мозга [Koji Ito et al.,

2006]. Предварительные изучения сообщили, что остеопороз обязан влиянию дефицита E на излечение перелома через регуляцию дифференциации и активации остеобластов и остеокластов. Определение эффектов E на экспрессию TGF- β 1 в течение реабилитации от перелома у OVX крыс привели к заключению, что лечение сочетанное с конским E повышает силу излеченной кости у E-дефицитных крыс, наиболее вероятно экспрессией TGF- β 1 [Estai M. et al., 2011]. Оценка эффективности дополнительной терапии мелатонином в качестве таковой E замещающей на OVX крысиной модели и при диабетогенной метаболической дисрегуляции, причиняемой дефицитом E у постменопаузных пациентов, позволило выдвинуть надежное доказательство в пользу дополнительной терапии мелатонином, более потентной и эффективной в сравнении с E замещающей терапией, обязанной ее способности ревертировать все OVX вызванные изменения. Не сообщены побочные эффекты от мелатонина, против известных эффектов заместительной терапии E, что делает ее более заманчивой в качестве кандидата для лечения постменопаузных симптомов [Baxi D. et al., 2011]. Старость ассоциируется с редукцией метаболических функций, повышенным инцидентом НБ, и дисфункцией памяти и когниции. С возрастом уменьшаются уровни плазменного E, относимые к недостатку гонадной функции, встречающейся у самок. E имеет нейропротекторный эффект и лечение E улучшает некоторые аспекты нейронального гомеостаза, аффекуемого возрастом. Недавние изучения показали, что аро D может играть нейропротекторную роль и в течение старости. Исследовали у самок крыс возможное соотношение между лечением E и экспрессией аро D, в течение старости в ЦНС. Результаты подкрепляют аро D зон-зависимую экспрессию со старостью и оверэкспрессией к аро D, относимой к OVX и лечению E. Эта оверэкспрессия усиливает идею того, что аро D играет нейропротекторную роль в ЦНС [Pérez C. et al., 2011]. Изучения эпидемиологического и клинического жизненного цикла показывает, что ход болезни и ответ на антипсихотические средства у женщин с шизофренией положительно

коррелировалось уровнями Е. Соответственно Е гипотеза шизофрении предлагает нейропротекторную роль Е у женщин уязвимых шизофренией. Предварительно было продемонстрировано у крыс, что низкие уровни Е, вызываемые OVX, ведут к разрушению латентного торможения (L1), отражающего ухудшение селективного внимания, центрального дефицита при шизофрении. Эти результаты усиливают предварительные результаты с доказательством того, что шизофрении-подобные ненормальности внимания, а также редуцированный ответ на антипсихотические средства у самок крыс, ассоциируются с низким уровнем гонадных гормонов. В дополнение, они подкрепляют возможность, что Е может иметь антипсихотически-подобное действие у животных моделей [Arad M, Weiner I., 2012]. Оценивали эффекты кратковременного и длительного введения Е или прогестерона (P4) после OVX на экспрессию MAP2, Тау и GFAP в префронтальной коре и гиппокампе и пришли к заключению о усилении важности кратковременного и длительного лечения половыми стероидами при воздействии на нейрональную экспрессию и глиальные цитоскелетные протеины [Camacho-Arroyo I. et al., 2011]. В последние 5 десятилетий стало ясным, что Е сигнал играет достаточно большую роль в модуляции когнитивных центров мозга, чем предварительно мыслилось возможным. Развили нечеловеческую приматную модель для исследования взаимоотношений между Е и когницией старости. Изучения циклического Е лечения у OVX молодых и зрелых резус обезьян выявили бенефисные когнитивные и синаптические эффекты Е в контексте старости [Bailey M. et al., 2011]. Секреция вазопрессина (VP), окситоцина (OT) и предсердного натриуретического пептида (ANP) является существенным механизмом для поддержки гидроминерального гомеостаза. Секреция этих гормонов модулируется различными циркулирующими факторами, включающими Е. Однако, остается неясным как Е осуществляет эту модуляцию. Исследовали участие Е в секреции VP, OT и ANP и в активации вазопрессинергических и окситоцинергических нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Результаты

внушают, что E повышает ответоспособность вазопрессинергических и окситоцинергических нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер на осмотическую стимуляцию [Vilhena-Franco T. et al., 2011]. Изменения в уровнях гормона играют роль в этиологии дисфункции нижнего уринарного тракта пожилой женщины, где обозревается возможная роль тестостерона. Определяли эффект тестостерона с/без замещения E на гистологическое и функциональное ухудшение ткани мочевого пузыря OVX крысы. В заключение замещение любого E или тестостерона, самостоятельно или в комбинации, предотвращает значительные альтерации в гистологии ткани мочевого пузыря после OVX, в то время как оба аффегируют контрактильность ткани мочевого пузыря. Таким образом, комбинированное лечение является доказанным в качестве прекрасного метода восстановления как контрактильности, так и гистоморфологии ткани мочевого пузыря после OVX [Tanidir Y. et al., 2011]. Превалирующим мнением о половой дифференциации мозга млекопитающего является то, что андроген синтезируется в плодовом или неонатальном тестисе и ароматизируется центрально в течение перинатального сенситивного периода является единственным источником мозгового E и первичной детерминантой половых различий. Определены подобласти диэнцефалона среди множества полового диморфизма в мозге, и хорошо установлены половые различия в величине тестостерона и E, измеренных в гипоталамусе и преоптическом поле в течение перинатального периода. Предварительно сообщали о не неожиданно высоком E в гиппокампе и коре как самцов, так и самок новорожденных крыс. Основываясь на этих находках предположили, что стероидогенез в мозге, независимо от периферически произведенных прекурсоров, может играть ключевую роль в развитии мозга млекопитающего обоих полов, вне установки половых различий [Konkle A., McCarthy M. 2011]. Низкая инцидентность кардиоваскулярных болезней, включающих гипертензию, у пременопаузной женщины привела к заключению, что овариальные гормоны могут иметь протекторный эффект на кардиоваскулярную систему. Оценивали эффекты OVX и/или E

на симпатовагальный баланс и вариабельность сердечного ритма у самок спонтанно гипертензивных крыс (СГК) с тахикардией и сравнивали их с Вистар крысами (12 нед зрелости). OVX и/или E (10 мкг/кг) не влияли на базальное артериальное давление у любой нагруженной крысы, но E повышал базальный сердечный ритм (СР) у OVX СГК. Таким образом предположили, что OVX не влияла на симпатовагальный баланс СГК или Вистар крысы, в то время как E повышал симпатическую модуляцию СР [Dias D. et al., 2010]. Определяли активирован ли kappa opioid receptor (KOR) в спинном мозге, вырабатывающем E-зависимую, пол-специфичную модуляцию острой и воспалением вызванную персистирующую ноцицепцию. Заключение, что селективная активация KOR в спинном мозге вырабатывает пол-специфичную, стимулус- и E-зависимую модуляцию острой и воспалительной боли у крысы через E-вызванную регуляцию экспрессии KOR гена в спинном мозге. Эти находки могут способствовать вовлечению E зависимых KOR эффектов в поведении, эпилепсии, стресс ответе, пагубной привычке и пр. [Lawson K. et al., 2010]. Данные демонстрируют, что подобно ER α уровни ER β -ir снижаются в CA1 аксошипиковых синапсах с возрастом, однако уровни ER β -ir повышаются в этих синапсах как у молодых, так и зрелых крыс в ответ на E. Это предполагает, что ER β может быть более ответоспособной мишенью для E, в особенности у зрелых самок [Waters E. et al., 2011]. Хотя организационные эффекты в ранней жизни на гипоталамо-гипофиз-адреналовую функцию сообщены у самцов, находки неоднозначные у самок, что вероятно результат отсутствия контроля для зрелого гонадного статуса. В экспериментах самки подвергались OVX или на постнатальный 1 день или зрелые и давали E бензоат (EB) и прогестероновые импланты. Высвобождение кортикостерона в ответ на ограничивающий стресс было ответственно за гормональное замещение безотносительно ко времени OVX: без замещения, обе OVX группы имели низкие концентрации кортикостерона после ограничивающего стресса, чем OVX группы с замещением и гонадно интактными самками. Таким образом, неонатная OVX не

альтерировала активационные эффекты половых гормонов у совершеннолетних. Во втором эксперименте самки, которым вводили дозу ЕВ на постнатальный 1 день, имели более быстрый спад концентраций кортикостерона после ограничения как и зрелые в сравнении с маслом обработанными самками, безотносительно были ли они OVX как неонаты или как зрелые (всем группам давали Е замещение как зрелым). Таким образом, очевидно имелись организационные эффекты среды половых гормонов неонатной самки, хотя это скромный эффект в сравнении с предварительным сообщением у самцов [McCormick C., 2011]. Исследовали индукцию прогестерон рецептор-иммунореактивных (PR-ir) клеток Е-ом в крысином преоптическом поле и вентромедиальном гипоталамическом поле. Способность Е вызывать PR-ir в гипоталамусе у OVX крыс ослаблялась у взрослых крыс, по сравнению с молодыми [Furuta M. et al., 2010]. В то время как хронические болевые условия наиболее превалируют у женщин, чем у мужчин, роль Е в регуляции ноцицепции остается неясной. Е рецепторы (ER) известно экспрессировали в различных частях ноцицептивного пути, включая таковые в первичных сенсорных нейронах заднекорешкового ганглия (ЗКГ). Оценивали эффекты длительного замещения Е на болевую чувствительность и нейропептидную экспрессию в ЗКГ самок Вистар крыс. Выясняли Е модулирует ли ноцицептивные нейропептиды в ЗКГ манером, согласуемым с эффектами на болевую чувствительность. Вообще результаты полагают, что Е имеет значительное антиноцицептивное действие, которое может непосредственно коррелировать с изменениями в экспрессии двух пептидов в маленьких ноцицептивных RPalpa экспрессирующих нейронах ЗКГ [Sarajari S., Oblinger M., 2010]. Продемонстрированы замещение Е и физическая активность для уменьшения риска развития метаболический синдром у постменопаузной женщины. Исследовали комбинированные эффекты выносливости тренировки и замещения Е в крысиной модели ожирения, вызванного диетой. Оценивали эффекты на липидный и глюкозный метаболизм. OVX или шам-оперированные самки Вистар крыс вскармливались диетой

богатой жирами 9 нед. Результаты предусматривают доказательство, что комбинация с физической активностью может быть очень эффективной стратегией для предотвращения развития метаболического синдрома, вызванного переизбытком [Zoth N. et al., 2010]. E способен модулировать автономный выход и барорефлекторную функцию через действия на группы нейронов в стволе мозга. Исследовали наличие ER-альфа в части ядра солитарного тракта (NTS) ассоциируемого с центральным кардиоваскулярным контролем, нацеливаясь определить ER-alpha mRNA и экспрессия протеина коррелируется ли с уровнями циркулирующего E в течение эстро цикла? Эти результаты подразумевают сложный образец регион-специфического E сигнала в NTS и внушают, что ER-alpha экспрессия в этом важном автономном ядре можно отнести к циркулирующим уровням E. Это может иметь последствия для регуляции автономного тонуса и барорефлекторной чувствительности, когда уровни E спадали, к примеру после менопаузы [Spary E. et al., 2010].

Изучали поведение OVX крыс после хронического введения серотонина 1A рецепторного агониста 8-OH-DPAT изолированно или в сочетании с E2 в течение 14 дней. Комбинированное лечение снизило локомоторную и эмоциональную активность в открытом поле. В свою очередь, введение лишь 8-OH-DPAT, или в сочетании с E2, улучшает исполнение ответа пассивного избегания [Sapronov N. et al., 2004]. У OVX был обнаружен кардиальный апоптоз без ишемии. Имеется ограниченная информация относительно протекторных эффектов E2 на пути апоптоза, зависящих от митохондрий после пост-менопаузы или билатеральной OVX у женщин. Находки могут обеспечить один из возможных механизмов E2 для потенциального предотвращения кардиального апоптоза после билатеральной OVX или менопаузы [Liou C. et al., 2010]. VEGF является критическим в ангиогенезе и сосудистой проницаемости. VEGF важен и в эндокринной системе, в которой опосредует васкулярные эффекты E в таких мишеных тканях, как матка. Ответ приписывается к элементу E гена VEGF. Полагается, что E могут

осуществлять действие на гиппокампальной структуре самки повышением гиппокампального VEGF [Barouk S. et al., 2011]. Фолиевая кислота или E2 вырабатывают антидепрессантные эффекты, или изолированно или с различными антидепрессантами. Испытывались антидепрессант-подобные действия фолиевой кислоты в forced swimming test (FST). Показано, что она одна или комбинированная с E или флюоксетином в FST редуцировала иммобильность. Эти антидепрессант-подобные действия, вероятно обуславливаются модификациям серотонинэргической системы, начиная с купательного поведения, повышались и погашались кетансеринем [Molina-Hernández M. et al., 2011]. Предварительно сообщалось относительно митохондриальной функции и биогенезов в коричневой жировой ткани. Задались целью выдать эти различия исследованием эффекта OVX и замещения E2 на митохондриальную функцию жировой ткани. Приняв во внимание эти результаты полагают, что овариальные гормоны ответственны, по крайней мере частично, за половой деморфизм в BAT митохондриальной функции. Однако, другие сигналы, вырабатываемые яичником, скорее, чем E2, должны играть важную роль в контроле митохондриальной функции в BAT [Nadal-Casellas A. et al., 2011]. Исследовали эффекты различных периодов OVX и замещения E2 на гибель апоптотической клетки и экспрессию членов семейства Bcl-2 в крысином гиппокампе. Показано, что физиологическая концентрация E2 может помочь поддержать длительную нейрональную жизнеспособность регуляцией экспрессии членов Bcl-2 семейства. Даже после периода гормональной депривации, лечение E2 способно восстановить экспрессию Bax и Bcl-2 контрольных уровней, но длительность обработки – ключевой фактор для получения требуемого эффекта. Эти данные предусматривают новое понимание механизмов имеющих вклад в нейропротекторный эффект E [Sales S. et al., 2010]. EE2 (Synthetic estrogen 17alpha-ethynylestradiol) – составляющая большинства оральных контрацептивов, сходных в структуре с E2, которая имеет нейропротекторные свойства в различных животных моделях. Исследовали потенциал нейропротекторных воздействий EE2 против каиновой и

квинолининовой кислот в гиппокампе зрелых OVX крыс. Наблюдения продемонстрировали, что EE2 осуществляет воздействия нейропротекторные и против эксайтотоксических инсультов. Находка релевантна для планирования новых нейропротекторных E соединений [**Picazo O. et al., 2010**]. Исследовали эффекты E2 на экспрессию мускриновых ацетилхолиновых рецепторных подтипов (от M1 до M5) и ЭР-альфа в крысином гиппокампе, который был получен от OVX крыс за 15 дней, крыс OVX за 17 дней и затем обработанных 7 дней E2 и крыс OVX и непосредственно обработанных E2 21 день. Непосредственное замещение E видимо критично для восстановления экспрессии этих рецепторов после гормональной депривации. Понимание регуляции экспрессии и внутриклеточного сигнала мускаринового ацетилхолинового рецепторного подтипа M1 и ER-альфа может быть полезным для объяснения механизмов, вовлекаемых в изменения когнитивной функции у постменопаузной женщины и при НБ [**Cardoso C. et al., 2010**]. Астроциты теперь рекогносцированы в качестве динамических сигнальных элементов в мозге. Двухнаправленная коммуникация между нейронами и астроцитами вовлекает интеграцию нейрональных входов посредством астроцитов и высвобождения глиотрансмиттеров, которые модулируют нейрональную возбудимость и синаптическую передачу. Овариальный стероидный гормон E2 дополнительно к его быстрым действиям на нейрональную электрическую активность может быстро альтерировать концентрацию астроцитного внутриклеточного кальция ($[Ca^{2+}]_i$) через ER ассоциированный с мембраной. Находки показывают, что регуляция нейрональной возбудимости и синаптической передачи астроцитами является чувствительной к быстрому E-опосредованному гормональному контролю [**Rao S., Sikdar S. 2007**]. В то время как E хорошо известен для облегчения возбуждающей глутаматергической синаптической передачи, его эффекты на быструю тормозную передачу плохо установлены. Начальные результаты показывают, что в пределах пяти минут, E может усилить спонтанное синаптическое высвобождение большого тормозного медиатора, глицина [**Chesnoy-**

Marchais D., Meillerais A. et al., 2008]. Механизмы лежащие в основе повышенного кардиоваскулярного риска после менопаузы недостаточно понятны. Е модулируют кардиальную ренин-ангиотензин систему (RAS) и влияет на кардиальную адаптацию к последующей нагрузке. Для определения может ли недостаток натурального торможения RAS Е-ом быть связанным с повышением кардиального апоптоза, изучили лечебные эффекты Е2 и/или ингибитора ACE (angiotensin-converting enzyme) на выживание кардиомиоцита у OVX спонтанно гипертензивных крыс (SHRs). Данные показали, что OVX стимулирует миокардиальный апоптоз механизмом, вовлекающим Вах и Bcl-2 гены. Антиапоптотический эффект Е2 и обработки ACE ингибитором связали с даунрегуляцией RAS [**Fabris B. et al., 2011**]. Развитие центральной нейропатической боли варьирует среди пациентов с спинномозговым повреждением (СМП). Оценивали факторы, вкладывающие в развитие и сохранение боли (на-уровне аллодинии) в фокусе экспериментов. Одним из таких факторов является гормональный статус. Предварительно было показано, применением крысиной модели СМП, что для развития аллодинии в областях туловища на уровне- и тотчас выше повреждения (Т8) необходимо контузионное повреждение. Результаты применения Е2 позволили оценить Е2 в качестве потенциальной мишени, которая может быть легко модулируема для предотвращения сегментарной боли после СМП [**Hubscher C. et al., 2010**]. Уровни циркулирующего Е и от гиппокампа-зависимые когнитивные функции спадают с возрастом. Более того, ответы гиппокампальной синаптической структуры к Е отличаются между зрелыми и молодыми крысами. Недавно было сообщено, что Е повышает уровни пост-синаптических протеинов, включающих PSD-95, и опиоидные пептиды леу-энкефалин и динорфин в гиппокампе молодых животных. Однако, влияние овариальных гормонов на уровни синаптического протеина и опиоидного пептида в зрелом гиппокампе не изучено. Настоящие и предварительные находки указывают, что Е2 модулирует гиппокампальные опиоидные пептиды и синаптические протеины, демонстрируя региональные и возраст-специфические эффекты.

Более того, они придают надежность "window of opportunity" гипотезе, по которой гормональное замещение может модулировать гиппокампальную структуру и круги для облегчения когнитивного исхода [**Williams T. et al., 2011**]

E2 - бета имеет сильные эффекты на мозг в течение всей жизни, в то время как E2 - альфа, натуральный оптический изомер, вообще рассматривается как менее активный, потому что он неактивно связывается с E рецепторами. Наоборот, недавние изучения в мозге обнаружили, что E2 альфа вызывает быструю и продолжительную активацию MAPK/ERK и phosphatidylinositol 3-kinase-Akt сигнальных путей; является нейропротекторным, после ишемического инсульта и ОС, и у трансгенных мышей с БА и влияет на пространственную память и от гиппокампа-зависимую синаптическую пластичность. Измерили эндогенное содержание 17alpha-estradiol в мозге и затем уяснили его действие и кинетику. Эти находки приводят к мнению, что 17alpha-estradiol без биологической значимости и полагается, что он и его селективный рецептор ER-X не являются частью классического гормона/рецептора эндокринной системы, а системы с важными аутокринными/паракринными функциями в развивающемся и зрелом мозге. 17alpha-estradiol может иметь огромное применение для стратегий гормонального замещения при менопаузе и лечении таких НБ как БА и ишемический инсульт [**Toran-Allerand C. et al., 2005**]. Инсулин-деградирующий фермент (IDE) недавно продемонстрирован играющим значительную роль в катаболизме (диссимиляции) бета амилоидного (A β) пептида в мозге. Редуцированная экспрессия IDE и/или активности ассоциирована с этиологией и развитием БА. Применением трех модельных систем представлена первая документация, указывающая что E надежно регулирует экспрессию IDE в норме, мозги менопаузных и в ранней стадии БА. Вместе с тем, эти находки полагают, что E2 регулирует экспрессию IDE в мозге регион-специфичным образом и таковая - в гиппокампе, опосредованная ER β /PI3-K путем, могут обслуживать в качестве прямого механизма, лежащего в основе E-опосредованного превентивного эффекта

против БА, вызываемого с началом менопаузы [Zhao L. et al., 2011]. Оценивали и сравнивали эффект E2 и двух различных селективных эстрогенных рецепторных модуляторов (SERMs), тамоксифена и ралоксифена, а также селективного E рецептора альфа агониста, propyl-pyrazole-triol (PPT) и селективного E рецептора бета агониста, diarylpropionitrile (DPN), на поведенческие и биохимические альтерации 6-OHDA - вызванной гибели нигральной ДА клетки у крыс. Результаты позволяют полагать, что E и некоторые SERMs, имеющие E агонистическую активность в мозге подобно ралоксифену, могут осуществлять бенефисный эффект при БП [Baraka A. et al., 2011]. Роль овариальных гормонов, NO и их взаимодействие широко исследованы на поведении и памяти. Изучены различные эффекты хронического введения индуцируемого NOS ингибитора, амингуанидина (AM) на поведение и память OVX и шам-оперированных самок крыс. Заключение, что эффекты амингуанидина на поведение и память отличаются при наличии или отсутствии овариальных гормонов, но необходимо последующее изучение. В заключение введение E значительно улучшает нейродегенеративные характеристики БА в экспериментальной крысиной модели. Это можно отнести к его мощной антиоксидантной, антиапоптотической, нейротрофической, а также антиамилоидогенной активностям [Hosseini M. et al., 2011]. Мозги от OVX крыс могут демонстрировать признаки сходные с таковыми у менопаузной женщины с БА, а E видимо играет ключевую роль. Предварительные изучения на молодых young cocconut juice (YCSJ) сообщили наличие E-подобных компонентов у них. Исследовали эффекты YCSJ на патологические изменения БА в мозге OVX крыс. Это новое изучение демонстрирует, что YCSJ может иметь будущее перспективное привлечение с целью предотвращения и лечения БА у менопаузных женщин [Radenahmad N. et al., 2011].

1.2. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Нейрорегенерация относительно недавняя концепция, которая включает нейрогенез, нейропластичность и нейровосстановление – имплантацию жизнеспособных клеток в

качестве терапевтического подхода. Нейрогенез и нейропластичность поврежденные (ослабленные) в мозге пациентов, страдающих от БА или БП, и коррелируют с низкой эндогенной протекцией, как результат сниженной экспрессии факторов роста. Однако гипотезируется, что мозг обладает, по крайней мере в ранней и средней стадиях болезни «нейрорегенеративным резервом», который может быть использован нейровосстановительной терапией факторами роста или стволовыми клетками. Обозреваются текущие данные относительно всех трех аспектов нейродегенерации при БА и БП [Enciu A. et al., 2011]. Нейрогенез встречается в течение эмбрионального развития и продолжается в периоде полового созревания. Хотя спонтанный зрелый нейрогенез ограничен избранными зародышевыми областями, включающими субвентрикулярную зону и дентатную извилину гиппокампа, нервные стволовые клетки широко распределены в центральной и периферической нервной системах. Кроме того, они способны в течение физиологических условий интегрироваться в имеющиеся нервные сети, они также пролиферируют и дифференцируются в ответ на повреждение, тем самым подавая надежды на потенциальное их применение в нейропатологических условиях. Обсуждается недавний прогресс в понимании зрелого нейрогенеза в мозге и ПНС [Hyun Jung Kim, Woong Sun, 2012].

БП одно из наиболее частых неврологических болезней, фактически подверженное симптоматическому лечению, несмотря на современный имейджинг и ядерные техники, которые помогают диагностировать ее в очень ранней стадии и вести к наилучшему разграничению сходных болезней. Даже когда наличие болезни очевидно, повышающееся число доступного лечебного выбора (варианта, альтернативы) делает управление болезнью очень усложненным. Более того, немоторные симптомы и побочные эффекты некоторых терапий составляют некоторую западню уже в преклиническом статусе или с началом болезни, в особенности с прогрессивным эффектом на пациентов. Суммируются результаты исследований и описываются рекомендованные медицинские мероприятия для

большинства общих моторных и немоторных симптомов БП. Дополнительно также рассматриваются появившиеся (развивающиеся) новые терапевтические дополнительные средства такие как постоянные насосные терапии, например с апоморфином или парентерально леводопа, или имплантация электродов для глубинной мозговой стимуляции [**Pedrosa D., Timmermann L., 2013**]. БП и последующее введение levodopa революционизировали поле терапии БП. Обсуждается значительный прогресс, который получен с развитием новых фармакологических и хирургических средств для лечения моторных симптомов БП, большой прорыв с тех пор в 1960 г. Однако, выдвинутые на передний план некоторые из проблем поля терапии БП испытывают трудности в течение последних декад. Испытывается недостаток нейропротекторных терапий и ограниченная лечебная стратегия для немоторных симптомов болезни (когнитивные нарушения, автономные дисфункции, психиатрические болезни и др.) среди большинства тягостных (давящих) исходов, описанных в последние годы. Кажется, что комбинация ранних немоторных симптомов с воспроизведением (imaging) нигростриатной ДА системы полагает многообещающий путь в направлении идентификации биомаркеров БП, которые будут стадией для действенного применения нейропротекторных агентов, могущих замедлить и альтерировать ее течение [**Yoland Smith et al., 2012**]. Немоторные симптомы БП присутствуют во всех стадиях протекания данной патологии, и в значительной степени определяют качество жизни. Исследования показывают, что данные симптомы зачастую не распознаются в клинике и остаются без лечебного воздействия. Более того, создается ощущение, что указанные симптомы вообще неизлечимы. Роль ДА препаратов в лечении недостаточно изучена [**Chaundhuri K., Schapira A., 2009**]. Сонные проявления составляют большие немоторные признаки БП, которые имеют существенный эффект на качество жизни пациентов и могут быть отнесены к прогрессии НБ. Они могут также служить в качестве преклинических маркеров БП, как в случае быстрого движения глаз (rapid eye movement - REM), ассоциируемого с болезнью сонного поведения (sleep

behavior disorder - RBD). Хотя этиология сонной болезни при БП остается неустановленной оценка компонентов циркадной системы, включающих секрецию мелатонина, может дать ценную информацию. Мелатонин регулятор цикла сон/бодрствование а также действует как эффективный антиоксидант и протектор митохондриальной функции. Редукция в экспрессии рецепторов мелатонина MT₁ и MT₂ документирована в SN у пациентов с БП. Эффективность мелатонина для предотвращения гибели клеток и улучшения симптомов БП продемонстрирована на животных моделях БП применением нейротоксинов. Маленькое число контрольных испытаний показывает, что мелатонин применим в лечашем взбудораживании сна при БП, в особенности RBD. Обсуждается также имеют ли мелатонин и недавно созданные мелатонергические агенты (ramelteon, tasimelteon, agomelatine) терапевтический потенциал при БП [Venkatramanujam Srinivasan et al., 2011]?

Главная причина БП – дисфункция базальных ганглиев, в результате дегенерации нейронов в ДА nigrostriатном пути [Galvin J. et al., 2001]. ДА замещающая терапия через введение прекурсора ДА L-DOPA, эффективно улучшает симптомы ассоциируемые с БП и сохраняется как лучшее лечение на сегодняшний день [Yasuda T. et al., 2013]. К несчастью L-DOPA фармакотерапия испытана менее эффективной длительное время и ассоциируется с отдельными осложнениями [Neumann M. et al., 2002]. Дополнительная терапевтическая стратегия, применяемая в сочетании с фармакологическим лечением, таким образом привлекает значительное внимание. В частности, усовершенствованные техники для электрической стимуляции базальных ганглиев — вышеупомянутые как глубокая – мозговая стимуляция (ГМС) – эффективна для лечения моторных симптомов [Kramer M., Schulz-Schaeffer W., 2007]. Помимо того, ГМС позволяет редукцию дозы L-DOPA у БП пациентов [Schulz-Schaeffer W., 2010]. Однако, неудобство ГМС в необходимости высоко инвазивной хирургической процедуры, а также критической зависимости от аккуратной мишени очень малых мозговых структур [Maroteaux L. et al.,

1988]. Отсюда, желательнее идентифицировать менее инвазивный метод для электрической стимуляции нейрональных кругов для получения бенефисных эффектов сходных с таковыми ГМС. Некоторый ключ для новых БП терапий может придти от изучения эпилепсии. Как у животных моделей, так и у эпилептических пациентов, стимуляция афферентов периферического нерва эффективна в десинхронизирующей абберрантной низко-частотной нервной осцилляционной активности, в связи с этим редуцирующей частоту и продолжительность эпизодов судорог [Iwai A. et al., 1995; Chandra S. et al., 2005; Burre J. et al., 2010]. Абберрантные низко-частотные нервные осцилляции хорошо документированы у пациентов [Darios F. et al., 2010; Murphy D. et al., 2000] и у животных моделей БП [Cabin D. et al., 2002]. Эти находки ведут к гипотезе что стимуляция афферентных соматических путей может смягчить моторные симптомы БП разрывом абберрантных низко-частотных осцилляций [Fuentes R. et al., 2010]. На основе недавних находок пересматриваются исследования в области экстранигральной дегенерации и соответственно осуществляется поиск животных моделей, что должно содействовать созданию успешной терапевтической стратегии [Knaryan V. et al., 2011]. Специфические моторные симптомы БП могут быть излечены эффективно применением прямой электрической стимуляции глубоких ядер в спинном мозге. Однако, это инвазивная процедура и фракция пригодных пациентов скорее низкая согласно ныне применяемому критерию. Спинальная стимуляция (СМС), минимально инвазивный метод, недавно предложенный как терапевтический подход для смягчения акинезии БП, в свете доказанной его способности спасения локомоции на моделях БП у родентов. Механизмы учета этого эффекта неизвестны, но из аккумулярованных экспериментов применяющих СМС в менеджменте хронической боли известно, что наиболее вероятные пути активированные СМС – поверхностные волокна дорзальных столбов. Предполагается, что прокинетический эффект СМС обязан прямой активации восходящих путей, достигающих таламических ядер и мозговой коры. Афферентная стимуляция может,

дополнительно, активировать ядра ствола мозга, вкладывающие в инициацию локомоции. Основываясь на поразительном изменении в кортико-стриатной осцилляторной моде вызванной нейрональной активности, полагается, что через активацию лемнисковых и стволовых путей, вызов локомоции достигается разрывом антикинетической низкой частоты (< 30 Hz) осцилляторной синхронизации в кругах кора-базальные ганглии [Fuentes R. et al., 2010]. ДА заместительная терапия применима для лечения моторных симптомов в ранней фазе БП, но менее эффективна длительное время. Электрическая стимуляция глубоких структур полезное дополнение к фармакологическому лечению, но вовлекает высоко инвазивную хирургическую процедуру. Обнаружили, что эпидуральная электрическая стимуляция дорзальных столбов в СМ восстанавливает локомоцию как у остро фармакологически вызванном ДА-недостатке мыши, так и у крыс хронически подверженных разрушению 6-ОНДА, Функциональное восстановление параллельно разрыву аберрантным низкочастотным синхронным кортикостриатным осцилляциям, ведущим к появлению образцов нейрональной активности, которые напоминают состояние в норме предшествующее инициации локомоции. Предполагается, что стимуляция задних столбов может стать результативной и менее инвазивной альтернативой для лечения БП в будущем. Пациенты, страдающие от БП, испытывали хронические и прогрессивные моторные нарушения [Spillantini M. et al., 2000]. Как было отмечено, БП характеризуется дегенерацией ДА нейронов в SNc и моторными симптомами, включающими брадикинезию, ригидность, и тремор в покое. Эти симптомы возбуждались когда концентрация ДА снижалась на около 70%. В дополнение к моторным дефицитам БП также характеризуется не-моторными симптомами. Однако только истощение ДА в животных моделях недостаточно для одновременного вызова как моторных, так и немоторных дефицитов при БП, возможно потому, что болезнь мультисистемная, признаки которой глубокий недостаток в других нейротрансмиттерных системах. Имеется возрастающее доказательство того, что дополнительный недостаток

норадреналиновых (НА) нейронов голубого пятна, главного источника НА, может вовлекаться в клиническую экспрессию моторных, а также немоторных дефицитов. Анализировали последнее доказательство вовлечения НА в патофизиологию БП, полученное от животных моделей и паркинсоновых пациентов. Недавними изучениями показано, что истощение НА лишь или комбинированное с истощением ДА результируется в моторные, а также не-моторные дисфункции. Дополнительно, применением селективных агонистов и альфа рецептров НА показано, что $\alpha 2$ рецепторы вовлекались в контроль моторной активности и что $\alpha 2$ рецепторные антагонисты могут нарушить моторные симптомы БП, а также L-Дора-вызванную дискинезию. Аргументируется, что недостаток НА нейронов при БП сильно воздействует на все симптомы БП и что дополнение НАергических агентов в ДА медикацию может быть бенефисным в лечении болезни [Delaville C. et al., 2011]. Анализировали эффект серотонина, ДА и норепинефрина в качестве лечения ротеноном-вызванной Гемипаркинсоновой болезни у крыс и их роли в регуляции подтипов ДА рецепторов в мозговой коре экспериментальных крыс. Унилатерально стереотаксически проводили инфузии одиночной дозы ротенона, введенной в SNc зрелых Вистар крыс. Показано значительное повышение D_1 и D_2 ДА рецепторов в мозговой коре у Паркинсоновых крыс в сравнении с контролем. Эти альтерированные параметры реверсировали ближе к контролю у серотонином и норепинефрином леченных крыс и не наблюдалось изменений у ДА леченных. Показано, что серотонин и норепинефрин функционально значительно регулировали ДА рецепторы у ротеноном-вызванных полу-Паркинсоновых крыс. Это имеет клиническое значение в терапевтическом менеджменте БП [Paul J. et al., 2010; 2011]. В свою очередь, дегенерация ДА нейронов в SNc сопровождается уменьшением уровня ДА в коре мозга [Paul J. et al., 2011]. При ранних симптомах – тремор покоя, ригидность, брадикинезия – успешно осуществляется лечение посредством L-Дора и агонистами ДА. Но с углублением болезни остальные симптомы и брадикинезия не

поддаются лечению [Linazasoro G., 2007]. Увеличение скорости гибели ДА нейронов SNc триггируется специфическими процессами, включающими источники ОС (завышенный оборот ДА, заниженные уровни редуцированного глутатиона, повышенный уровень железа, наличие НМ, а также нарушенный гомеостаз Ca^{2+} и “эксайтотоксичность”) [Lang A., 2007]. В результате, возможно применение комбинированной терапии, направленной как на замедление гибели ДА нейронов, так и на борьбу с прогрессией неДА симптомов, наблюдающихся в последней стадии БП [Lang A., 2007]. Симптоматические средства при длительной утилизации приводят к развитию осложнений [Lebel M. et al., 2007].

Каннабиноиды многообещающая медицина для замедления вплоть до остановки прогрессии НБ, включающих БП и Болезнь Гантингтона, двух из наиболее важных болезней аффектирующих базальные ганглии. Два фармакологических профиля предлагаются для каннабиноидов, эффективных при этих болезнях. С одной стороны, каннабиноид подобный Δ^9 -tetrahydrocannabinol или cannabidiol протектируют нигральные или стриатные нейроны в экспериментальных моделях обеих болезней, в которых оксидативное повреждение является выдающимся цитотоксическим механизмом. Этот эффект мог осуществляться по крайней мере частично через механизмы независимые от CB_1 и CB_2 рецепторов и вовлекающие контроль эндогенной антиоксидантной защиты. С другой стороны, активация CB_2 рецепторов ведет к замедлению прогрессии нейродегенерации в обоих болезнях. Этот эффект должен осуществляться ограничением токсичности микроглиальных клеток для нейронов и, в особенности, редукцией генерации провоспалительных факторов. Важно отметить, что CB_2 рецепторы идентифицированы в здоровом мозге, главным образом в глиальных элементах и в меньшей степени в определенных субпопуляциях нейронов и что они драматически ап-регулировались в ответ на повреждающие стимулы, которые подкрепляют идею, что каннабиноидная система ведет себя как эндогенная нейропротекторная система. Эта ап-регуляция CB_2 рецептора обнаружена в большинстве НБ, включающих БП и болезнь Гантингтона,

которая подкрепляет бенефисные эффекты, обнаруженные для CB₂ рецепторных агонистов в обеих болезнях. В заключение, сообщенные доказательства подкрепляются тем, что таковые каннабиноиды, имеющие антиоксидантные свойства и/или способность активировать CB₂ рецепторы могут представлять многообещающие терапевтические агенты при этих болезнях, таким образом заслуживающими быстрого клинического определения [**Javier Fernández-Ruiz J. et al., 2011**].

Обозреваются нейростероиды, в особенности, их сильное воздействие на мозг, на половые различия и терапевтические потенциалы. Нейростероиды синтезируются в мозге и быстро модулируют нейрональную активность. Они классифицируются как pregnane neurosteroids, такие как allopregnanolone и allotetrahydrodeoxycorticosterone и androstane нейростероиды, такие как, androstanediol и etiocholanone. Нейростероиды такие как allopregnanolone являются положительными аллостерическими модуляторами GABA-A рецепторов с мощной антисудорожной активностью в разнообразных животных моделях. Нейростероиды повышают как синаптическое, так и тоническое торможение. Они являются эндогенными регуляторами судорожной чувствительности (подверженности), беспокойства и стресса. Sulfated нейростероиды такие как pregnenolone sulfate, которые являются негативными модуляторами GABA-A рецептора, являются память-улучшающими агентами. Половые различия в подверженности к мозговым болезням могут быть обязаны нейростероидам и половому диморфизму в специфических структурах человеческого мозга. Синтетические нейростероиды, которые возбуждают наилучшую биодоступность и действенность и соединения, которые усиливают синтез нейростероидов имеют терапевтический потенциал при беспокойстве, эпилепсии, и других мозговых болезнях. Поощряются клинические испытания с синтетическими нейростероидами аналогами ganaxolone в лечении эпилепсии. Нейростероидогенные агенты, у которых не достают benzodiazepine-подобные побочные эффекты показаны перспективными в лечении беспокойства и депрессии [**Doodipala Samba Reddy, 2010**].

Первоначально нейростероиды были определены как стероидные гормоны локально синтезированные в нервной ткани. Впоследствии они были описаны как дериваты стероидных гормонов, которые лишены гормонального действия, но все еще аффлектируют нейрональную возбудимость через модуляцию ионотропных рецепторов. В дальнейшем нейростероиды были подразделены на натуральные (вырабатываемые в мозге) и синтетические. Некоторые авторы проводят различие между гормональными и регулярными нейростероидами в группе натуральных. Последняя, включающая гормонные метаболитам подобные *allopregnanolone* или *tetrahydrodeoxycorticosterone*, лишены гормональной активности. Как гормоны, так и их дериваты участвуют, однако, в большинстве физиологических функций. Обычно очень трудно разграничить эффекты гормонов и их метаболитов. Все эти вещества могут влиять на феномен судорог и возбуждать нейропротекторные эффекты. Нейропротекция, проявляемая стероидными гормонами, может реализоваться как геномным, так и негеномным механизмами и вовлекать регуляцию про- и анти-апоптотические факторы экспрессии, внутриклеточные сигнальные пути, нейротрансмиссию, оксидативный и воспалительный процессы. Впоследствии регулярные нейростероиды не показали сходства со стероидными рецепторами, они могут действовать негеномным образом. До настоящего времени проведены множественные изучения для показа действенности нейростероидов в лечении повреждений в центральной и периферической нервной системах, ишемии, НБ или судорог. Обзор сфокусирован на нейростероидных механизмах действия и их роли в процессе нейродегенерации. Большинство данных относятся к результатам, полученным в экспериментальных изучениях. Однако, надо осознать, что знания относительно нейроактивных стероидов все еще неполные и требуют подкрепления в клинических условиях [Kinga K. Borowicz et al., 2011].

Иммунизация как мишень специфических типов иммунных ответов применялась вообще для предотвращения микробных инфекций. Однако ранг иммунных ответов

может испытывать необходимость успешного уничтожения НБ. Целью является исключить коренную причину НБ, misfolded агрегированные протеины, наряду с организацией адаптивных иммунных ответов для содействия нервному восстановлению. Однако, иммунизационная стратегия, применяемая для вызова гуморальных иммунных ответов против aberrantных мозговых протеинов, приносила смешанный успех. В то время как специфические протеины могут быть ясными наметился провал в прекращении прогрессии болезни, в пределах адаптивных иммунных ответов, что содействует аутореактивным Т клеткам и в качестве такового, вызывает менингоэнцефалиты, ускоряющие нейродегенерацию. Таким образом, альтернативны подходы для протеинного клиранса и желательного нервного восстановления. Для этого добились трансформировать аутореактивные адаптивные иммунные ответы в регулирующие нейропротекторные клетки при БП. В этом контексте, индукция иммунных ответов против модифицированных мозговых протеинов служит для разбивания иммунологической толерантности, наряду с вызовом иммунности для облегчения нейронального восстановления. Каким образом впрягать иммунный ответ в оправу БП требует исчерпывающего понимания роли иммунности в человеческой болезни и путей модификации таких иммунных ответов для вызова терапевтического выигрыша [Al Hutter-Saunders J. et al., 2011].

Лебел и соавт. [Lebel M. et al., 2007] недавно выявили нейрональную токсичность завышенного синаптического уровня ДА рецепторов, обуславливающего длительную нейрональную дисфункцию и дегенеративные процессы. Могут быть вовлечены находки для длительной генной терапии НБ вообще [Huang R. et al., 2010]. Множество моторных признаков, как было отмечено, является результатом первичного уменьшения ДА нейронов в SNc [Bonucelli U., Dotto P., 2006]. L-Dopa - наиболее мощное симптоматическое средство, но существенно ограниченное. В последние годы возникла возможность проникновения в патогенетические механизмы нейродегенерации при БП.

Дефицит митохондриальной функции, повышение ОС, апоптоз, эксайтотоксичность и воспаление – часть процессов развивающихся при нейродегенерации. Современные средства включают молекулы, комбинирующие следующие свойства: 1. торможение MAO; 2. усиление митохондрий; 3. антиапоптотическая активность; 4. противовоспалительная активность; 5. торможение агрегации протеина и 6. нейротрофическая активность. Комбинация прогрессирования БП и L-Дора терапии способствует развитию моторных осложнений, в особенности, «wearing off»- смягчению, «on off» - выключению, дискинезии, дистонии. Нефизиологическое стимулирование стриатных дофаминовых рецепторов, вырабатываемое ДА средствами, может триггировать дисрегуляцию большинства нейротрансмиттерных систем в пределах БГ. Это включает альтерацию глутаматергических, серотонинергических, адренергических и аденозин А2А рецепторов. БП, характеризуемая селективной среднимозговой нигростриатной ДА дегенерацией, последовательно ассоциируется с умеренной митохондриальной дисфункцией. Нисходящая дегенерация СМ также предполагается при БП, хотя механизмы незначительно исследованы. Испытывали два митохондриальных токсина 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP⁺) и ротенон в МН СМ. Гибель клеток оценивали морфологическими и биохимическими средствами для различения нижней апоптоз-вызывающей концентрации и LC₅₀, которую затем сравнивали в последующих цитопротекторных экспериментах. Митохондриальные токсины доз-зависимо вызывали повышение уровня свободного внутриклеточного Ca²⁺, который был подходящим для повышенной экспрессии и активности Ca²⁺-активированного нейтрального протеаз калпаина и нисходящей каспазы-3. Таким образом, митохондриальное повреждение триггировало апоптотические механизмы в МН СМ. Торможение калпаина калпептином значительно ослабляло повреждающие эффекты MPP⁺ и ротенона на МН, особенно при низких апоптоз-вызывающих концентрациях токсинов и, в частности, при LC₅₀, как продемонстрировано отсутствием формирования DNA шкалы и снижения в TUNEL-

позитивных клетках. Цитопротекцию калпептином наблюдали с выдающимся снижением в Вах: Bcl-2 соотношении и активностей калпаина и каспазы-3, которые утверждали роль митохондриальной дисфункции и вовлечение встроенных путей в опосредовании апоптоза. Эти находки предполагали, что паркинсоновые токсины MPP⁺ и ротенон при низких дозах вызывали каскад клеточных повреждающих эффектов в МН СМ, таким образом выдвигая на передний план возможность индукции апоптотических механизмов в этих клетках, когда подвергались митохондриальному стрессу. Цитопротекция исполняемая калпептином утверждает вовлечение калпаина в апоптоз и предполагает торможение калпаина в потенциальной нейропротекторной стратегии [Supriti Samantaray et al., 2011].

Пиккони и соавт. [Picconi B. et al., 2005] представили сведения о патологических пластических изменениях в стриатных синапсах при БП. Авторами показано, что повторное раздражение кортикоспинального пути приводит к длительному повышению или – уменьшению синаптической силы, соответственно относимых к ДП и ДД (длительной потенциации и депрессии, соответственно), нуждающихся в сложной последовательности биохимических событий. Ранее было установлено, что ДП может реверсировать к контрольным уровням посредством низкочастотного раздражения – феномена, названного «синаптической депотенциацией» и необходимого для стирания избыточной (резервной) информации. На крысиной модели 6-OHDA БП показана ухудшенная стриатная синаптическая пластичность, хотя хроническая обработка L-Dopa способна ее восстановить. Представляет интерес тот факт, что постоянное количество животных, обработанных последним, развивали произвольные движения, напоминающие человеческую дискинезию. Поразительно, что электрофизиологические регистрации у таких крыс демонстрируют избирательное нарушение «синаптической депотенциации» [Picconi B. et al., 2005]. Обсуждается далее потенциальное место накопленных литературных данных в контроле моторной функции как в патогенезе БП,

так и в моторных осложнениях, вызванных L-Dopa. В заключение, ДП (но не ДД) имеет место в результате коактивации D1 и D2 ДА рецепторов, как AMPA, так и mГлутаматного рецепторов [Calabresi P. et al., 1994; Gubellini P. et al., 2001; 2003]. Причем, из-за нарушения синаптического баланса ДА и ACh рецепторов возникают когнитивные нарушения, предложенные в качестве “конвергентной модели” когнитивной дисфункции [Calabresi P. et al., 2006].

Недавние нейропатологические изучения навели на мысль о том, что БП не начинается в SNc, а лишь вовлекает ее в ходе заболевания. Дополнительные процессы триггировали таковые более специфические для ДА нейронов (включая такие источники ОС, как повышенный оборот ДА, заниженные уровни редуцированного глутатиона, повышенный уровень железа, наличие НМ, а также альтерированный гомеостаз кальция и эксайтотоксичность). Ускорение клеточной гибели в SNc причиняло нигростриатную дегенерацию. Нейропротекторная терапия, предназначенная исключительно для замедления прогрессии гибели ДА нейрона, не изменяет прогрессию неДА симптомов, которые имеют вклад в наибольшую неспособность в последней стадии заболевания. Эффективная терапия потребует коктейль комбинированного лечения, предназначенного для основных механизмов нейродегенерации и дополнительных биологических процессов специфических для ДА SNc [Lang A., 2007]. Хотя большинство агентов очень эффективны в облегчении симптомов, их длительная утилизация может привести к развитию осложнений. Недавние достижения навели на мысль о роли ДА рецепторов в токсических эффектах нейронов, в особенности, рецепторов D1, существенных в нейрональной токсичности, вызванной повышенными синаптическими уровнями ДА рецепторов, в качестве регуляторов длительной нейрональной дисфункции и нейродегенеративных процессов [Lebel M. et al., 2007].

В заключение, нет эффективной нейропротекции БП, что создает необходимость в новых знаниях по ее патогенезу и генетическим механизмам и что позволит создать новые терапевтические средства.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили в 3-х сериях полухронических экспериментов на зрелых крысах самках Альбино (250 ± 30 г): подверженных двусторонней OVX и выдержанных до острого эксперимента 4 нед ($n=7$), подверженных таковой спустя 1 нед после билатерального введения ротенона ($12\ \mu\text{г}$ в $0.5\ \mu\text{л}$ Димексида со скоростью $0.1\ \mu\text{л/мин}$) в “medial forebrain bundle” по координатам стереотаксического атласа [Paxinos G., Watson C., 2005] ($AP+0.2$; $L\pm 1.8$; $DV+8\ \text{мм}$) ($n=4$) и с протекцией С (со следующего дня после OVX (7 инъекций через день), выдержанных до острого эксперимента 5 нед ($n=6$), в сравнении с интактными [Sarkissian J. et al., 2007]. Отводили активность МН поясничного отдела СМ на ВЧС Р и G коллатеральных ответвлений седалищного нерва и SNc электродами, введенными согласно стереотаксическим координатам того же атласа ($AP-5.0$; $L\pm 2.0$; $DV+7.5-8.0\ \text{мм}$), а также нейронов SNc на ВЧС CPu ($AP+1.7$, $L\pm 2.0$; $DV+4.0\ \text{мм}$). Эксперименты проводили придерживаясь «правил ухода за лабораторными животными» (публикации НИИ за № 85-23, исправленные в 1985 году). OVX или удаление яичников производилось в ходе лапаротомии у животных наркотизированных пентобарбиталом натрия ($40\ \text{мг/кг}$, в/б) (Рис. 3). Осуществлялась она следующим образом. Разрезалась кожа и мышцы, разводили их в стороны, захватывали яичник щипцами и отрезали ножницами связки, удерживающие орган в его положении. Затем перерезали брыжейку яичника, в которой проходят кровеносные сосуды и нервы органа. После перерезки каждой связки и брыжейки производили прижигание кровеносных сосудов, чтобы купировать кровотечение. Когда яичник освобождался от связи с другими органами, его вынимали наружу. После завершения операции полость малого таза обрабатывалась бактерицидными растворами и рана зашивалась. На животных наркотизированных пентобарбиталом натрия проводили также следующие оперативные мероприятия:

кранеотомию (удаление костей черепа от брегмы до лямбды с отсепаровкой твердой мозговой оболочки), ламинэктомию пояснично–крестцового отдела СМ и выделение Р и G.

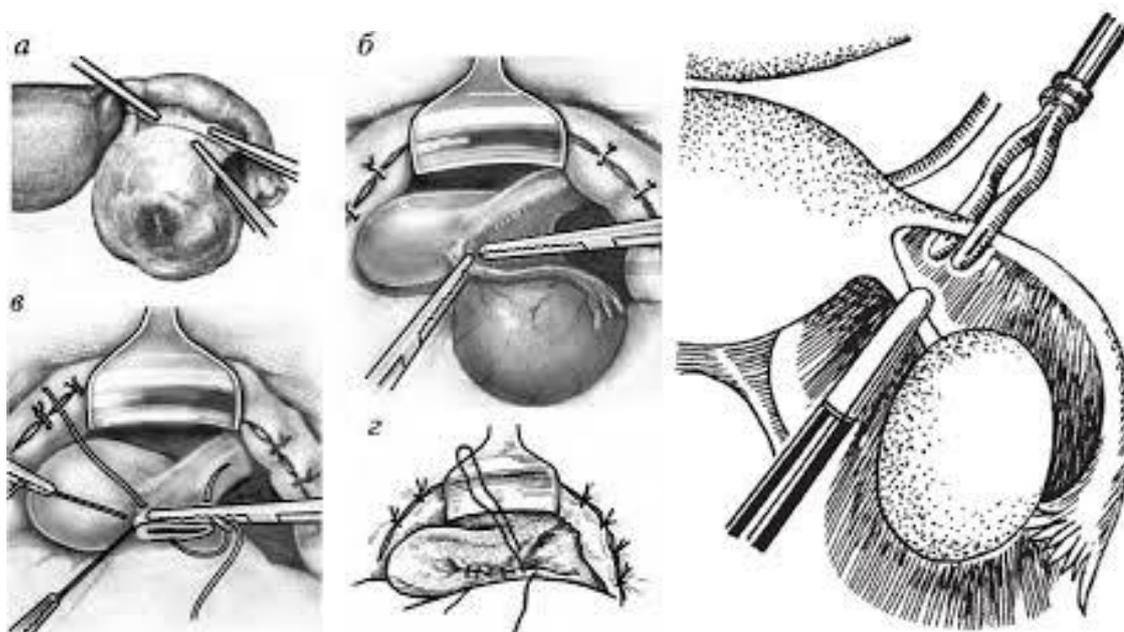


Рис. 3. Операция удаления яичников

Далее животным вводили 1% дитиллин (25 мг/кг в/б) и переводили на искусственное дыхание. Электрическая спайковая активность МН СМ и нейронов SNc отводилась стеклянными микроэлектродами с кончиком 1-2 μM , заполненными 2М раствором NaCl, введенными в передние рога серого вещества L4-L5 сегментов (VIII-IX пластины по Рекседу) и SNc. ВЧС (0.05мс, 0.10-0.16 мА, частота 100 Гц, 1 сек) Р и G производили биполярными серебрянными электродами, а ВЧС СРи с ипсилатеральной стороны - биполярными вольфрамовыми электродами (0.5 мс, 100 Гц, 1 сек). Схема эксперимента показана на Рис. 4.

Проводили программный математический анализ одиночной спайковой активности МН СМ и нейронов SNc (n=506 клеток): в условиях билатеральной OVX спустя 4 нед (n=95+60 клеток, соответственно), в сочетании с БП (61 и 33) и с протекцией С (n=145+112). Спайковая активность отводилась в виде тетанической депрессии и потенциации (ТД и ТП) и

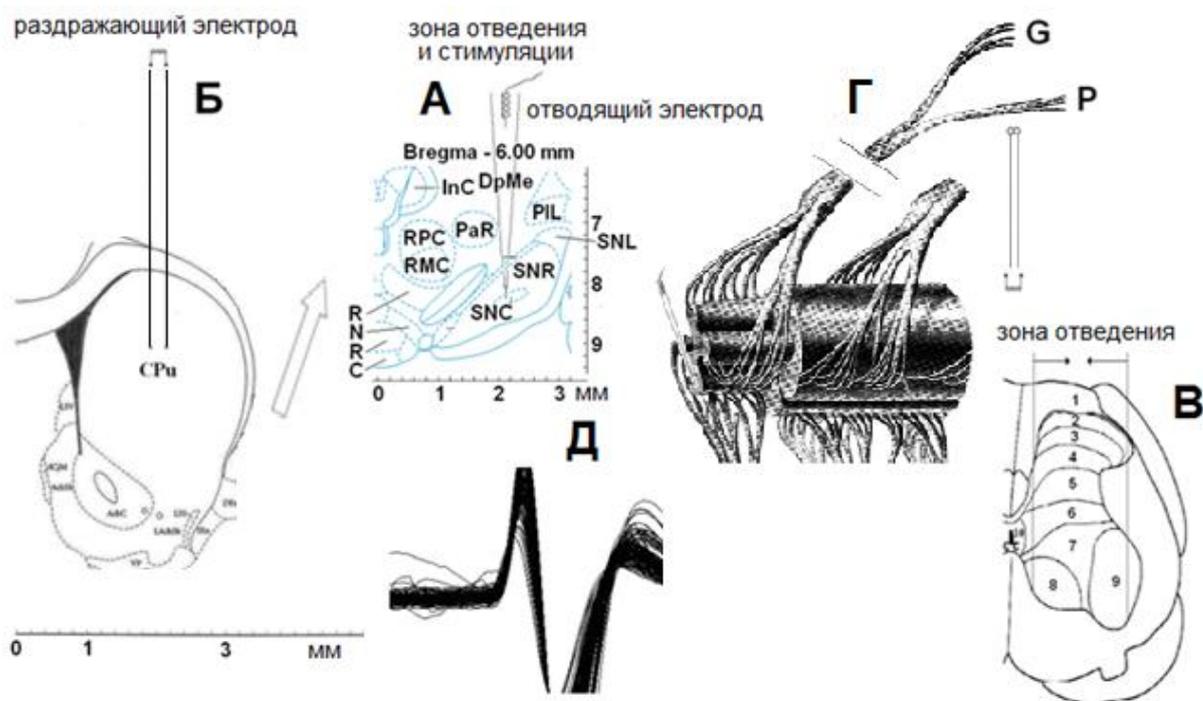


Рис. 4. Схема экспериментов по раздражению SNc (А), CPu (Б), P и G (Г) и пунктов отведения нейронной активности в SNc и CM (А, В), представленных в стереотаксических координатах. Справа снизу – зона отведения в CM. Прямыми линиями - изображение характерного потенциала действия МН CM и SNc (Д). Обозначения: стрелками ограничены пределы 9 пластин по Рекседу.

посттетанической депрессии и потенциации (ПТД и ПТП) в одно- (ТД ПТД и ТП ПТП) и разнонаправленной (ТД ПТП и ТП ПТД) последовательности, на основе программного математического анализа, разработанного Каменецким В.С. Программа осуществляет селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации и выводит «растер» пре- и постстимульного спайкинга активности нейронов в реальном времени и строит на их основе гистограммы спайков, а также диаграммы усредненной частоты спайков с многоуровневой статистической обработкой для пре-и постстимульного времени, в том числе времени ВЧС. Для избранных групп спайкинга активности нейронов или отдельного нейрона производили построение суммированных и усредненных перистимульных (PETN Average) и гистограмм частоты (Frequency Average). Детальный анализ испытания в одном нейроне проводился аналогичным образом, а также с регистрацией его спайкинга активности (Spike timing). Анализ проводился с определением статистической достоверности различий в длительности перистимульных межспайковых

интервалов. С этой целью строили гистограммы межспайковых интервалов с определением параметров распределений (моды, средние значения, частоты и дисперсии). Для проверки однородности двух независимых выборок применяли t-критерий Стьюдента. Анализ данных производили по специально разработанному алгоритму. Надежность статистических оценок и достоверности различий в межспайковых интервалах в перистимульном соотношении повышали использованием однородности непараметрического критерия двух независимых выборок - Вилкоксона-Манна-Уитни (Wilcoxon-Mann-Whitney test) [Орлов А., 2004]. В связи с большим числом регистрируемых спайков (несколько сот вызванных спайков в течение 10-20 сек постстимульного времени), применяли z-тест, учитывающий его асимптотическую нормальность. Сравнение критических значений с табличными нормального распределения для уровней таковых порядка 0.05, 0.01 и 0.001 позволяет считать, что большинство спайкингов нейрональной активности обладает статистическим изменением как минимум с уровнем значимости в пределах 0.05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. СООТНОШЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЬНЫХ И ДЕПРЕССОРНЫХ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕЙРОНАХ СПИННОГО МОЗГА И ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ В НОРМЕ И В УСЛОВИЯХ ДВУСТОРОННЕЙ ОВАРИЭКТОМИИ

Спустя 4 нед после OVX сравнительный анализ импульсной активности одиночных МН СМ (95 клеток) и нейронов SNc (60 клеток), выявил формирование возбудительных и депрессорных ответов в МН СМ на ВЧС Р, G и SNc в виде тетанической потенциации и депрессии (ТП и ТД), с последующими посттетаническими проявлениями активности в виде ПТП и ПТД, комбинируемых в одно- (ТД ПТД и ТП ПТП) или разнонаправленные (ТД ПТП и ТП ПТД) последовательности.

Анализ на основе усредненного количества спайков с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц, спустя 4 нед после OVX, по сравнению с престимульным уровнем, выявил следующее. В МН СМ ТД на ВЧС Р в депрессорной комбинации достигала лишь 1.5-кратного занижения, что в 1.66 раза ниже такового в норме (2.5-кратно); ТД в комбинации с ПТП исчислялась в пределах 3-кратного занижения, опять ниже нормы (4.0-кратно) (Рис. 5 А, Группы А-Г); ТП в возбудительной комбинации проявлялась в пределах 9.0-кратного завышения престимульного уровня, что уже намного превышало норму (4.75-кратного); ТП в комбинации с ПТД достигала 4.66-кратного завышения, что также превышало норму (2.8) (Рис. 6 А, Группы А-Г). Иными словами, при активации флексорного нерва очевидно снижение тетанической депрессии и превышение тетанических возбудительных эффектов особенно выраженные в однонаправленных последовательностях. В МН СМ на стимуляцию G ТД в депрессорной комбинации проявлялась в виде 2.0-кратного занижения престимульной активности, что было ниже нормы (3.0), ТД в сочетании с ПТП характеризовалась 2.0-кратным снижением активности, что не достигало нормы (3.5) (Рис. 5 Б, Группы А-Г); ТП в возбудительной

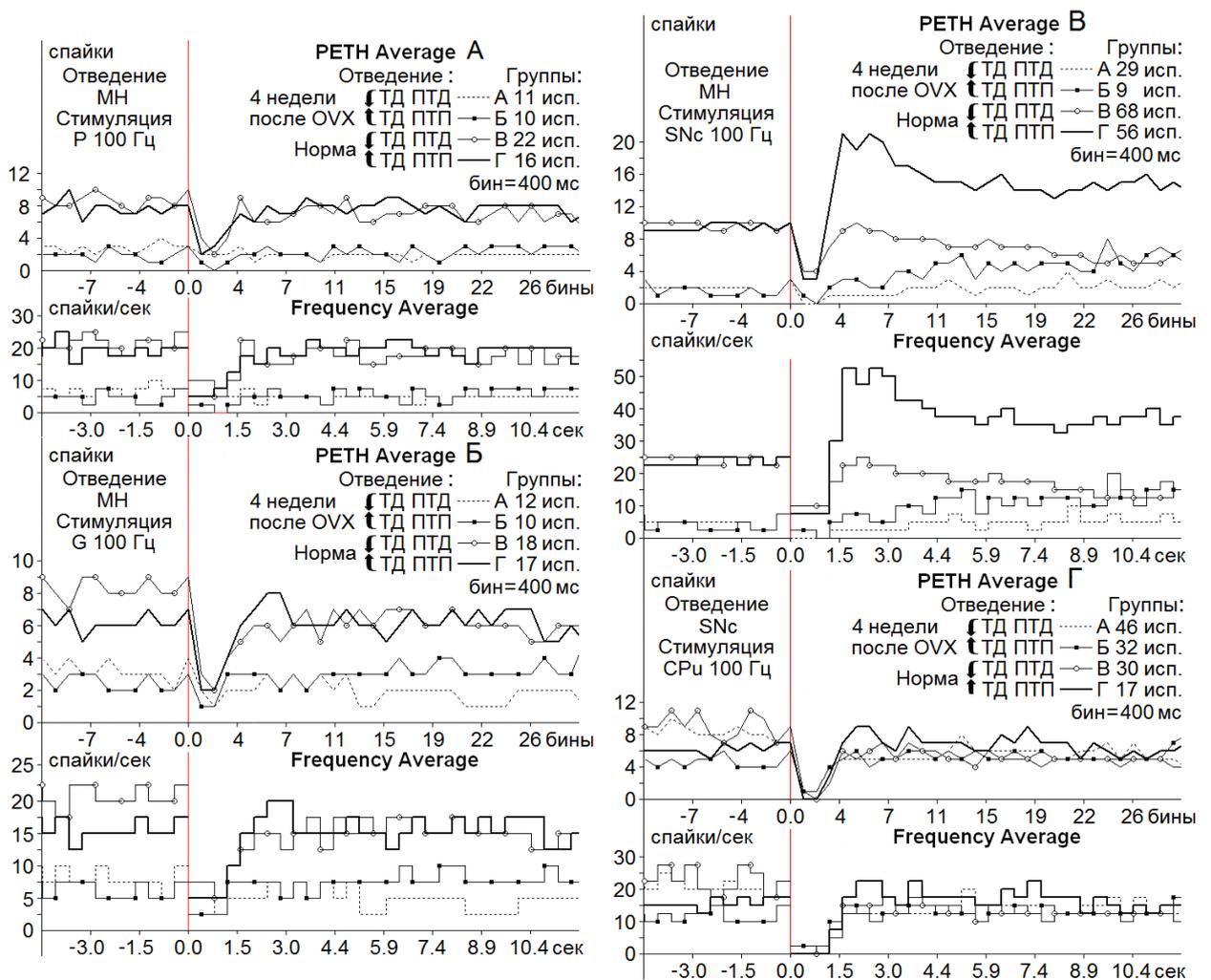


Рис. 5. Усредненные перистимульные (PETN Average) и гистограммы частоты (Frequency Average) депрессорных (Группы А и В), депрессорно-возбудительных (Группы Б и Г) постстимульных проявлений активности МН СМ при ВЧС (50 Гц, 1 сек) Р (А), G (Б), SN (В) в норме и спустя 4 нед. после OVX. Остальные обозначения в рисунке.

комбинации выявлялась в виде 2.66-кратного превышения, что приближалось к норме (2.83), но ТП в сочетании с ПТД достигала лишь 1.5-кратного превышения, в то время как в норме она исчислялась в пределах 4.25-кратного превышения (Рис. 6 Б, Группы А-Г). Таким образом, в МН СМ на ВЧС экстензорного нерва, наряду с относительно хуже выраженной постстимульной депрессорной активностью, однако таковые возбудительные приближались к норме в однонаправленной последовательности или намного не достигали ее – в разнонаправленной. В МН СМ на ВЧС SNc ТД, в депрессорной и депрессорно-возбудительной последовательностях, выявлялась в пределах 3.0- и 2.0-кратного занижения престимульной активности, что оказалось несколько выше и ниже нормы (2.5 и 3.33, соответственно) (Рис. 5 В, Группы А-Г); ТП в возбудительной

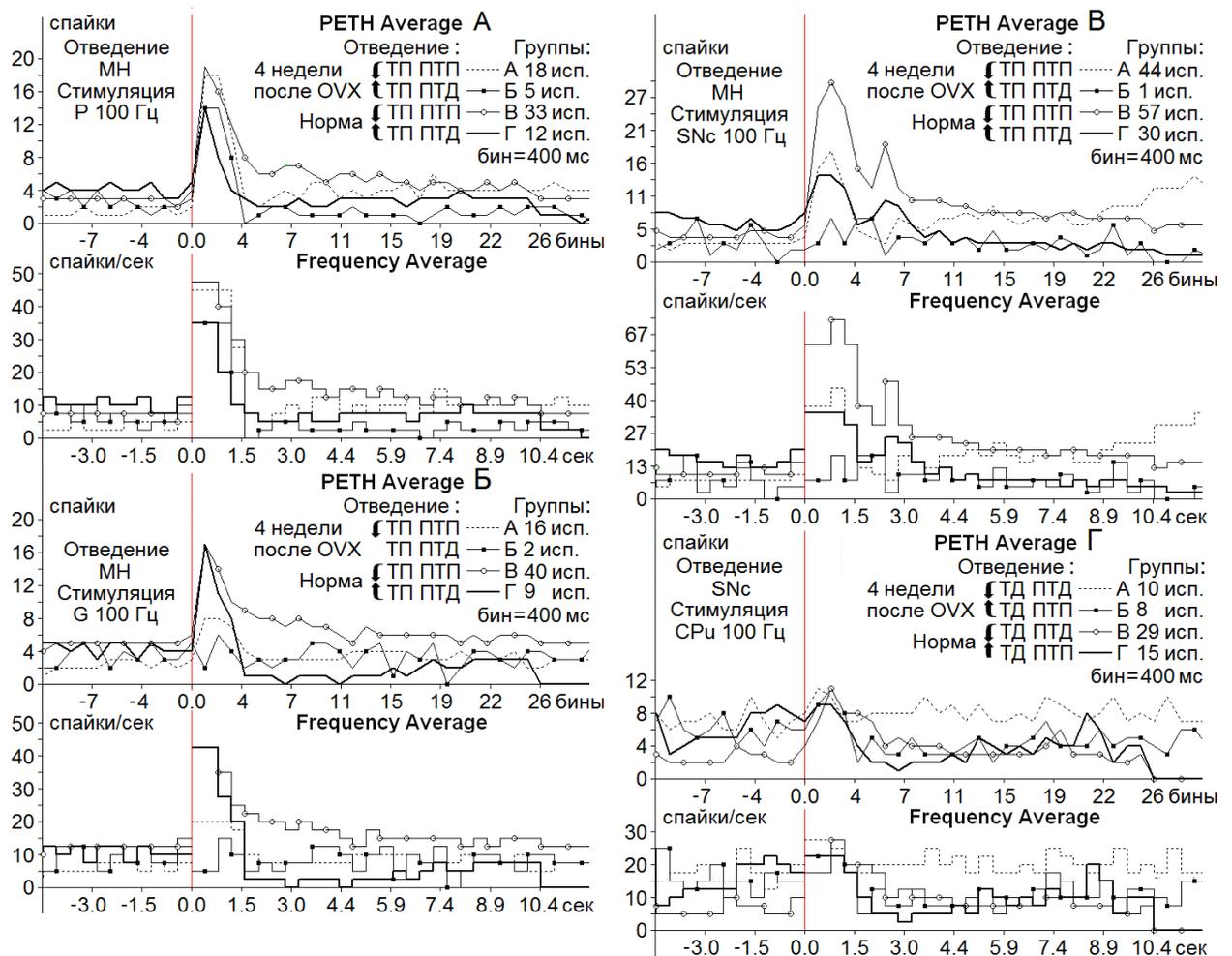


Рис. 6. Усредненные перистимульные (PETN Average) и гистограммы частоты (Frequency Average) возбудительных (Группы А и В), возбудительно-депрессорных (Группы Б и Г) постстимульных проявлений активности МН СМ при ВЧС (50 Гц, 1 сек), Р (А), G (Б), SN (В) в норме и спустя 4 нед. после OVX. Остальные обозначения в рисунке.

последовательности достигала 3.75-кратного завышения, ниже нормы (4.16), а ТП в сочетании с ПТД регистрировалась в пределах 1.5-кратного завышения, приближаясь к норме (1.75) (Рис. 6 В, Группы А-Г). Иными словами, в МН СМ на ВЧС SNc не было обнаружено особой разницы в постстимульных проявлениях активности. Наконец, в нейронах SNc на ВЧС CPu ТД в ТД ПТД равнялось норме (8), ТД в ТД ПТП достигала 5-кратного занижения престимульной активности, ниже нормы (7) (Рис. 5 Г, Группы А-Г), ТП в ТП ПТП и ТП ПТД приближалось к норме порядка 1.37 и 1.5 против 1.75 и 1.3-кратного в норме (Рис. 6 Г, Группы А-Г). Т.е., и в данном случае также не было обнаружено резких изменений по сравнению с нормой, за исключением тетанической депрессии в разнонаправленной последовательности.

При оценке относительной степени выраженности депрессорных и возбуждательных эффектов в условиях OVX, по сравнению с нормой, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растера пре- и постстимульных тетанических депрессорных, в сочетании с посттетаническими одно- и разнонаправленными проявлениями спайковой активности единичных МН СМ на ВЧС Р, G и SNc в норме и на 4 нед после OVX, пришли к следующему заключению (Рис. 7 и 8). Спустя 4 нед после OVX на ВЧС Р в МН СМ выраженность ТД в ТД ПТД достигала 2.14-кратного занижения, ниже нормы (2.5) (Рис. 7 А); ТД в сочетании с ПТП – 2.78-кратного снижения, выше нормы (2.42) (Рис. 7 Б); ТП в ТП ПТП достигала 10.17-кратного превышения, намного выше нормы (6.1) (Рис. 7 Д), а ТП с ПТД – порядка 4.05-кратного превышения, равного норме (4) (Рис. 7 Е). На ВЧС G в МН СМ ТД в ТД ПТД достигала лишь 1.62-кратного занижения, ниже нормы (2.27) (Рис. 7 В); ТД с ПТП – 2.34-кратного занижения, несколько выше нормы (2.22) (Рис. 7 Г), но ТП в ТП ПТП оказалась несколько выше нормы (3.93 против 3.2) (Рис. 7 Ж), а ТП в ТП ПТД исчислялась в пределах намного ниже нормы (1.2 против 5.3) (Рис. 7 З). Что же касается выраженности тех же показателей в МН СМ при ВЧС SNc, то ТД в сочетании с ПТД, достигала 4.7-кратного занижения, вдвое выше нормы (2.4) (Рис. 8 А), ТД в сочетании с ПТП - порядка 2.46-кратного занижения, в пределах нормы (6.36) (Рис. 8 Б), ТП в ТП ПТП – 5.5-кратного превышения, ниже нормы (6.36) (Рис. 8 В), а ТП в ТП ПТД – 1.7-кратного превышения, ниже нормы (2.44) (Рис. 8 Г). Наконец, в нейронах SNc на ВЧС СРи ТД в депрессорной последовательности достигала 5.1-кратного занижения престимульной активности, меньше нормы (7.77) (Рис. 8 Д), ТД в ТД ПТП- 4.73-кратного занижения, значительно ниже нормы (15.07) (Рис. 8 Е), ТП в ТП ПТП – исчислялась порядка лишь 1.5-кратного превышения, также намного ниже нормы (6.4) (Рис. 8 Ж), а ТП в ТП ПТД -1.79-кратного превышения, опять ниже нормы (3.15) (Рис. 8 З). Таким образом, в целом, по степени выраженности, депрессорные реакции в МН СМ на ВЧС экстензорного нерва выявлялись несколько меньше нормы или выше в соответствующих последовательностях, на ВЧС флексорного нерва – меньше или равно

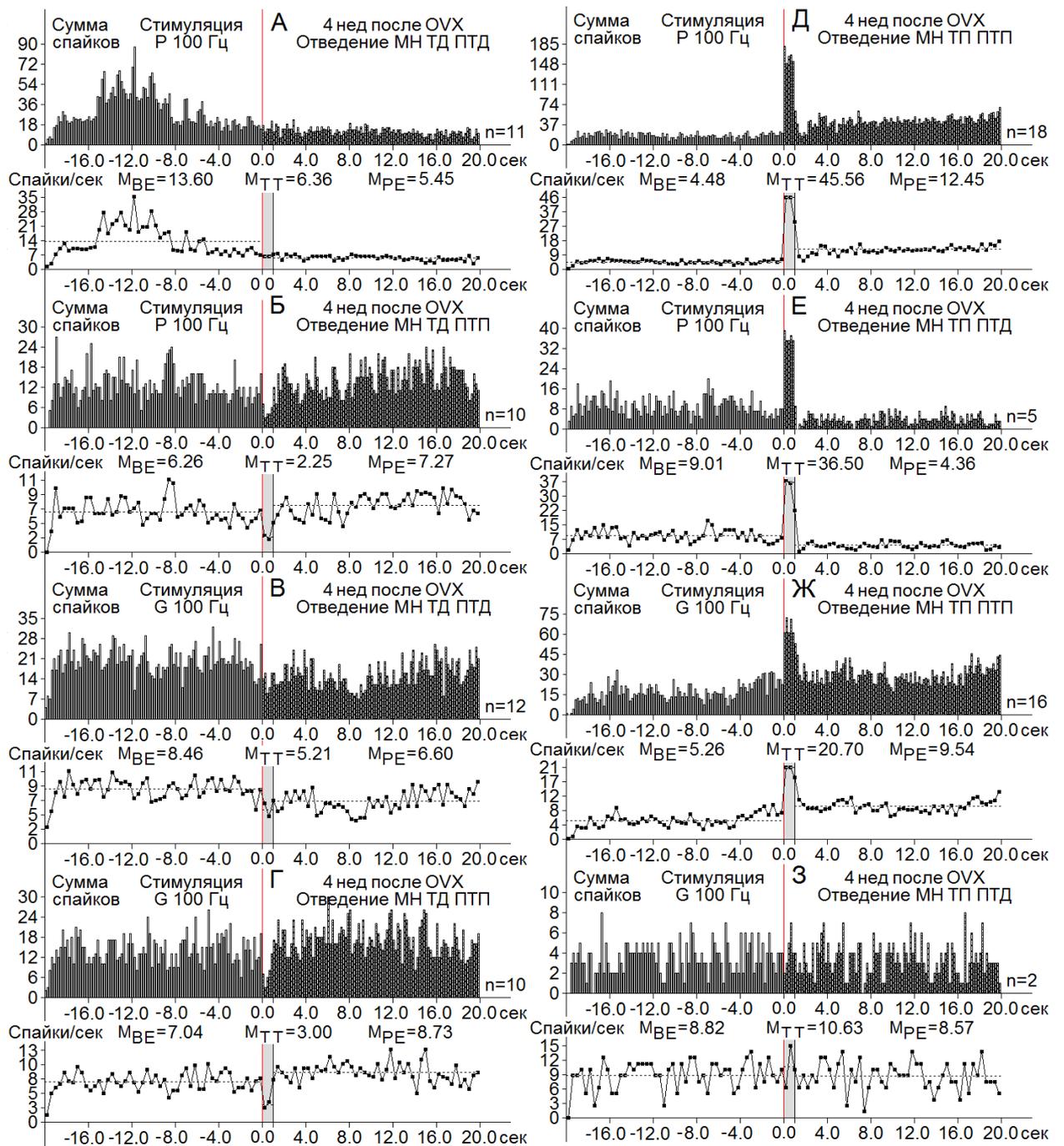


Рис. 7. А-З – диаграммы суммы и усредненной частоты спайков, построенные на основе «растера» пре- и постстимульных депрессорных (А, В), депрессорно-возбудительных (Б, Г), возбудительных (Д, Ж) и возбудительно-депрессорных (Е) проявлений спайковой активности единичных мотонейронов спинного мозга на ВЧС Р (А, Б, Д, Е) и G (В, Г, Ж, З) 4 нед спустя после OVX. Справа от диаграмм – количество испытаний (n). Здесь и на следующих аналогичных рисунках указаны средние цифровые значения (М) в реальном времени 20 сек до и после стимуляции для временного отрезка до (BE - before event), на время (TT - time tetanization) и после (PE - post event) тетанической стимуляции. Остальные обозначения в рисунке.

норме, а на ВЧС SNc – или намного превышали норму или приравнялись к ней.

Возбудительные же реакции в МН СМ на ВЧС нервов, были завышенными лишь в чисто

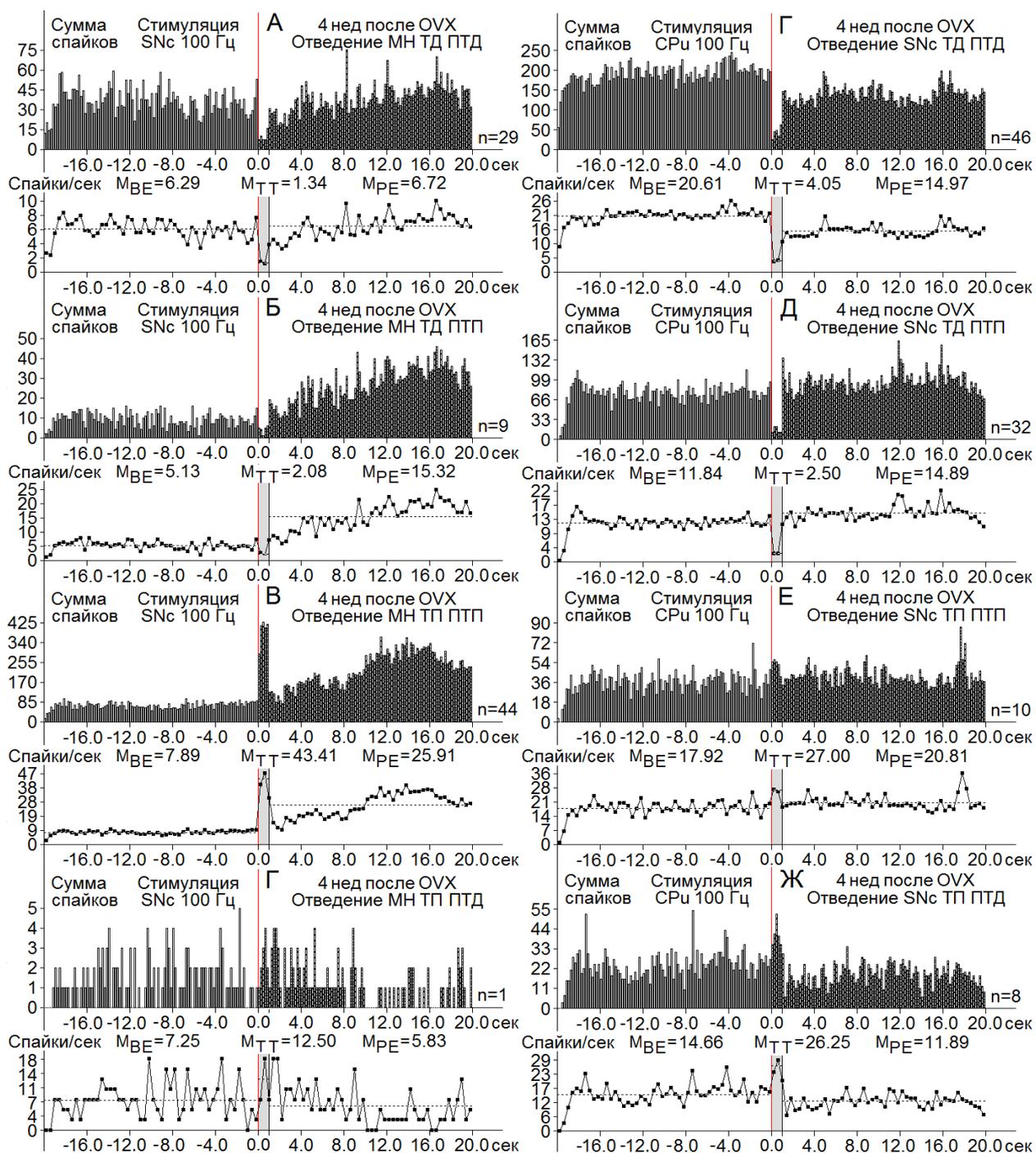


Рис. 8. А-З – диаграммы усредненной частоты спайков, построенные на основе «растера» пре- и постстимульных депрессорных (А, Г), депрессорно-возбудительных (Б, Д), возбудительных (В, Е), возбудительно-депрессорных (Г, Ж) проявлений спайковой активности единичных мотонейронов спинного мозга на ВЧС SNc (А-Г) и нейронов SNc на ВЧС CRu (Д-З) 4 нед спустя после OVX.

возбудительной последовательности эффектов, в разнонаправленной - равно или намного ниже нормы для Р и Г, соответственно, а на ВЧС SNc - как правило ниже нормы.

Что же касается нейронов SNc, то как в депрессорных, так и возбудительных

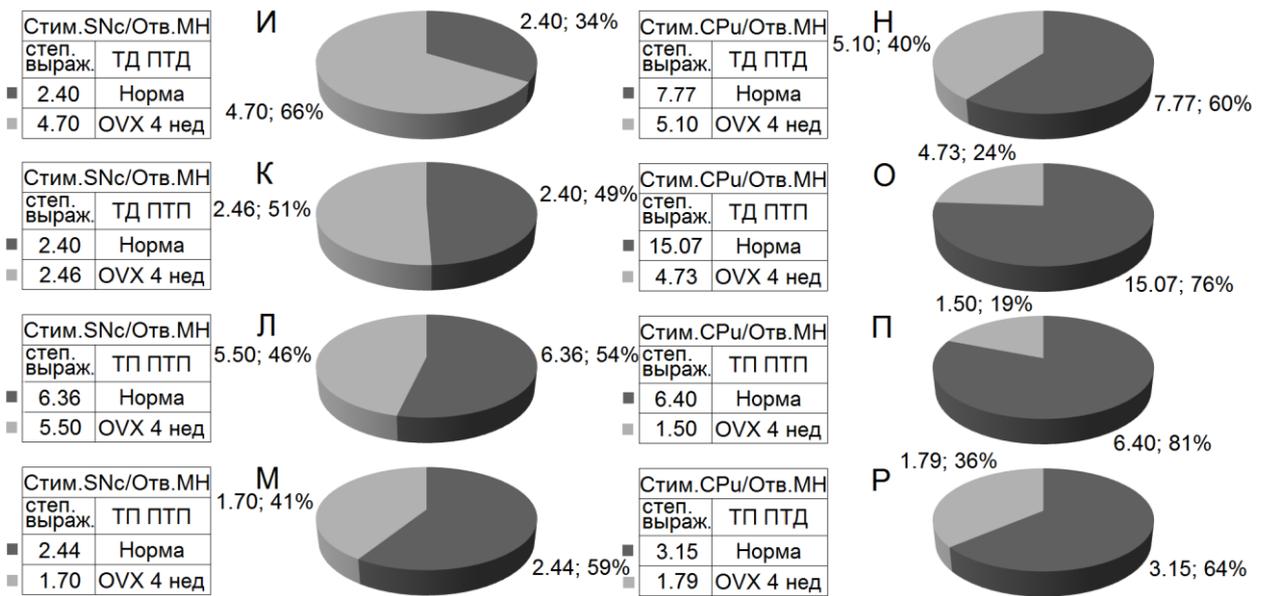


Рис. 9б. Процентное соотношение степени частотной выраженности тетанических депрессорных с депрессорными посттетаническими эффектами (И, Н), депрессорно-возбудительных (К, О), тетанических возбудительных (одно- и разнонаправленных) (Л, П, М и Р, соответственно) постстимульных проявлений активности в одиночных МН СМ на ВЧС SNc (И-Р) спустя 4 нед после OVX.

3.2. ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В СПИННОМ МОЗГЕ И ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ НА РОТЕНОНОВОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАНИЯ С ДВУСТОРОННЕЙ ОВАРИЭКТОМИЕЙ

Сравнительный анализ импульсной активности одиночных МН СМ и нейронов SNc спустя 5 нед на модели БП в условиях OVX (61 и 33 клетки, соответственно), выявил формирование возбуждательных и депрессорных ответов в МН СМ на ВЧС Р, G, SNc и SNc при ВЧС СРи, исчисляемых на основе усредненного количества спайков (PETH) с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average).

По сравнению с престоимым уровнем, спустя 1 нед после введения ротенона и дополнительно 4 нед после OVX, ТД МН СМ на ВЧС Р в депрессорной комбинации достигала 1.5-кратного занижения, что в 1.66 раз ниже такового в норме, ТД в комбинации с ПТП исчислялась в пределах 2.0-кратного занижения, что оказалось 2 раза ниже нормы, ТП в постстимульной возбуждательной комбинации проявлялась в пределах 6.0-кратного завышения престоимого уровня, что в 1.26 раз превышало норму, ТП в комбинации с ПТД достигала 4.66-кратного завышения, что в 1.66 раз превышало норму (Рис. 10 А, Группы А-Г). Иными словами, налицо превышение возбуждательных постстимульных эффектов и относительное снижение депрессорных. В МН СМ на стимуляцию G ТД в депрессорной комбинации проявлялась в виде 2.0-кратного занижения престоимой активности, что было в 1.5 раза меньше, чем в норме (3.0), ТД в сочетании с ПТП характеризовалась 2.0-кратным снижением активности, что в 1.75 раза оказалось ниже нормы, ТП в возбуждательной последовательности выявлялась в виде 1.66-кратного превышения исходного уровня, что оказалось в 1.7 раза ниже нормы, наконец ТП в сочетании с ПТД достигала уже 2.5-кратного превышения престоимой активности (Рис. 10 Б, Группы А-Г), что было в 1.7 раз ниже нормы. Таким образом, за исключением несколько относительно более выраженной постстимульной депрессии в

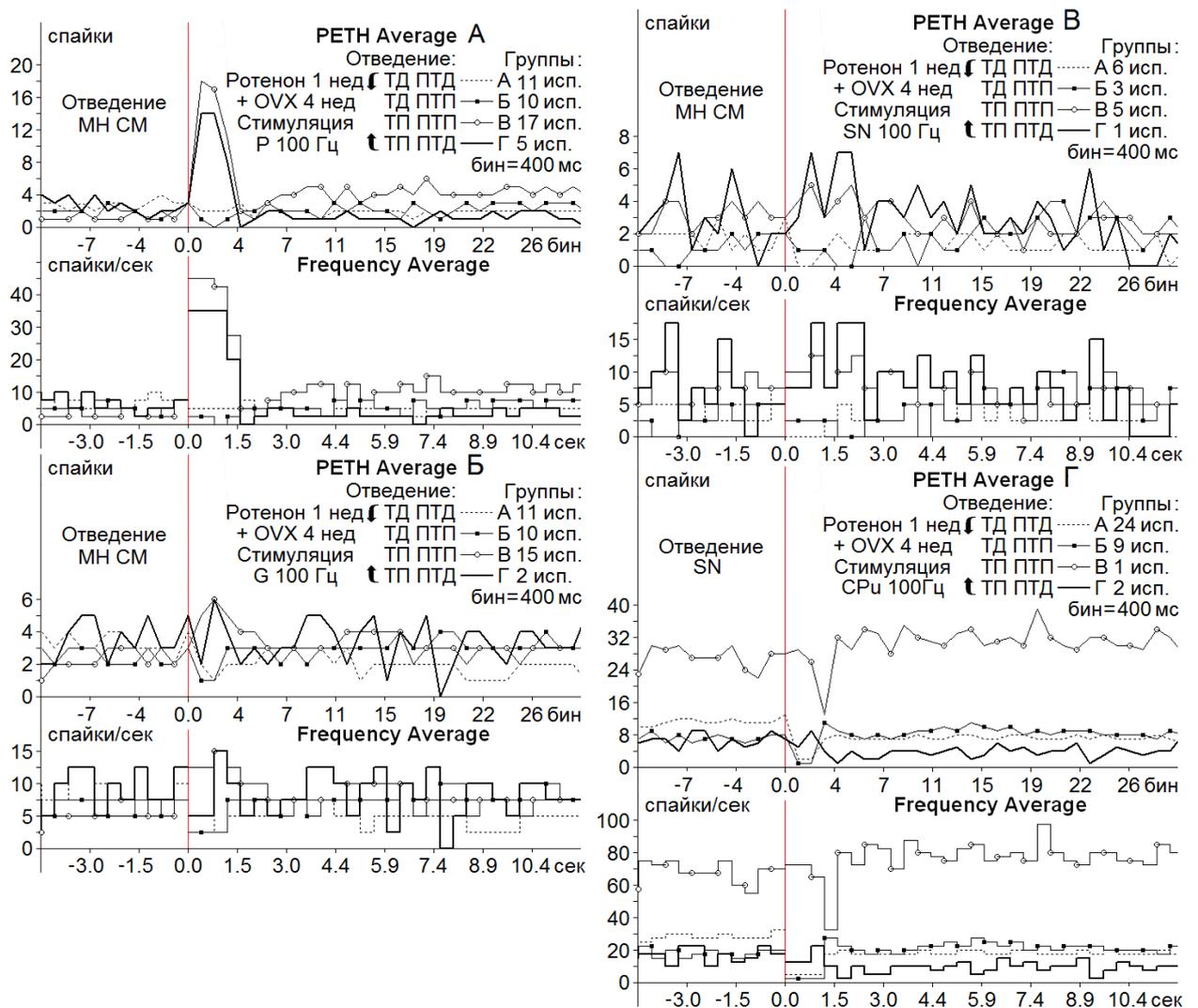


Рис. 10. Усредненные перистимульные (PETN Average) и гистограммы частоты (Frequency Average) депрессорных (Группа А), возбудительных (Группа В) и разнонаправленных (Группы Б и Г) постстимульных проявлений активности МН СМ при ВЧС (100 Гц, 1 сек), нервов Р (А), G (Б), SN (В) и нейронов SNc на ВЧС CPu (Г), в условиях OVX (спустя 4 нед) через 1 нед после предварительного введения Ротенона. Остальные обозначения в рисунке.

МН СМ на ВЧС G, постстимульные возбудительные проявления активности отставали от нормы, в то время как таковые на ВЧС Р превышали норму. В МН СМ на ВЧС SNc ТД в депрессорной постстимульной последовательности выявлялась в пределах 3.0-кратного занижения, что оказалось несколько выше нормы, ТД же в сочетании с ПТП достигала лишь 1.0-кратного занижения, что в 3.33 раза было ниже нормы, ТП в возбудительной последовательности достигала лишь 1.33-кратного завышения, что также оказалось почти 3 раза ниже нормы, а ТП в сочетании с ПТД выявлялась порядка 1.5-кратного завышения,

что приближалось к норме (Рис. 10 В Группы А-Г). Иными словами, в МН СМ на ВЧС SNc по сравнению с нормой, при наличии схожих уровней ТД и ТП в депрессорной и в возбuditельно-депрессорной последовательности, соответственно, таковые в депрессорно-возбuditельной и возбuditельной последовательностях оказались резко сниженными. Наконец, в нейронах SNc при ВЧС CPu ТД в ТД ПТД исчислялась в пределах 6.5-кратного занижения престаимпульной активности, что в 1.23 раза было ниже такового в норме, ТД в сочетании с ПТП достигала 7.0-кратного занижения, как и в норме, ТП в комбинации с ПТП определялась порядка 2.15-кратного завышения, что в 1.22 раза оказалось выше нормы, а ТП в сочетании с ПТД исчислялась в пределах 1.8-кратного завышения, что было уже 1.4 раза выше нормы (Рис. 10 Г, Группы А-Г). Таким образом, в нейронах SNc на ВЧС CPu, при относительном снижении депрессорных реакций в депрессорной последовательности, имело место некоторое завышение возбuditельных.

При оценке степени выраженности депрессорных и возбuditельных эффектов в условиях OVX на ротеноновой модели БП, по сравнению с нормой, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растров пре- и постстимульных депрессорных, возбuditельных и разнонаправленных проявлений спайковой активности единичных МН СМ на ВЧС P, G и SNc и нейронов SNc при ВЧС CPu на модели БП к 5 нед после введения ротенона и OVX (Рис. 11-12), с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС, пришли к следующему заключению. При ВЧС P в МН СМ на модели БП в сочетании с OVX выраженность ТД в депрессорной последовательности, в сравнении с престаимпульным уровнем, достигала 2.14-кратного занижения, что не достигало нормы (2.5) (Рис. 11 А), ТД в сочетании с ПТП – 2.78-кратного, выше нормы (2.42) (Рис. 11 Б), ТП в ТП ПТП превышала престаимпульный уровень 9.98 раз, выше нормы (6.1) (Рис. 11 В), а ТП в сочетании с ПТД – 4.0 раза, т.е. выравнилась с нормой (4.0) (Рис. 11 Г). На ВЧС G в МН СМ выраженность ТД в депрессорной последовательности, в сравнении с престаимпульным уровнем, исчислялась порядка 1.66-кратного занижения, ниже нормы (2.17) (Рис. 11 Д),

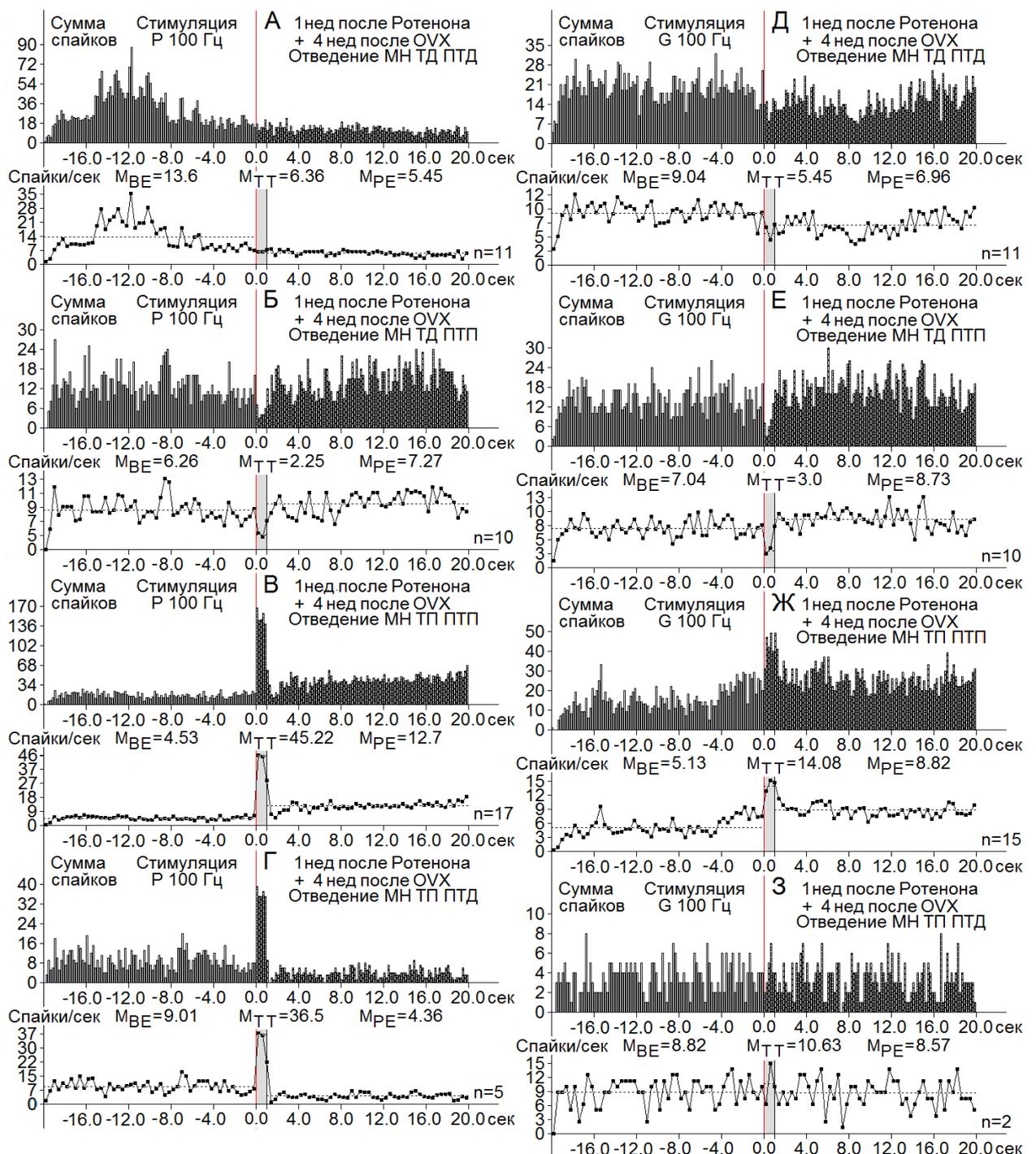


Рис. 11. А-З – гистограммы суммы и диаграммы усредненной частоты спайков, построенные на основе «растера» пре- и постстимульных депрессорных (А, Б и Д, Е) и возбудительных (В, Г и Ж, З) проявлений спайковой активности единичных мотонейронов спинного мозга при ВЧС Р (А-Г) и G (Д-З) спустя 4 нед после OVX, произведенной 1 нед спустя после введения ротенона.

ТД в сочетании с ПТП – в пределах 2.34, приближалась к уровню нормы (2.22) (Рис. 11 Е), но ТП в ТП ПТП достигала 2.74-кратного превышения, ниже нормы (3.2) (Рис. 11 Ж), а

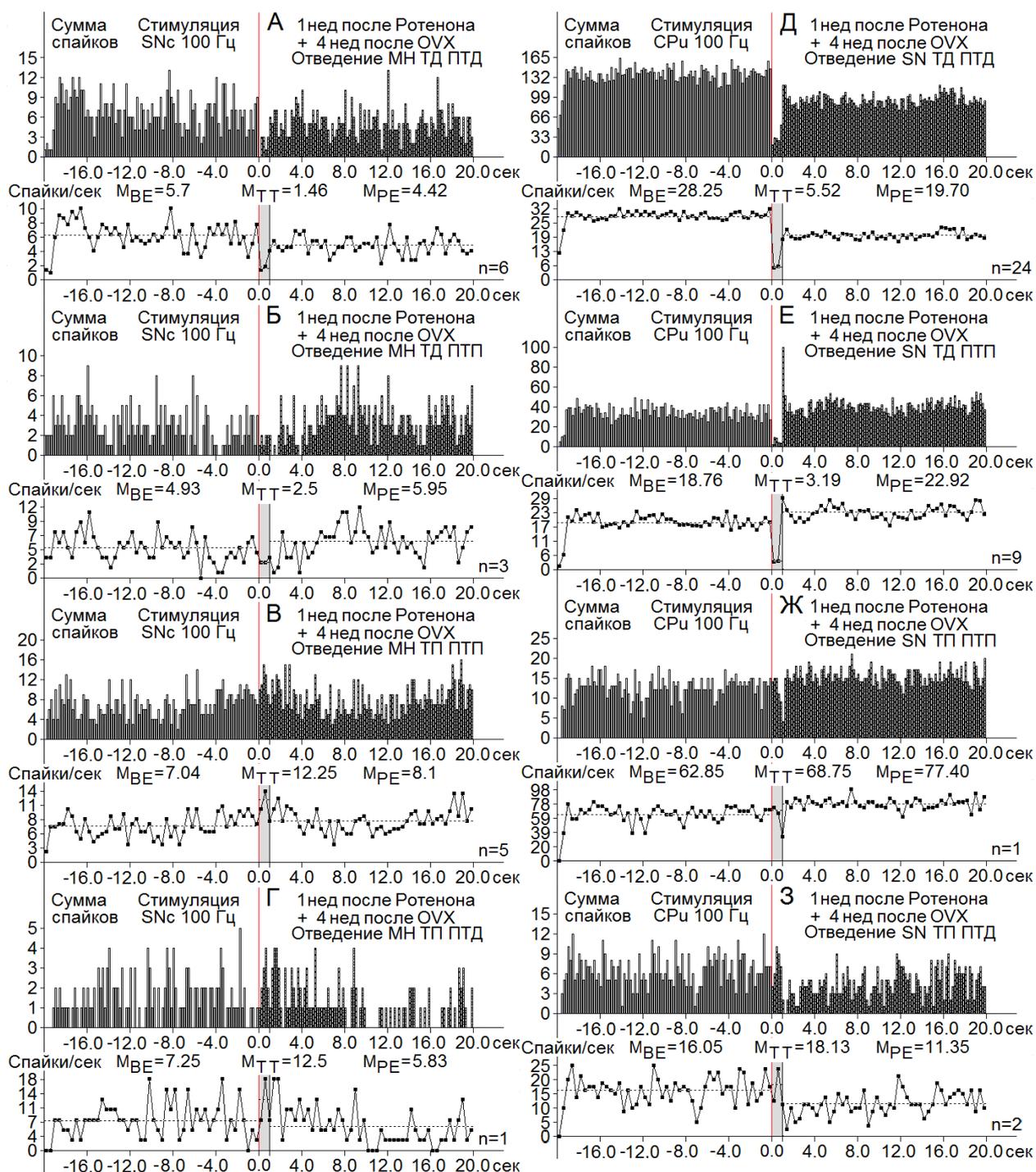


Рис. 12. А-З – гистограммы суммы и диаграммы усредненной частоты спайков, построенные на основе «растера» пре- и постстимульных депрессорных (А, Б и Д, Е) и возбудительных (В, Г и Ж, З) проявлений спайковой активности единичных мотонейронов спинного мозга при ВЧС SN (А-Г) и нейронов SN на ВЧС CPu (Д-З) спустя 4 нед после OVX, произведенной через 1 нед после введения ротенона.

ТП в сочетании с ПТП оказалась намного ниже нормы (1.2 против 5.3) (Рис. 11 З). В МН СМ на ВЧС SNc ТД в ТД ПТД достигала 3.9- кратного занижения престимульного уровня, выше нормы (2.4) (Рис. 12 А), но ТД в сочетании с ПТП – 1.97-кратного

занижения, уже ниже такового в норме (2.4) (Рис. 12 Б), ТП в ТП ПТП определялась порядка 1.72-кратного превышения, 3.65 раз ниже нормы (6.36) (Рис. 12 В), а ТП в сочетании с ПТД - 1.72-кратного превышения, 1.42 раза ниже нормы (2.44) (Рис. 12 Г). В нейронах SN на ВЧС СРи ТД в сочетании с ПТД оказалась в пределах 5.12- кратного занижения, 1.5 раза ниже нормы (7.77) (Рис. 12 Д), ТД в комбинации с ПТП – еще ниже нормы в 2.56 раз (5.88 против 15.07) (Рис. 12 Е), ТП в ТП ПТП - даже в 5.82 раза ниже нормы (1.1 против 6.4) (Рис. 12 Ж), а в сочетании с ПТД – 2.78 раза меньше нормы (1.13 против 3.15) (Рис. 12 З). Иными словами, по сравнению с нормой, депрессорные реакции по выраженности оказались в большинстве несколько завышенными, в отличие от возбудительных, преимущественно резко заниженных.

На последних рисунках то же представлено в виде дисковых диаграмм для степени выраженности депрессорных (Рис. 13) и возбудительных (Рис. 14) эффектов, в сравнении с нормой.

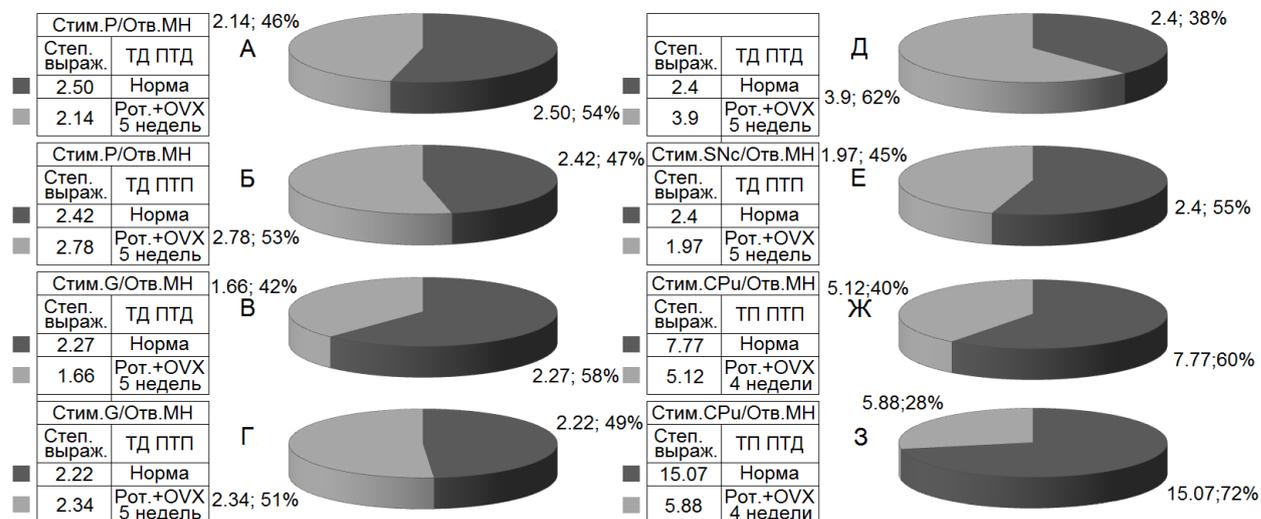


Рис. 13. Процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных эффектов в одиночных мотонейронах спинного мозга на ВЧС Р, G, SNc и нейронах SN на ВЧС СРи на ротеноновой модели БП в условиях OVX 5 нед спустя.

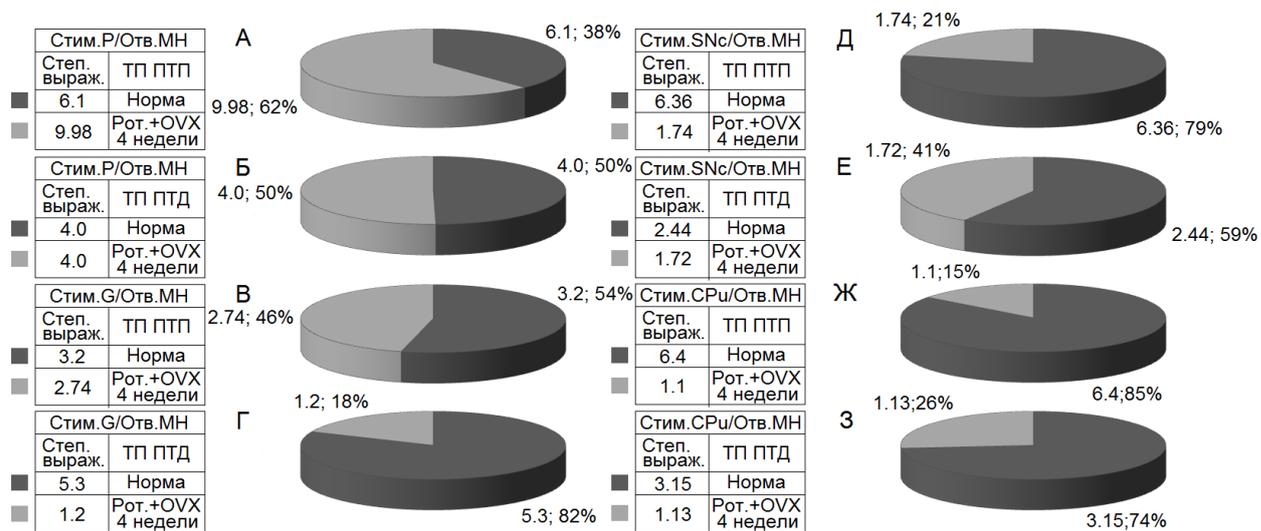


Рис. 14. Процентное соотношение количества и степени выраженности (по усредненной частоте) возбуждительных эффектов в одиночных мотонейронах спинного мозга на ВЧС P, G, SNC и нейронах SNC на ВЧС CPu на ротеноновой модели БП в условиях OVX 5 нед спутя.

3.3. СООТНОШЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЬНЫХ И ТОРМОЗНЫХ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НА РОТЕНОНОВОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В УСЛОВИЯХ OVX ПОД ПРОТЕКТОРНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ СИНЭСТРОЛА

Сравнительный анализ импульсной активности одиночных МН СМ и нейронов SNc на модели БП в условиях OVX - 94 (61 и 33 клетки, соответственно) и с протекцией С - 257 (145 и 112 клеток), спустя 5 нед, выявил формирование возбуждательных и депрессорных ответов на ВЧС Р, G, SNc и SNc при ВЧС СРи в виде ТП и ТД, с последующими постстимульными проявлениями активности, комбинируемых в одно- и разнонаправленной последовательности, исчисляемых на основе усредненного количества спайков (РЕТН) с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average).

В норме отмечалось превалирование возбуждающих тетанических эффектов, за исключением таковых в нейронах SNc на ВЧС СРи, в которых наряду с мощными депрессорными реакциями имели место достаточно выраженные возбуждательные (Рис. 15 и 16).

По сравнению с престимульным уровнем, спустя 1 нед после введения ротенона и дополнительно 4 нед после OVX (Рис. 15 и 16), в МН СМ при ВЧС нервов и SNc было обнаружено резкое снижение тетанических депрессорных реакций, за исключением превышения нормы при ВЧС SNc в депрессорной последовательности. Возбуждательные постстимульные эффекты в МН СМ на ВЧС G и SNc, в сравнении с нормой, оказались заниженными, за исключением приближения к норме при активации SNc в разнонаправленной последовательности, в то время как ВЧС Р сопровождались превышением активности МН СМ в обеих последовательностях. Наконец, в нейронах SNc на ВЧС СРи при относительном снижении депрессорных реакций, имело место некоторое завышение возбуждательных.

Спустя 5 нед на модели БП после OVX в условиях протекции С ТД МН СМ на ВЧС

Р в депрессорной комбинации достигала 3.4-кратного занижения престаимпульной активности, ТД в таковой разнонаправленной – 5.2-кратного (Рис. 15 А), ТП в ТП ПТП и ТП ПТД — всего 1.4- и 1.25-кратного превышения престаимпульного уровня активности, соответственно (Рис. 16 А). В МН СМ на ВЧС G ТД в ТД ПТД и ТД ПТП выдавала 5.33- и 7.0-кратное занижение (Рис. 15 Б), а ТП в ТП ПТП и ТП ПТД достигала лишь 1.63- и 1.37-кратного превышения активности (Рис. 16 Б). В МН СМ на ВЧС SNc ТД в ТД ПТД и ТД ПТП выявляла занижение порядка 10.0 и 18.12 -кратного (Рис. 15 В), а ТП в ТП ПТП и ТП ПТД – 1.7 и 1.22-кратное завышение, соответственно (Рис. 16 В). В нейронах SNc при ВЧС СРu ТД в ТД ПТД и ТД ПТП достигала 2.1- и 2.0-кратного занижения (Рис. 15 Г), ТП в ТП ПТП и ТП ПТД – 2.0 и 1.8-кратного превышения (Рис. 16 Г). Иными словами, в случае МН СМ, активированных Р, применение С приводило к резкому снижению возбудимости, по сравнению с подверженными OVX на модели БП (сравните 1.4 и 1.25 с 6.0 и 4.66, соответственно для ТП ПТП и ТП ПТД), что тем не менее, по сравнению с нормой (4.75 и 2.83) оказалось ниже. В случае активации G в МН СМ ситуация была противоположной, т.е. возбуждающие тетанические эффекты отставали от нормы (1.66 и 2.5 против 2.8 и 4.25), но и здесь использование С (1.63 и 1.37) не приводило к достижению нормы. В условиях активации SNc в МН СМ с С, в сравнении с нормой, отмечено снижение возбуждающих реакций, более выраженное в возбуждающей последовательности (1.7 против 4.16 и 1.22 против 1.76, соответственно), возбуждающие реакции без С не превышали или приближались к норме (1.33 и 1.5 против 4.16 и 1.76), а в условиях применения С – резко занижались и приближались к норме (1.14 и 1.5 против 4.16 и 1.76). Наконец, в нейронах SNc на ВЧС СРu без и с С, по сравнению с нормой, имелось завышение возбуждающих эффектов (2.15 и 1.8; 2.0 и 1.8 против 1.75 и 1.3). Что же касается депрессорных реакций, то использование С сводилось к следующему. В случае ВЧС Р в МН СМ значения ТД в ТД ПТД и ТД ПТП под воздействием С достаточно превышали норму, в сравнении с таковыми без С и в норме (сравните 3.4 и 5.2; 1.5 и 2.0; 2.5 и 4.0, соответственно). В случае активации G те же значения в МН СМ аналогично

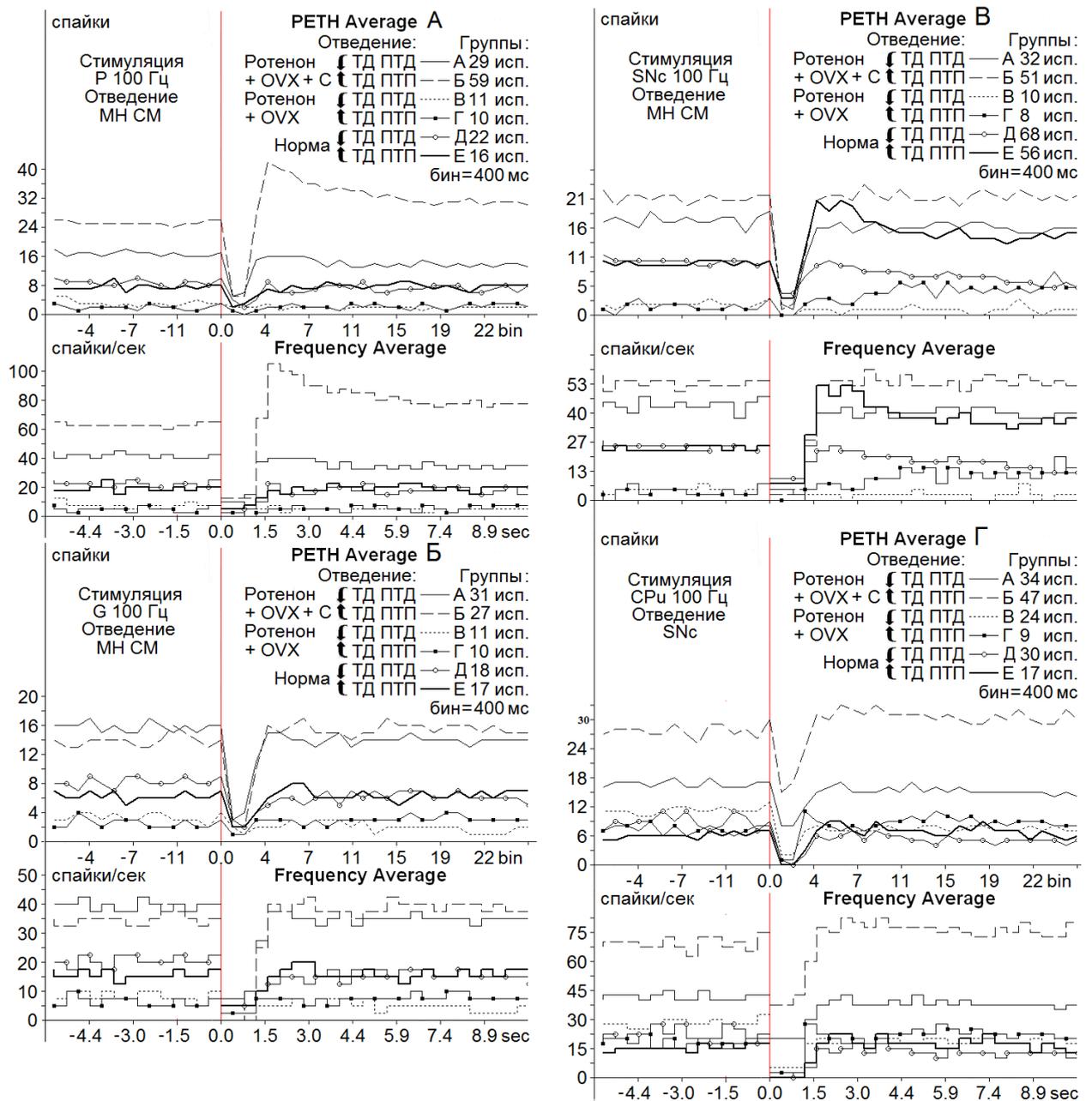


Рис. 15. Усредненные перистимульные (PETH Average) и гистограммы частоты (Frequency Average) депрессорных (Группы А, В, Д) и разнонаправленных (Группы Б, Г, Е) постстимульных проявлений активности МН СМ при ВЧС (100 Гц, 1 сек) Р (А), G (Б), SN (В) и нейронов SNc на ВЧС СРu (Г), в условиях OVX (спустя 4 нед) через 1 нед после предварительного введения Ротенона при системном введении С (Группы А, Б), в сравнении с таковыми без синэстрола (Группы В, Г) и нормой (Группы Д, Е). Остальные обозначения в рисунке.

исчислялись в пределах (5.33 и 7.0; 2.0 и 2.0; 3.0 и 3.5). При ВЧС SNc те же значения в МН СМ распределялись уже в пределах (10.0 и 18.2; 3.0 и 1.0; 2.5 и 3.33), т.е с использованием С депрессорные эффекты резко превысили норму, а без С несколько превышали ее в депрессорной последовательности. Наконец, в нейронах SNc при активации СРu

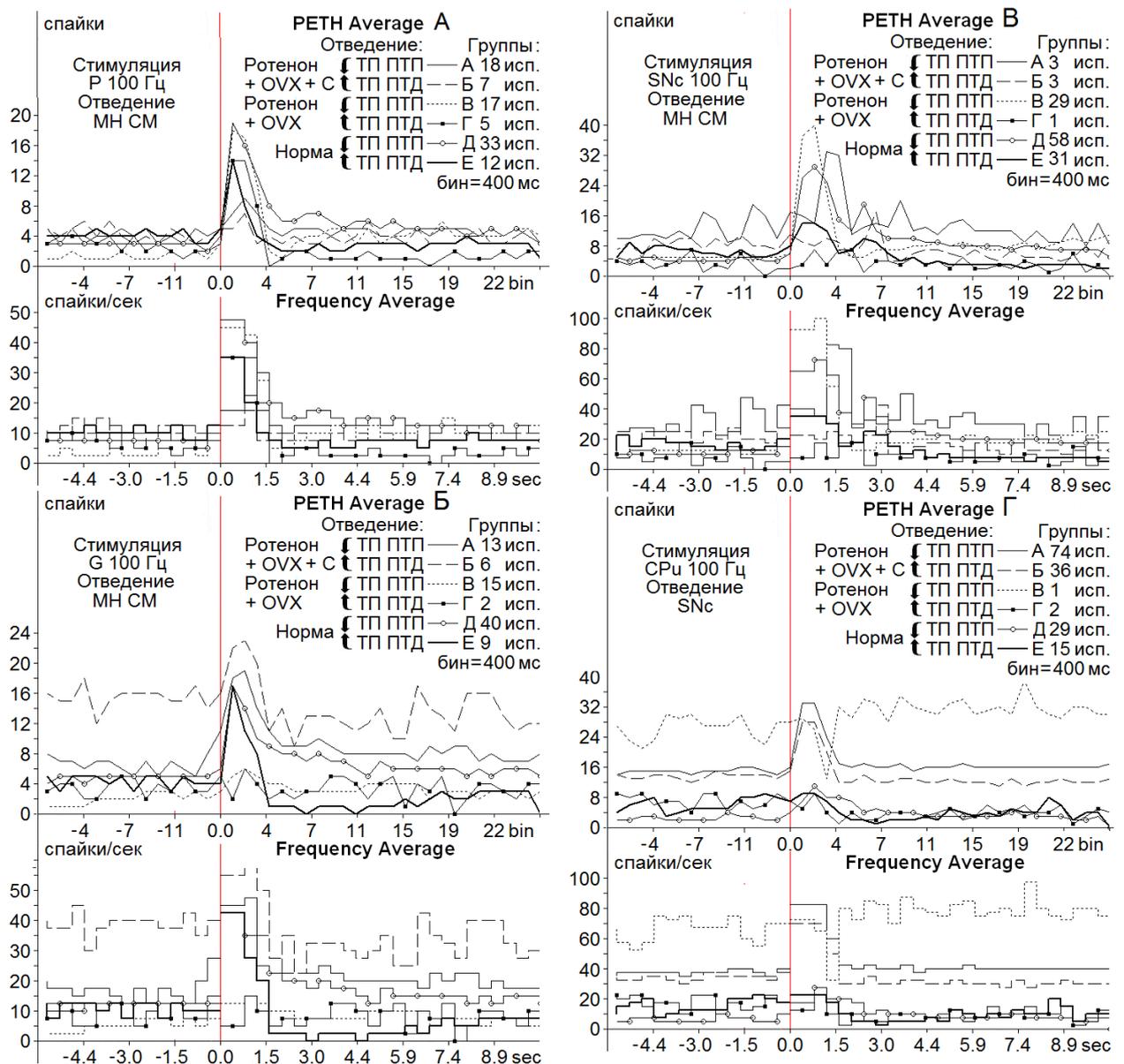


Рис. 16. Усредненные перистимульные (PETH Average) и гистограммы частоты (Frequency Average) возбудительных (Группы А, В, Д) и смешанных (Группы Б, Г, Е) постстимульных проявлений активности МН СМ при ВЧС (100 Гц, 1 сек) Р (А), G (Б), SNc (В) и нейронов SNc на ВЧС CPu (Г), в условиях OVX (спустя 4 нед) через 1 нед после предварительного введения ротенона при системном введении С (Группы А, Б), в сравнении с таковыми без С (Группы В, Г) и нормой (Группы Д, Е). Остальные обозначения в рисунке.

получены следующие значения в той же последовательности (2.1 и 2.0; 6.5 и 7.0; 8.0 и 7.0), т.е. имелось резкое снижение депрессии в условиях применения С. Таким образом, следует констатировать значительное превышение депрессии в условиях применения С при активации МН СМ нервами, и, в особенности, выраженное на активацию SNc, что возможно выступает в качестве протекторной категории.

При оценке относительного количественного соотношения и степени выраженности депрессорных и возбудительных эффектов в норме, на примере диаграмм усредненной частоты спайков (Рис. 17-20), выведенных на основе растров пре – и постстимульных депрессорных, возбудительных и смешанных проявлений спайковой активности МН СМ на ВЧС нервов P, G, SNc и нейронов SNc при ВЧС СРи, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС, отмечалось в общем превалирование постстимульных возбудительных тетанических эффектов, за исключением таковых в нейронах SNc на ВЧС СРи, в которых, наряду с мощными депрессорными реакциями, имели место достаточно выраженные возбудительные, не ниже вышеотмеченных. Однако, при оценке степени выраженности депрессорных и возбудительных эффектов в условиях OVX на ротеноновой модели БП, по сравнению с нормой, на примере диаграмм усредненной частоты спайков (Рис. 17-20), пришли к следующему заключению. В целом, по степени выраженности, в условиях OVX на модели БП с протекцией С, в сравнении с таковыми без С, депрессорные реакции в МН СМ на ВЧС P и G, как правило, в обеих последовательностях превышали норму (сравните 3.1 и 3.9 против 2.5 и 2.17; 4.5 и 5.6 против 2.42 и 2.22, соответственно), в то время как без С они или не достигали нормы в однонаправленной последовательности или превышали ее – в разнонаправленной (сравните 2.14 и 1.66 против 2.5 и 2.17; 2.78 и 2.34 против 2.42 и 2.22, соответственно); в МН СМ на ВЧС SNc степень выраженности тетанической депрессии резко возросла (8.21 против 2.4 и 10.2 против 2.4, для депрессорной и разнонаправленной последовательностей, соответственно), в то время как без С в депрессорной последовательности ее выраженность превысила норму (3.9 против 2.4), а в разнонаправленной - не достигла ее (1.97 против 2.4). В нейронах же SNc на ВЧС СРи постстимульные депрессорные эффекты оказались резко завышенными в условиях без С, в сравнении с таковыми с С, но тем не менее не достигали нормы (сравните 5.12 и 5.88; 2.08 и 1.68; 7.77 и 15.07 для депрессорной и разнонаправленной последовательностей, соответственно). Что же касается постстимульных возбудительных реакций, то они

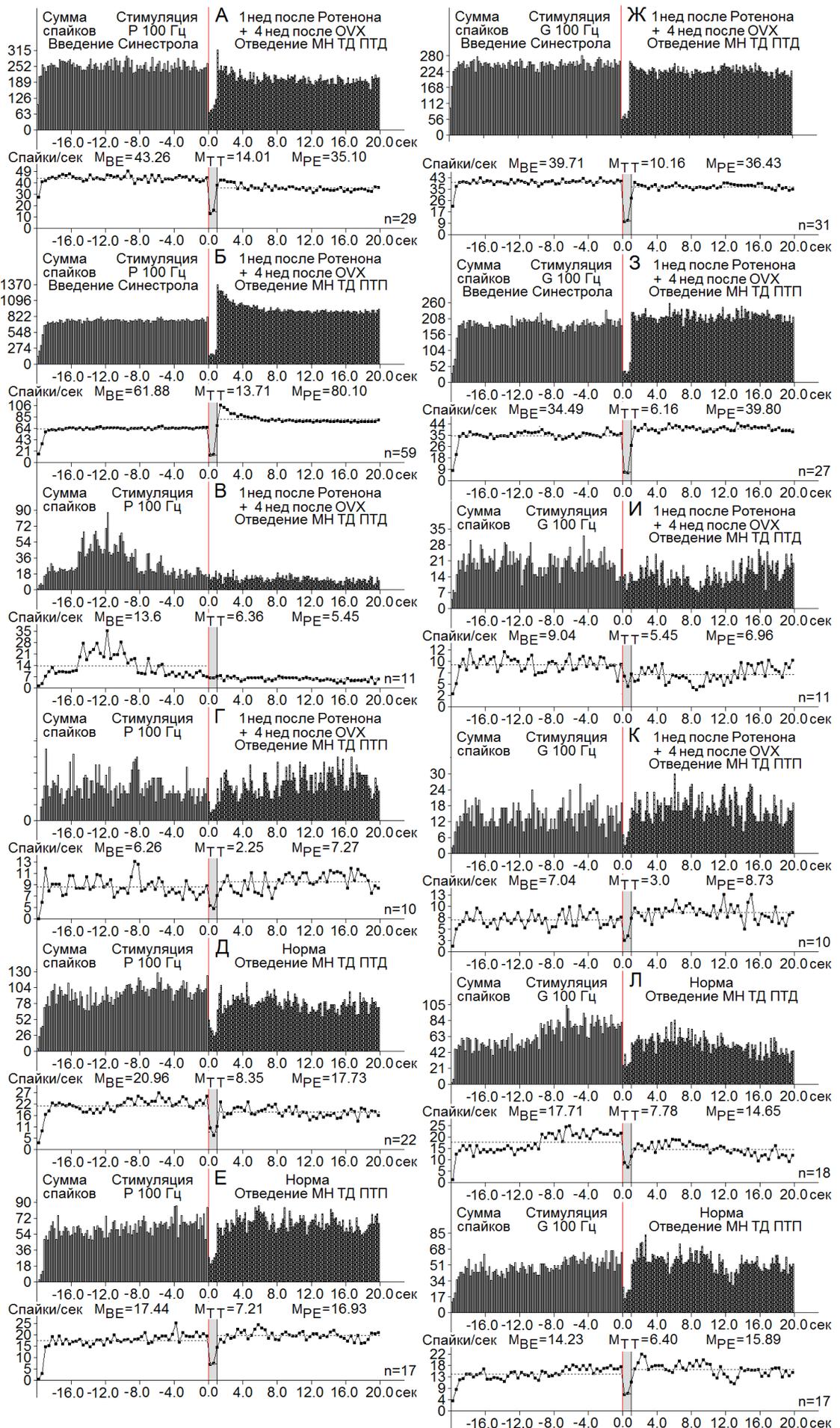


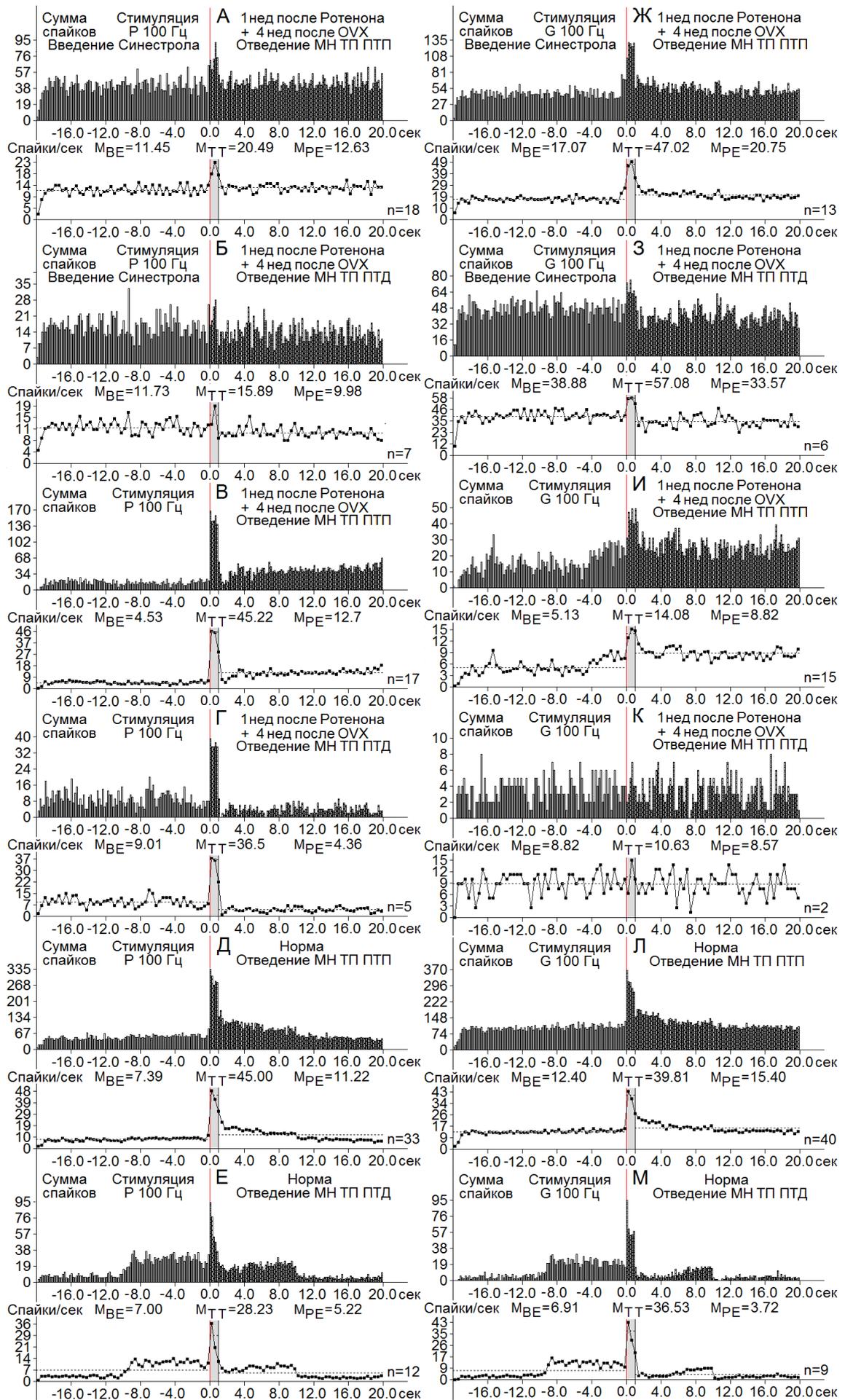


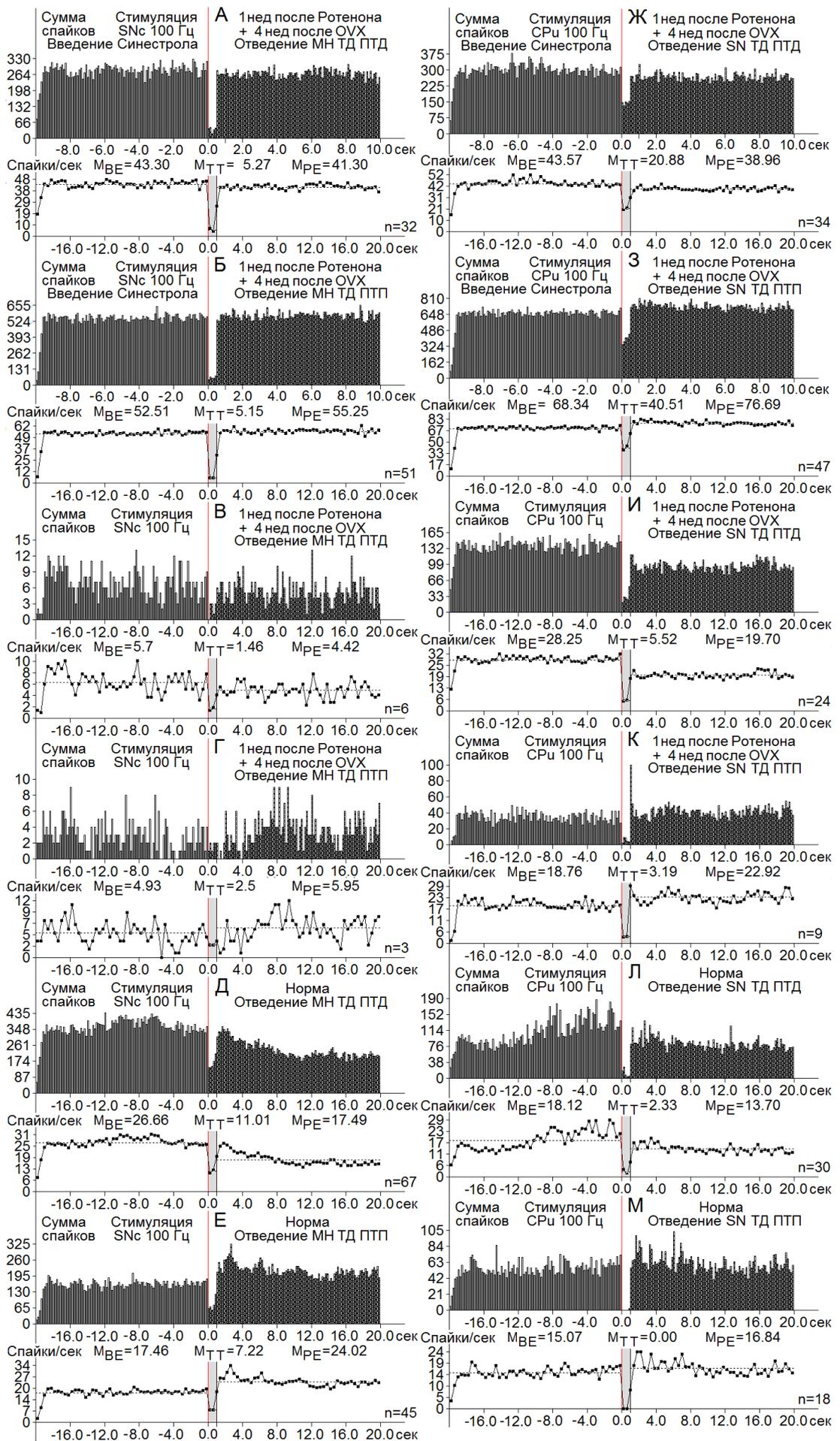
Рис. 17. А-М – диаграммы усредненной частоты спайков, построенные на основе «растера» пре- и постстимульных депрессорных проявлений спайковой активности единичных мотонейронов спинного мозга при ВЧС нервов Р (А-Е) и G (Ж-М) 5 нед спустя после введения ротенона и OVX с протекцией синэстролом (А, Б и Ж, З), в сравнении с таковыми без синэстрола (В, Г и И, К) и нормой (Д, Е и Л, М). Остальные обозначения в рисунке.

оказались преимущественно значительно сниженными во всех случаях активации МН СМ и нейронов SNc в обеих последовательностях с С (1.8 и 1.35; 1.47 и 2.74; 1.4 и 1.02; 2.26 и 2.1), а также в аналогичных условиях без С, за исключением превышения нормы при активации МН СМ на ВЧС Р в возбудительной последовательности и приравнивания к ней – в возбудительно-депрессорной (9.98 и 4.0; 2.74 и 1.2; 1.72 и 1.72; 1.1 и 1.13), в сравнении с нормой (6.1 и 4; 3.2 и 5.3; 6.36 и 2.44; 6.4 и 3.15). Иными словами, по выраженности депрессорные реакции в МН СМ на ВЧС нервов и SNc, в условиях протекции С оказались нередко значительно выше нормы в обеих последовательностях, а без С – ниже в депрессорной и несколько выше в разнонаправленной последовательности на ВЧС нервов и, наоборот, при ВЧС SNc. В нейронах SNc на ВЧС СРи депрессорные эффекты выявлялись намного меньше нормы в условиях протекции С, значительно выше – без С и, тем не менее, ниже нормы. Тетаническое возбуждение по выраженности в МН СМ на ВЧС нервов, SNc и в нейронах SNc при ВЧС СРи в обеих последовательностях, в условиях протекции и без нее, оказалось ниже нормы, за исключением резкого превышения и выравнивания с нормой на ВЧС Р без С. Более того, очевидно сильное превышение частоты фоновой импульсной активности как в МН СМ, так и в нейронах SNc, особенно выраженное в условиях протекции.



Рис. 18. А-М – диаграммы усредненной частоты спайков, построенные на основе «растера» пре- и постстимульных возбудительных проявлений спайковой активности единичных мотонейронов спинного мозга при ВЧС Р (А-Е) и G (Ж-М) 5 нед спустя после введения ротенона и OVX с протекцией С (А, Б и Ж, З), в сравнении с таковыми без С (В, Г и И, К) и нормой (Д, Е и Л, М). Остальные обозначения в рисунке.





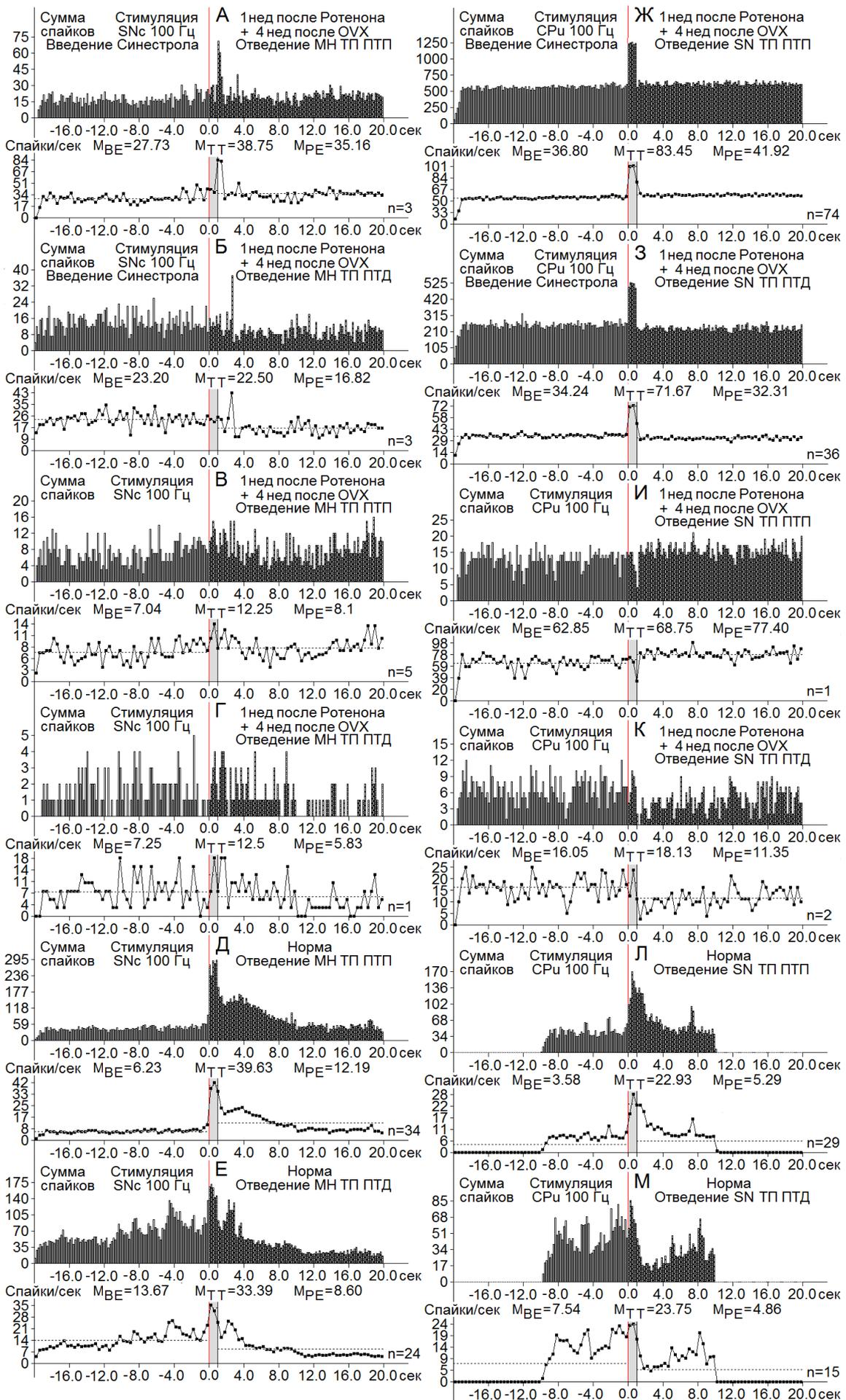
◀

Рис. 19. А-М – диаграммы усредненной частоты спайков, построенные на основе «растера» пре- и постстимульных депрессорных проявлений спайковой активности единичных мотонейронов спинного мозга при ВЧС SNc (А-Е) и нейронов SNc на ВЧС СРи (Ж-М) 5 нед спустя после введения ротенона и OVX с протекцией С (А, Б и Ж, З), в сравнении с таковыми без С (В, Г и И, К) и нормой (Д, Е и Л, М). Остальные обозначения в рисунке.

На последних 4-х рисунках (Рис. 21-24) все вышестемеченное представлено в виде дисковых диаграмм для более наглядного представления количественного соотношения и степени выраженности в частотном отображении (в %) экспериментальных данных на модели БП в сочетании с OVX и с использованием С, в сравнении с нормой.

▶

Рис. 20. А-М – диаграммы усредненной частоты спайков, построенные на основе «растера» пре- и постстимульных возбуждательных проявлений спайковой активности единичных мотонейронов спинного мозга при ВЧС SNc (А-Е) и нейронов SNc на ВЧС СРи (Ж-М) 5 нед спустя после введения ротенона и OVX с протекцией С (А, Б и Ж, З), в сравнении с таковыми без С (В, Г и И, К) и нормой (Д, Е и Л, М).



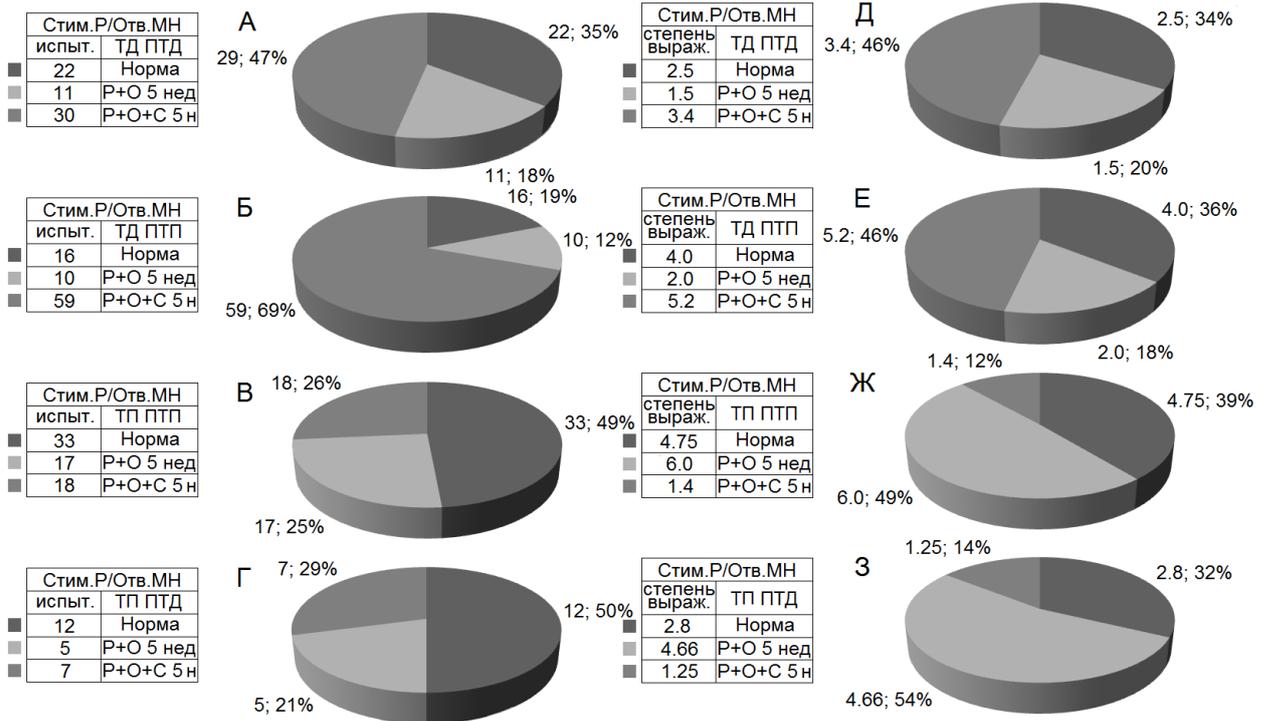


Рис. 21. Процентное соотношение количества (А-Г) и степени выраженности (по усредненной частоте) (Д-З) депрессорных и возбудительных эффектов в одиночных МН СМ на ВЧС Р у животных с БП, подверженных OVX и протекции С, в сравнении с нормой.

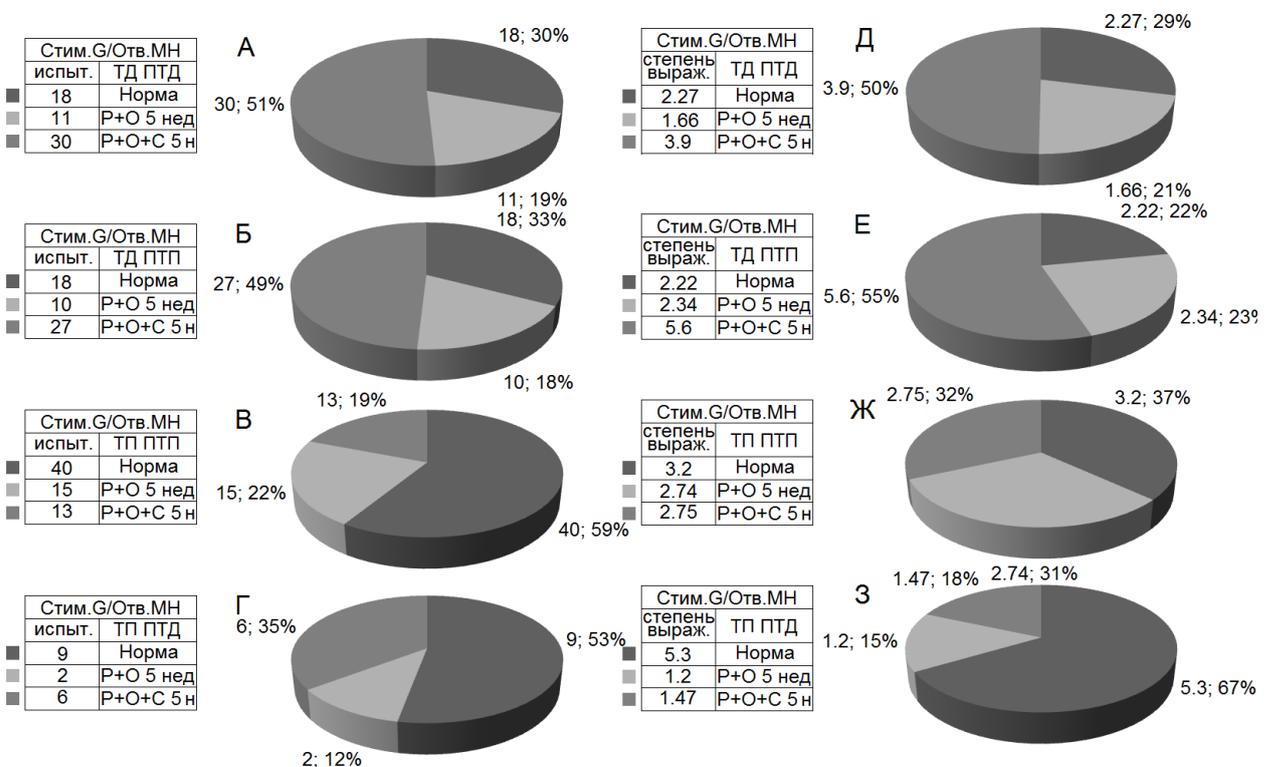


Рис. 22. Процентное соотношение количества (А-Г) и степени выраженности (по усредненной частоте) (Д-З) депрессорных и возбудительных эффектов в одиночных МН СМ на ВЧС G у животных с БП, подверженных OVX и протекции С, в сравнении с нормой.

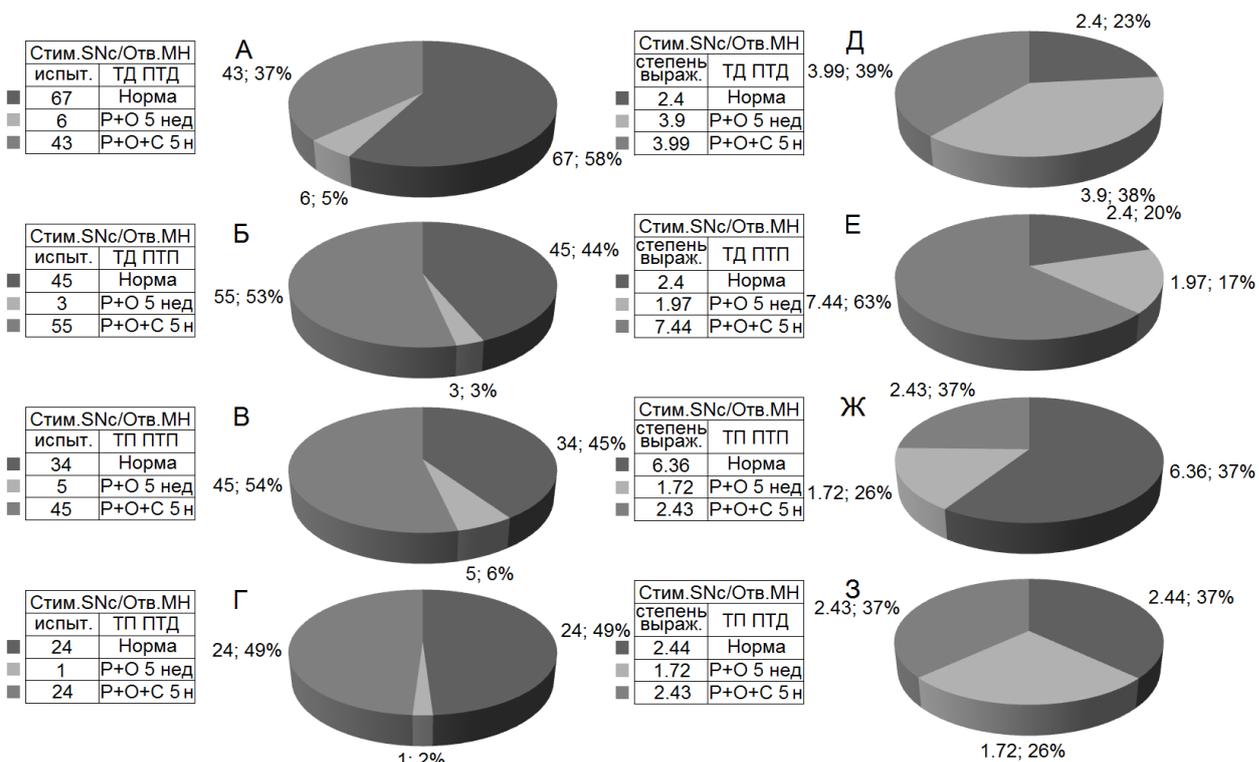


Рис. 23. Процентное соотношение количества (А-Г) и степени выраженности (по усредненной частоте) (Д-З) депрессорных и возбудительных эффектов в одиночных МН СМ на ВЧС SNc у животных с БП, подверженных OVX и протекции С, в сравнении с нормой.

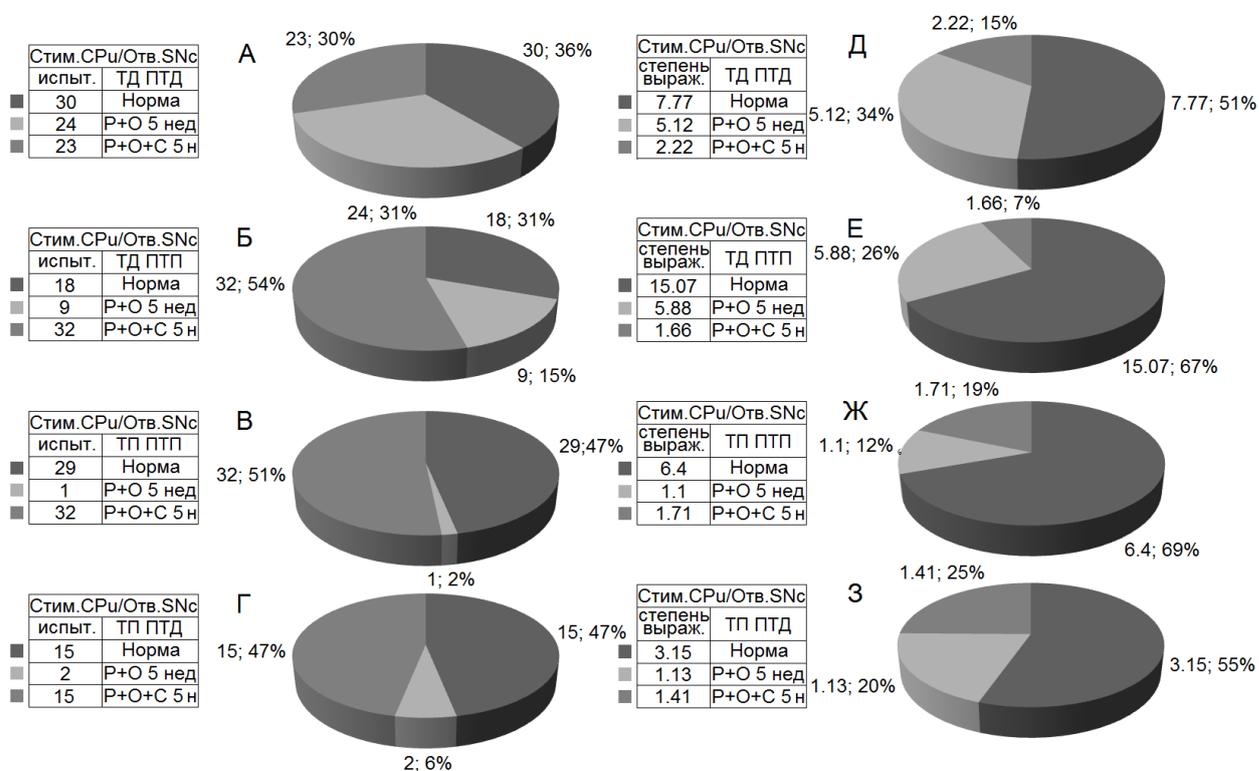


Рис. 24. Процентное соотношение количества (А-Г) и степени выраженности (по усредненной частоте) (Д-З) депрессорных и возбудительных эффектов в одиночных нейронах SNc на ВЧС СРи у животных с БП, подверженных OVX и протекции С, в сравнении с нормой.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вполне оправдан возросший в последние годы интерес к овариальным гормонам, в связи с их назначением в качестве одних из наиболее важных регуляторов нейрональной функции, включающей пролиферацию, выживание, пластичность и недостаток которых ведет к нейродегенерации в гиппокампе, сопровождаемой когнитивным ухудшением [Unal D. et al., 2012]. Состояние проблемы в аспекте механизмов развития БП, в частности ее ротеноновой модели, в условиях гормонального дисбаланса на примере OVX и перспектив терапии, согласно достижениям последних лет, создает необходимость дальнейшего исследования роли овариальных гормонов в нейропротекции. Старость, ассоциируемая с редукцией метаболических функций, повышенным инцидентом НБ и дисфункцией памяти и когниции, связывается с уменьшением уровней плазменного Е у самок. При этом, Е играет нейропротекторную роль в ЦНС, улучшая некоторые аспекты нейронального гомеостаза [Pérez C. et al., 2012]. В свете нового понимания механизмов нейропротекторного эффекта Е показано, что лечение Е2, даже после периода гормональной депривации, может поддержать длительную нейрональную жизнеспособность регуляцией экспрессии контрольных уровней Вах и членов Bcl-2 семейства [Sales S. et al., 2010]. В заключение, представляет интерес тот факт, что Е и некоторые селективные Е рецепторные модуляторы в мозге, воздействуя на поведенческие и биохимические сдвиги при гибели нигральной ДА клетки, вызванной 6-hydroxydopamine (6-OHDA) осуществляют благоприятный эффект при БП [Baraka A. et al., 2011]. Как показано, Е2 повышает синаптическую плотность и пластичность в СА1 области гиппокампа у молодых самок крыс [Yildirim M. et al., 2011]. Е также опосредует повышенный синаптогенез в гиппокампальном СА1 и усиливает память, преимущественно у молодых самок крыс [Waters E. et al., 2010]. Для объяснения механизмов, вовлекаемых в изменения когнитивной функции у постменопаузной

женщины и при НБ исследовали эффекты E2 на экспрессию мускариновых ацетилхолиновых рецепторных подтипов и ER- α в крысином гиппокампе, полученном от OVX крыс [Cardoso C. et al., 2010]. Доказано, что E сигнал играет большую роль в модуляции когнитивных центров мозга, что необходимо учитывать при гормональном лечении менопаузной женщины [Bailey M. et al., 2011]. Гормональное замещение E2, модулирующего гиппокампальные опиоидные пептиды и синаптические протеины, может облегчить когнитивный исход [Williams T. et al., 2011]. Для терапевтической действенности в отношении когниции среди менопаузных женщин концентрируют внимание, помимо гиппокампальных, также на корковых эстрогенных рецепторах - α (ER- α) [Wang A. et al., 2011]. Поскольку эффекты спада E и замещения на аккумуляцию нейротоксичного бета амилоидного пептида в трансгенных животных моделях БА вариабильны, исследовали его уровни и ОС в нетрансгенной животной модели. Предложено замещение E в качестве превентивного лечения БА. Возможно супрафизиологические дозы E способны выработать антиамилоидогенный и антиоксидативный эффект у OVX [Barron A. et al., 2009]. E при этом, по-видимому, играет ключевую роль. Мозги от OVX крыс продемонстрировали признаки сходные с БА у менопаузной женщины, а предварительные изучения сообщили наличие E-подобных компонентов. Исследование их эффектов на патологические изменения при БА в мозге у OVX крыс, позволило полагать их возможное привлечение в будущем для предотвращения и лечения БА у менопаузных женщин [Radenahmad N. et al., 2011]. Широко исследованы роль овариальных гормонов, NO и их взаимодействие на поведение и память. В крысиной модели БА обнаружены мощная антиоксидантная, антиапоптотическая, нейротрофическая, а также антиамилоидогенная активности E, использование которого полагает значительное улучшение при БА [Hosseini M. et al., 2011]. Далее показано, что E успешно регулирует экспрессию инсулин деградирующего энзима, играющего значительную роль в диссимиляции мозгового бета амилоидного

пептида в норме, у женщин менопаузных и в ранней стадии БА. Иными словами, E опосредует превентивный эффект против БА, вызываемой с началом менопаузы [Zhao L. et al., 2011]. Наконец, исследовали потенциал нейропротекторных воздействий E2 против каиновой и квинолиновой кислот в гиппокампе зрелых OVX крыс и пришли к заключению, что E2 осуществляет нейропротекторные воздействия против эксайтотоксических инсультов [Picazo O. et al., 2010].

В трех сериях полухронических экспериментов на зрелых крысах самках Альбино (200-259 г): подверженных билатеральной овариэктомии (OVX) и выдержанных до острого эксперимента 4 нед (n=7), подверженных таковой спустя нед после билатеральной внутримозговой инъекции ротенона (12 мг in 0.5 μ л Димексида со скоростью 0.1 μ л/мин) in “medial forebrain bundle” по стереотаксическим координатам, выдержанных до острого эксперимента 5 нед (n=4), и с системным введением Синэстрола - С (со следующего дня, семь инъекций через день), выдержанных до острого эксперимента 5 нед (n=6), регистрация активности одиночных мотонейронов (МН) L₄-L₅ сегментов СМ на ВЧС Р, G нервов задней конечности и SNc, а также активности нейронов SNc при ВЧС CPu посредством on-line программного математического анализа формирования депрессорных и возбуждательных ответов в качестве тетанической депрессии и потенциации и посттетанических одно- и разнонаправленных реакций – было выявлено следующее. Проведен сравнительный анализ импульсной активности одиночных МН СМ и нейронов SNc в условиях OVX (95 и 60 клеток), на модели болезни БП в условиях OVX спустя 5 нед (61 и 33 клеток) и с протекцией С спустя 5 нед (145 и 112 клеток).

Согласно анализу на основе усредненного количества спайков (PETH) с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average) в трех сериях экспериментов было выявлено следующее. Как известно, в МН СМ на ВЧС Р, G, SNc в норме [Sarkissian J. et al., 2007] отмечалось превалирование возбуждающих тетанических эффектов, за исключением таковых в нейронах SNc на ВЧС CPu, в которых наряду с

мощными депрессорными реакциями имели место достаточно выраженные возбудительные. **В первой серии** в условиях OVX в МН СМ на ВЧС Р, наряду с относительно хуже выраженной постстимульной депрессорной активностью, однако таковые возбудительные приближались к норме в однонаправленной последовательности или намного не достигали ее – в разнонаправленной. При активации G очевидно снижение тетанической депрессии и превышение тетанических возбудительных эффектов особенно выраженные в однонаправленных последовательностях. В МН СМ на ВЧС SNc не было обнаружено особой разницы в постстимульных проявлениях активности. В случае нейронов SNc при ВЧС СРи также не было обнаружено резких изменений по сравнению с нормой, за исключением тетанической депрессии в разнонаправленной последовательности. **Во второй серии** в условиях OVX при сочетании с БП, спустя 5 нед в МН СМ на ВЧС Р налицо превышение возбудительных постстимульных эффектов и снижение депрессорных, в то время как на ВЧС G при относительно более выраженной ТД, ТП отставала от нормы. В МН СМ на ВЧС SNc по сравнению с нормой, при наличии схожих уровней ТД и ТП в депрессорной и в возбудительно-депрессорной последовательности, соответственно, таковые в депрессорно-возбудительной и возбудительной последовательностях оказались резко сниженными. В нейронах SNc на ВЧС СРи при относительном снижении депрессорных реакций в депрессорной последовательности, имело место некоторое завышение возбудительных. **В третьей серии** спустя 5 нед на модели БП после OVX в условиях протекции С в случае МН СМ, активированных Р, применение С приводило к резкому снижению возбудимости, по сравнению с подверженными OVX на модели БП (сравните 1.4 и 1.25 с 6.0 и 4.66, соответственно для ТП ПТП и ТП ПТД), что тем не менее, по сравнению с нормой (4.75 и 2.83) оказалось ниже. В случае активации G в МН СМ ситуация была противоположной, т.е. возбудительные тетанические эффекты отставали от нормы (1.66 и 2.5 против 2.8 и 4.25), но и здесь использование С (1.63 и 1.37) не приводило к достижению нормы. В

условиях активации SNc в МН СМ с С, в сравнении с нормой, отмечено снижение возбудительных реакций, более выраженное в возбудительной последовательности (1.7 против 4.16 и 1.22 против 1.76, соответственно), возбудительные реакции без С намного не достигали или приближались к норме (1.33 и 1.5 против 4.16 и 1.76). Наконец, в нейронах SNc на ВЧС СРи без и с С, по сравнению с нормой, имелось завышение возбудительных эффектов (2.15 и 1.8; 2.0 и 1.8 против 1.75 и 1.3). Что же касается депрессорных реакций, то использование С сводилось к следующему. В случае ВЧС Р в МН СМ значения ТД в ТД ПТД и ТД ПТП под воздействием С достаточно превышали норму, в сравнении с таковыми без С и в норме (сравните 3.4 и 5.2; 1.5 и 2; 2.5 и 4, соответственно). В случае активации G те же значения в МН СМ аналогично исчислялись в пределах (5.33 и 7.0; 2.0 и 2.0; 3.0 и 3.5). При ВЧС SNc те же значения в МН СМ распределялись уже в пределах (10.0 и 18.2; 3.0 и 1.0; 2.5 и 3.33), т.е с использованием С депрессорные эффекты резко превысили норму, а без С несколько превышали ее в депрессорной последовательности. Наконец, в нейронах SNc при активации СРи получены следующие значения в той же последовательности (2.1 и 2.0; 6.5 и 7.0; 8.0 и 7.0), т.е имелось резкое снижение депрессии в условиях применения С. Таким образом, следует констатировать значительное превышение депрессии в условиях применения С при активации МН СМ нервами, и, в особенности, выраженное на активацию SNc, что возможно выступает в качестве протекторной категории.

Снижение количества и выраженности тетанических депрессорных эффектов на модели БП в сочетании с OVX и их увеличение, в условиях протекции С, свидетельствует о снижении протекторной сопротивляемости нейродегенерации от присоединения OVX и ее увеличении от использования С. Полагается углубление депрессорных тетанических реакций, в качестве протекторного противостояния нейродегенерации различного происхождения в начальной стадии восстановления и содействия восстановлению исходного соотношения депрессорных и возбудительных процессов.

По степени выраженности депрессорных и возбуждательных эффектов, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растров пре – и постстимульных депрессорных, возбуждательных и смешанных проявлений спайковой активности в норме в МН СМ на ВЧС нервов Р, G и SN и нейронов SNc при ВЧС СРи отмечалось в общем превалирование постстимульных возбуждательных тетанических эффектов, за исключением таковых в нейронах SNc на ВЧС СРи, в которых, наряду с мощными депрессорными реакциями, имели место достаточно выраженные возбуждательные, не ниже вышеотмеченных. В первой серии настоящих изучений спустя 4 нед после OVX, в сравнении с престимульным уровнем, ТД в МН СМ на ВЧС экстензорного нерва выявлялась несколько меньше нормы или выше, на ВЧС флексорного нерва – меньше или почти равно норме, а на ВЧС SNc – намного превышала норму или равнялись ей в ТД ПТД и ТД ПТП, соответственно. Возбуждательные же реакции в МН СМ на ВЧС Р и G, были намного завышенными или завышенными лишь в возбуждательной последовательности эффектов, в разнонаправленной - равно или намного ниже нормы, соответственно, а на ВЧС SNc - как правило ниже нормы. Что же касается нейронов SNc, то как в депрессорных, так и возбуждательных постстимульных проявлениях активности, как правило, эффекты были значительно ниже нормы. По количественному соотношению тетанические депрессорные реакции в МН СМ на ВЧС нервов, в условиях OVX 4 нед спустя, в сравнении с возбуждательными, оказались в несколько большем количестве, в МН СМ на ВЧС SNc возбуждательные реакции значительно превалировали над депрессорными преимущественно в однонаправленной последовательности, но в нейронах SNc, наоборот, резко превалировали депрессорные эффекты над возбуждательными. Во второй серии тетаническая депрессия в обеих последовательностях в МН СМ на ВЧС Р выявлялась несколько меньше или выше нормы, на ВЧС G – достаточно меньше или равно норме, в то время как на ВЧС SNc – намного выше или несколько ниже нормы, а в нейронах SNc на ВЧС СРи – ниже и намного ниже нормы,

соответственно. Тетаническая потенциация в обеих последовательностях в МН СМ на ВЧС Р была резко завышенной или равной норме и, наоборот, заниженной и значительно заниженной при активации G, а на ВЧС SNc и в нейронах SNc - намного и значительно ниже нормы, соответственно. Иными словами, депрессорные реакции оказались в большинстве несколько завышенными, в отличие от возбудительных, преимущественно резко заниженных. По количественному соотношению тетаническая депрессия в МН СМ на ВЧС нервов, в условиях OVX, в сравнении с тетанической потенциацией, оказалась в несколько большем количестве, в МН СМ на ВЧС SNc тетаническая потенциация значительно превалировала над депрессией, преимущественно в однонаправленной последовательности, но в нейронах SNc, наоборот. К тому же, изначальное снижение количества депрессорных эффектов, свидетельствующее о снижении протекторной сопротивляемости нейродегенерации, следует предположить в результате присоединения OVX. **В третьей серии**, в целом, по степени выраженности, в условиях OVX на модели БП с протекцией С, в сравнении с таковыми без С, депрессорные реакции в МН СМ на ВЧС Р и G, как правило, в обеих последовательностях превышали норму (сравните 3.1 и 3.9 против 2.5 и 2.17; 4.5 и 5.6 против 2.42 и 2.22, соответственно), в то время как без С они или не достигали нормы в однонаправленной последовательности или превышали ее – в разнонаправленной (сравните 2.14 и 1.66 против 2.5 и 2.17; 2.78 и 2.34 против 2.42 и 2.22, соответственно); в МН СМ на ВЧС SNc степень выраженности тетанической депрессии резко возросла (8.21 против 2.4 и 10.2 против 2.4, для депрессорной и разнонаправленной последовательностей, соответственно), в то время как без С в депрессорной последовательности ее выраженность превысила норму (3.9 против 2.4), а в разнонаправленной - не достигла ее (1.97 против 2.4). В нейронах же SNc на ВЧС СРи постстимульные депрессорные эффекты оказались резко завышенными в условиях без С, в сравнении с таковыми с С, но тем не менее не достигали нормы (сравните 5.12 и 5.88; 2.08 и 1.68; 7.77 и 15.07 для депрессорной и разнонаправленной последовательностей,

соответственно). Что же касается постстимульных возбудительных реакций, то они оказались преимущественно значительно сниженными во всех случаях активации МН СМ и нейронов SNc в обеих последовательностях с С (1.8 и 1.35; 1.47 и 2.74; 1.4 и 1.02; 2.26 и 2.1), а также в аналогичных условиях без С, за исключением превышения нормы при активации МН СМ на ВЧС Р в возбудительной последовательности и приравнивания к ней – в возбудительно-депрессорной (9.98 и 4.0; 2.74 и 1.2; 1.72 и 1.72; 1.1 и 1.13), в сравнении с нормой (6.1 и 4; 3.2 и 5.3; 6.36 и 2.44; 6.4 и 3.15). Иными словами, по выраженности депрессорные реакции в МН СМ на ВЧС нервов и SNc, в условиях протекции С оказались нередко значительно выше нормы в обеих последовательностях, а без С – ниже в депрессорной и несколько выше в разнонаправленной последовательности на ВЧС нервов и, наоборот, при ВЧС SNc. В нейронах SNc на ВЧС СРи депрессорные эффекты выявлялись намного меньше нормы в условиях протекции С, значительно выше – без С и, тем не менее, ниже нормы. Тетаническое возбуждение по выраженности в МН СМ на ВЧС нервов, SNc и в нейронах SNc при ВЧС СРи в обеих последовательностях, в условиях протекции и без нее, оказалось ниже нормы, за исключением резкого превышения и выравнивания с нормой на ВЧС Р без С. Более того, очевидно сильное превышение частоты фоновой импульсной активности как в МН СМ, так и в нейронах SNc, особенно выраженное в условиях протекции.

Представляет интерес оценка значимости тетанических депрессорных проявлений активности МН СМ и SNc, выраженных в начальной стадии восстановления, с тенденцией их сохранения до восстановления исходного соотношения с возбудительными, резко спадающими в условиях нейродегенерации. Иными словами, полагается протекторное назначение депрессорных постстимульных проявлений активности, опосредуемых тормозными моноаминами ГАМК или Глицином. Прогрессивное увеличение НБ концентрирует внимание на нарушении взаимодействия нейромедиаторов в синхронизации работы нервных сетей. Описаны нарушения связей нейротрансмиттерных систем, в

частности, между глутамат- и ГАМК-ергическими системами. Показано интенсивное вовлечение депрессорных синаптических процессов при неспецифической (периферической, центральной) и специфической нейродегенерации в определенных отделах мозга. Протекторное воздействие ГАМК представлено в исследованиях по неспецифической нейродегенерации, например, в ядре Дейтерса (в условиях односторонней лабиринтэктомии) [Galoyan A. et al., 2010], при латеральной гемисекции СМ [Саркисян Дж. и соавт. 2004; Galoyan A. et al., 2005; Галоян и соавт. 2007; Galoyan et al., 2007], на периферическом нерве, поврежденном перерезкой или сдавливанием [Galoyan A. et al., 2001; Саркисян и соавт. 2003; 2005; Galoyan et al., 2005; Meliksetyan I. et al., 2011; Minasyan A. et al., 2011; Минасян и соавт., 2012] и при специфической нейродегенерации в гиппокампе (на амилоидной модели БА) [Галоян А. и соавт. 2004; Galoyan A. et al., 2008; Yenkyan K. et al., 2011], т.е. в нейронах преимущественно ГАМК-ергической природы. В подтверждение положения о универсальном протекторном назначении ГАМК-ергического торможения следует привести также литературные данные о том, что в течение развития в некоторых структурах нервной системы ГАМК выступает в качестве влияющего на пролиферацию, миграцию, дифференциацию, на созревание синапса, а также экспрессию ГАМК_A рецептора и клеточную гибель [Owens D.F., Kriegstein A., 2002]. Более того, ГАМК и глицин имеют важную роль не только в развивающейся, но и зрелой вестибулярной системе [Tighilet B., Lacour M., 2001;]. Далее, представляет интерес факт, что наряду с известной ролью Е для облегчения возбуждающей глутаматергической синаптической передачи, его эффекты на быструю тормозную передачу до последнего времени не были достаточно установлены. Показано, что в течение пяти минут Е2 может усилить спонтанное синаптическое высвобождение глицина [Chesnoy-Marchais D. et al., 2008]. Наконец, доказано, что при вестибулярной компенсации события, опосредованные ГАМК рецептором в нейронах вестибулярных ядер являются решающими [Tighilet B., Lacour M., 2001; Giardino L. et al., 2002; Johnston A. et al., 2001; Yamanaka T. et al., 2000].

В заключение, недавние изучения на клеточном и сетевом уровнях полагают, что синаптическое торможение нельзя оценивать как лишь противостоящее синаптическому возбуждению, поскольку оно в нервной системе млекопитающих дополнительно обслуживает высоко специфические функции [Birke G., Draguhn A., 2010].

ВЫВОДЫ

1. На крысах Альбино интактных, согласно анализу на основе усредненного количества спайков с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты, а также по степени выраженности согласно перистимульным гистограммам суммы спайков и диаграммам усредненной частоты в МН СМ на ВЧС нервов и SNc, отмечалось в общем превалирование тетанической потенциации, за исключением таковой в нейронах SNc на ВЧС СРи, в которых, наряду с мощной тетанической депрессией, тем не менее, имела место достаточно выраженная тетаническая потенциация.
2. В условиях билатеральной OVX спустя 4 нед в МН СМ тетаническая депрессия на ВЧС флексорного нерва выявлялась несколько меньше или выше нормы, на ВЧС экстензорного – меньше или почти равно норме, а на ВЧС SNc – намного выше или равно ей. в соответствующих последовательностях. Тетаническая потенциация в МН СМ на ВЧС нервов, выявлялась намного завышенной или завышенной лишь в возбуждательной последовательности, в то время как в разнонаправленной – приравнялись к норме при ВЧС флексорного нерва или значительно не достигала ее – при ВЧС экстензорного, на ВЧС SNc, как правило, была ниже нормы, а в нейронах SNc, как депрессия, так и потенциация – значительно ниже нормы.
3. На модели БП в условиях OVX, спустя 5 нед, в МН СМ тетаническая депрессия на ВЧС флексорного нерва выявлялась несколько меньше или выше нормы, на ВЧС экстензорного – достаточно меньше или равно норме, в то время как на ВЧС SNc – намного выше или несколько ниже нормы, а в нейронах SNc на ВЧС СРи – ниже и намного ниже нормы, соответственно. Тетаническая потенциация в МН СМ на ВЧС флексорного нерва была резко завышенной или равной норме, при ВЧС экстензорного – заниженной и значительно заниженной, а на ВЧС SNc и в нейронах SNc – намного и

значительно ниже нормы. Иными словами, депрессорные реакции оказались в большинстве несколько завышенными, в отличие от возбудительных, преимущественно резко заниженных.

4. На модели БП, комбинированной с OVX и в условиях применения С спустя 5 нед, в МН СМ тетаническая депрессия на ВЧС нервов и SNc нередко значительно превышала норму, но в нейронах SNc на ВЧС СРи - выявлялась намного ниже нормы. Тетаническая потенция в МН СМ на ВЧС нервов, SNc и в нейронах SNc при ВЧС СРи оказалась ниже нормы. К тому же, очевидно повышение частоты фоновой импульсной активности.
5. По количественному соотношению в условиях OVX тетаническая депрессия, в сравнении с возбудительной, в МН СМ на ВЧС нервов, оказалась в несколько большем количестве, в МН СМ на ВЧС SNc возбудительные реакции значительно преобладали над депрессорными, преимущественно в однонаправленной последовательности, но в нейронах SNc, наоборот, резко преобладали депрессорные эффекты над возбудительными.
6. Следует констатировать значительное превышение депрессии в условиях применения С при активации МН СМ нервами, и, в особенности, выраженное на активацию SNc, в качестве протекторной категории. Снижение количества и выраженности тетанической депрессии на модели БП в сочетании с OVX и увеличение - в условиях протекции С, свидетельствует о снижении протекторной сопротивляемости нейродегенерации от присоединения OVX и ее увеличении от использования С. Полагается углубление депрессии, противостоящее нейродегенерации в начальной стадии восстановления и содействующее тенденции восстановления исходного соотношения депрессорных и возбудительных процессов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галоян А.А., Саркисян Дж.С., Чавушян В.А., Абрамян С.С., Авакян З.Э., Ваградян А.Г., Погосян М.В., Григорян Ю.Х. Исследование протекторного эффекта нового гипоталамического пролином богатого пептида PRP-1 на морфо-функциональные изменения в гиппокампе на модели болезни Альцгеймера, вызываемой интрацеребровентрикулярным введением бета – амилоидного пептида А β 25-35 крысам // Нейрохимия (РАН и НАН РА). - 2004. - Т. 21, № 4 . - С. 265-288.
2. Галоян А.А., Саркисян Дж.С., Чавушян В.А., Меликсетян И.Б., Авакян З.Э., Сулхян Р.М., Погосян М.В., Аветисян З.А. Морфо-функциональное изучение протекторного действия нового гипоталамического пептида PRP-3 на нейроны спинного мозга в различные сроки после латеральной гемисекции // Нейрохимия (РАН и НАН РА). - 2007. - Т. 24, № 1. - С. 86-99.
3. Минасян А.Л., Азнаурян А.В., Чавушян В.А., Меликсетян И.Б., Саркисян Дж.С. Динамика нейродегенеративных и регенеративных процессов в флексорном и экстензорном ответвлениях седалищного нерва после раздавливания в условиях воздействия пролином – обогащенного пептида (PRP-1) // Нейрохимия. - 2012. - Т. 29, № 1. - С. 63-74.
4. Саркисян Дж.С., Сулхян Р.М., Чавушян Е.А., Геворкян А.Ж., Авакян З.Э., Аветисян З.Е., Погосян М.В., Галоян А.А. Исследование протективного эффекта нейросекреторных цитокинов на спинномозговые моно- и интернейроны после пререзки седалищного нерва // Нейрохимия (РАН и НАН РА) . -2003. - Т. 20, № 2. - С. 146-160.
5. Саркисян Дж.С., Чавушян Е.А., Сулхян Р.М., Погосян М.В., Григорян Ю.Х., Авакян З.Э., Геворкян А.Ж., Аветисян З.Е., Галоян А.А. Изучение протекторного

- эффекта нейросекреторных цитокинов на нейроны спинного мозга в условиях гемисекции // *Нейрохимия (РАН и НАН РА)*. - 2004. - Т. 21, № 1. - С. 15-26.
6. Саркисян Дж.С., Ягджян Г.В., Абраамян Д.О., Чавушян В.А., Меликсетян И.Б., Погосян М.В., Галоян А.А. Стимуляция регенерации периферического нерва гипоталамическим пролином-богатым пептидом PRP-1 (Галармином) // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии (Москва)*. - 2005. -Т. 4. - С. 19-30.
 7. Худавердян Б.Н., Мнацакян В.Р., Чавушян В.А., Аветисян З.А., Саркисян Дж.С. Пластичность нейронов гиппокампа в условиях Аβ (25–35) индуцированной модели болезни Альцгеймера и воздействия паратиреоидного гормона // *Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Структурно–функциональные нейрохимические и иммунохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга»*, Москва. - 2008. - С. 770–775.
 8. Abd-El Gawad H.M., Dalaal M. Abdallah, Hanan S. El-Abhar. Rotenone-induced Parkinson's Like Disease: Modulating Role of Coenzyme Q10 // *Journal of Biological Sciences*. - 2004. - Vol. 4, № 4. - P. 568-574.
 9. Al Hutter-Saunders J., Mosley R. L., Gendelman H. E. Pathways towards an effective immunotherapy for Parkinson's disease // *Expert Rev. Neurother.*- 2011. - Vol. 11, № 12. - P. 1703–1715.
 10. Arad M., Weiner, I. Abnormally rapid reversal learning and reduced response to antipsychotic drugs following ovariectomy in female rats // *Psychoneuroendocrinology*. - 2012. - Vol. 37. – P. 200-212.
 11. Arnold B., Cassady S.J., Van Laar V.S., Berman S.B. Integrating multiple aspects of mitochondrial dynamics in neurons: age-related differences and dynamic changes in a chronic rotenone model // *Neurobiol Dis.* - 2011. - Vol. 41, № 1. - P. 189-200.

12. Bailey M. E., Wang A. C., Hao J., Janssen W. G., Hara Y., Dumitriu D., Hof P. R., Morrison J. H. Interactive effects of age and estrogen on cortical neurons: implications for cognitive aging // *Neuroscience*. – 2011. - Vol. 191. – P. 148–158.
13. Baraka A.M., Korish A.A., Soliman G.A., Kamal H. The possible role of estrogen and selective estrogen receptor modulators in a rat model of Parkinson's disease // *Life Sci*. - 2011. - Vol. 88, № 19-20. – P. 879-885.
14. Barouk S., Hintz T., Li P., Duffy A.M., MacLusky N.J., Scharfman H.E. 17 β -estradiol increases astrocytic vascular endothelial growth factor (VEGF) in adult female rathippocampus // *Endocrinology*. - 2011. – Vol. 152, № 5. – P. 1745 - 1751.
15. Barron A.M., Cake M., Verdile G., Martins R.N. Ovariectomy and 17 β -Estradiol Replacement Do Not Alter β -Amyloid Levels in Sheep // *Brain Endocrinology*. - 2009. – Vol. 150. P. 3228–3236
16. Baxi D., Singh P.K., Vachhrajani K., Ramachandran A.V. Melatonin supplementation therapy as a potent alternative to ERT in ovariectomized rats // *Climacteric*. - 2012. – Vol. 15, № 4 , P. 382-392.
17. Birke G., Draguhn A. No Simple Brake – the Complex Functions of Inhibitory // *Pharmacopsychiatry*. - 2010. - Vol. 43. - S1 21-31.
18. Bodis-Wollner I. Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease // *Parkinsonism and Related Disorders*. - 2003. - Suppl. 9. - S83–S89.
19. Bonuccelli U., Dotto P. D. New pharmacologic horizons in the reatment of Parkinson disease // *Neurology*. - 2006. Vol. 67. - S. 30–38.
20. Borowicz K. K., Piskorska B., Banach M., Czuczwar S.J. Neuroprotective Actions of Neurosteroids // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2011. – Vol. 2. – P. 50.
21. Braak H., del Tredici K., Rüb U., De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // *Neurobiology of Aging*. - 2003. - Vol. 24, № 2. - P. 197-211.

22. Burre J., Sharma M., Tsetsenis T., Buchman V., Etherton M.R., Südhof T.C. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro // *Science*. – 2010. – Vol. 329. – P. 1663-1667.
23. Cabin D.E., Shimazu K., Murphy D., Cole N.B., Gottschalk W., McIlwain K.L., Orrison B., Chen A., Ellis C.E., Paylor R., Lu B., Nussbaum R.L. Synaptic vesicle depletion correlates with attenuated synaptic responses to prolonged repetitive stimulation in mice lacking alpha-synuclein // *J. Neurosci.* - 2002. - Vol. 22. - P. 8797-8807.
24. Calabresi P., Pisani A., Mercuri N.B., Bernardi G. Post-receptor mechanisms underlying long-term depression in the striatum // *J. Neurosci.* – 1994. - Vol. 14. - P. 4871–4881.
25. Calabresi P., Picconi B., Parnetti L., Di Filippo M. A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance // *Lancet Neurol.* - 2006. - Vol. 5, № 11. - P. 974-983.
26. Camacho-Arroyo I, González-Arenas A, Espinosa-Raya J, Piña-Medina AG, Picazo O. AIMS: Short- and long-term treatment with estradiol or progesterone modifies the expression of GFAP, MAP2 and Tau in prefrontal cortex and hippocampus // *Life Sci.* – 2011. – Vol. 89, № 3-4. – P. 123-128.
27. Cardoso C.C., Ricardo V.P., Frussa-Filho R., Porto C.S., Abdalla F.M. Effects of 17 β -estradiol on expression of muscarinic acetylcholine receptor subtypes and estrogen receptor alpha in rat hippocampus // *Eur. J. Pharmacol.* - 2010. – Vol. 634, № 1-3. – P. 192-200.
28. Chandra S., Gallardo G., Fernandez-Chacon R., Schluter O.M., Südhof T.C.: Alpha-synuclein cooperates with CSPalpha in preventing neurodegeneration // *Cell* 2005. –Vol. 123. – P. 383-396.
29. Chaundhuri K.R., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment // *Lanset Neurol.* 2009. - Vol. 8, № 5. - P. 464-474.
30. Chesnoy-Marchais D., Meillerais A. Oestradiol rapidly enhances spontaneous glycinergic synaptic inhibition of hypoglossal motoneurons // *J. Neuroendocrinol.* 2008. - Vol. 20, №

2. - P. 233-224
31. Darios F., Ruiperez V., Lopez I., Villanueva J., Gutierrez L.M., Davletov B.: Alpha-synuclein sequesters arachidonic acid to modulate SNARE-mediated exocytosis // *EMBO Rep.* - 2010. - Vol. 11. - P. 528-533.
32. Delaville C., De Deurwaerdère P., Benazzouz A. Noradrenaline and Parkinson's Disease // *Front. Syst Neurosci.* - 2011. - Vol. 5. - P. 31.
33. Dias D.P., Oliveira M., Salgado H.C., Fazan R.Jr. Ovariectomy does not affect the cardiac sympathovagal balance of female SHR but estradiol does // *Pain.* - 2010. - Vol. 151, № 3. - P. 806-815.
34. Dickson D.W., Braak H., Duda J.E., et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria // *Lancet Neurol.* - 2009. - Vol. 8. - P. 1150-1157.
35. Doodipala Samba Reddy Neurosteroids: Endogenous Role in the Human Brain and Therapeutic Potentials // *Prog. Brain Res.* - 2010. - Vol. 186. - P. 113–137.
36. Enciu A. M., Nicolescu M. I., Manole C. G. , Mureşanu D.F., Popescu L. M., Popescu B. O. Neuroregeneration in neurodegenerative disorders. // *BMC Neurol.* - 2011. - Vol. 11. - P. 75.
37. Estai Mohamed Abdalla, Suhaimi Farihah, [...], and Soelaiman Ima-Nirwana Clinics (Sao Paulo) Expression of TGF- β 1 in the blood during fracture repair in an estrogen-deficient rat Model // 2011. - Vol. 66, № 12. - P. 2113-21.
38. Fabris B., Candido R., Bortoletto M., Toffoli B., Bernardi S., Stebel M., Bardelli M., Zentilin L., Giacca M., Carretta R. Stimulation of cardiac apoptosis in ovariectomized hypertensive rats: potential role of the renin- angiotensin system // *J. Hypertens.* - 2011. - Vol. 29, № 2. - P. 273-281.
39. Fahn S., Sulzer D. Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease // *J. of The American Society for Experimental Neuro Therapeutics.* - 2004. - Vol. 1. - P. 139-154.
40. Fernández-Ruiz J., Moreno-Martet M., Rodríguez-Cueto C., Palomo-Garo C., Gómez-Cañas M., Valdeolivas S., Guaza C., Romero J., Guzmán M., Mechoulam R., Ramos J. A.

- Prospects for cannabinoid therapies in basal ganglia disorders // *Br. J. Pharmacol.* - 2011. - Vol. 163, № 7. - P. 1365–1378.
41. Fuentes R., Petersson P., Siesser W.B., Caron M.G., Nicoletti M.A. Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease // *Science*. - 2009. - Vol. 323. - P.1578-1582.
42. Fuentes R., Petersson P., Nicoletti M.A.L. Restoration of locomotive function in Parkinson's disease by spinal cord stimulation: mechanistic approach // *Eur. J. Neurosci.* 2010. - Vol. 32, № 7. - P. 1100-1108.
43. Furuta M., Fukushima A., Chiba S., Sano A., Akema T., Kimura F., Funabashi T. Progesterone receptor immunoreactivity in the brains of ovariectomized aged rats // *Exp. Neurol.* - 2010. - Vol. 224, № 1. - P. 163-169.
44. Galoyan A.A., Khalaj N., Hambardzumyan L.E, Manukyan L.P., Meliksetyan I.B., Chavushyan V.A., Sarkisian V.H., Sarkissian J.S. Protective Effects of Hypothalamic Proline-Rich Peptide and Cobra Venom *Naja Naja Oxiana* on Dynamics of Vestibular Compensation Following Unilateral Labyrinthectomy // *Neurochem. Res.* - 2010. - Vol. 35. - P. 1747-1760.
45. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Chavushyan E.A., Sulkhanyan R.M., Avakyan Z.E., Avetisyan Z.A., Grigorian Y.Kh., Abrahamyan D.O. Neuroprotective action of hypothalamic peptide PRP-1 at various time survival following spinal cord hemisection // *Neurochem. Res.* (New York) . - 2005. - Vol. 30, № 4. - P. 507-525.
46. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Chavushyan V.A., Meliksetyan I.B., Avakyan Z.E., Poghosyan M.V., Vahradyan H.G., Mkrtchian H.H., Abrahamyan D.O. Neuroprotection by hypothalamic peptide proline-rich peptide-1 in Abeta 25-35 model of Alzheimer's disease // *Alzheimer's & Dement.* - 2008. - Vol. 4, № 5. - P. 332-344.
47. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Chavushyan V.A., Meliksetyan I.B., Avakyan Z.E., Sulkhanyan R.M., Poghosyan M.V., Avetisyan Z.A. Neuroprotective action of new

- hypothalamic peptide PRP-3 at various time survival following spinal cord hemisection // Neurochemical Journal (RAS and NAS RA) . - 2007. - Vol. 1, № 2. - P. 160-172.
48. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Kipriyan T.K., Sarkissian E.J., Chavushyan E.A., Meliksetyan I.B., Abrahamyan S.S., Grigorian Y.Kh., Avetisyan Z.A., Otieva N.A. Protective Effect of a New Hypothalamic Peptide Against Cobra Venom and Trauma Induced Neuronal Injury // Neurochemical Research (New York). - 2001. - Vol. 26, № 8. - P. 1023-1038.
49. Galvin J.E., Lee VM, Trojanowski JQ: Synucleinopathies: clinical and pathological implications // Arch. Neurol. 2001. - Vol. 58. P. 186-190.
50. Gao X.F., Wang W., Yu Q., Burnstock G., Xiang Z.H., He C. Astroglial P2X7 receptor current density increased following long-term exposure to rotenone // Purinergic Signal. - 2011. - Vol. 7, № 1. - P. 65-72.
51. Giardino L., Zanni M., Fernandez M., et al. Plasticity of GABA(a) system during ageing: focus on vestibular compensation and possible pharmacological intervention // Brain Res. - 2002. - Vol. 929. - P. 76-86.
52. Gubellini P., Saulle E., Centonze D., Costa C., Tropepi D., Bernardi G., et al. Corticostriatal LTP requires combined mGluR1 and mGluR5 activation // Neuropharmacology. - 2003. - Vol. 44. - P. 8–16.
53. Hambartsumyan D.K, Vardanyan F.G., Gevondyan K.A., Kamalyan R.G., Galoyan A.A. // Neurochemical Journal (Moscow). - 2003. - Vol. 20. - P. 145-152.
54. Hosseini M., Nemati Karimooy H.A., Hadjzadeh M.A., Safari V. Inducible nitric oxide synthase inhibitor aminoguanidine, differently affects Morris water maze tasks of ovariectomized and naïve female rats // Acta Physiol. Hung. - 2011. - Vol. 98, № 4. - P. 421-432.
55. Huang R., Ke W., Liu Y., Wu D., Feng L., Jiang C., Pei Y. Gene therapy using lactoferrin-modified nanoparticles in a rotenone-induced chronic Parkinson model // J. Neurol. Sci. - 2010. - Vol. 290, № 1-2. - P. 123-130.

56. Hubscher C.H., Fell J.D., Gupta D.S. Sex and hormonal variations in the development of at-level allodynia in a rat chronic spinal cord injury model // *Neurosci. Lett.* - 2010. - Vol. 477, № 3. - P. 153-6.
57. Hyun Jung Kim, Woong Sun. Adult Neurogenesis in the Central and Peripheral Nervous Systems // *Int. Neurorol. J.* - 2012. - Vol. 16, № 2. - P. 57–61.
58. Imai Yuzuru, Venderova Katerina, Lim Kah-Leong Animal Models of Parkinson's Disease // *Parkinsons Dis.* - 2012. - Vol. 2012. - P. 729428.
59. Iwai A., Masliah E., Yoshimoto M., Ge N., Flanagan L., de Silva H.A., Kittel A., Saitoh T.: The precursor protein of non-A beta component of Alzheimer's disease amyloid is a presynaptic protein of the central nervous system // *Neuron.* - 1995. - Vol. 14. - P. 467-475.
60. Johnston A.R., Him A., Dutia M.B. Differential regulation of GABA (a) and GABA (b) receptors during vestibular compensation // *Neuroreport.* - 2001. - Vol. 12. - P. 597-600.
61. Kah-Leong Lim, Cheng-Wu Zhang Molekular events underlying Parkinson's disease – an interwoven tapestry // *Frontiers in Neurology.* - 2013. - V. 4, № 33. - P. 1-10.
62. Kalaitzakis M.E., Graeber M.B., Gentleman S.M., Pearce R.K. Controversies over the staging of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease // *Acta Neuropathol.* - 2008. - Vol. 116. - P. 125-128.
63. Khanh vinh quốc Lương, Lan Thi Hoàng Nguyễn. Theoretical basis of a beneficial role for vitamin D in viral hepatitis // *World journal of Gastroenterology.* – 2012. – Vol. – 18, № 38. – P. 5338-5350.
64. Knaryan V. H., Samantaray S., Le Gal C., Ray S. K., Banik N.L.. Tracking extranigral degeneration in animal models of Parkinson's disease: Quest for effective therapeutic strategies // *J. Neurochem.* - 2011. - Vol. 118, № 3. - P. 326–338.
65. Koji Ito, Yoshitaka Hirooka, Yoshikuni Kimura, Yoji Sagara, Kenji Sunagawa Ovariectomy Augments Hypertension Through Rho-Kinase Activation in the Brain Stem in Female Spontaneously Hypertensive Rats // *Hypertension.* - 2006. - Vol. 48, № 4. - P. 651-657.

66. Konkle A.T., McCarthy M.M. Developmental time course of estradiol, testosterone, and dihydrotestosterone levels in discrete regions of male and female rat brain // *Endocrinology*. - 2011. - Vol. 152, № 1. - P. 223-35.
67. Kramer M.L., Schulz-Schaeffer W.J.: Presynaptic alpha-synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies // *J. Neurosci*. - 2007. - Vol. 27. - P. 1405-1410.
68. Lang A. E. The progression of Parkinson disease // *A hypothesis Neurology*. - 2007. - Vol. 68. - P. 948–952.
69. Langston J.W. The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the Iceberg // *Annals of Neurology*. - 2006. - Vol. 59, № 4. - P. 591–596.
70. Lawson K.P., Nag S., Thompson A.D., Mokha S.S. Sex-specificity and estrogen-dependence of kappa opioid receptor-mediated antinociception and antihyperalgesia // *Pain*. - 2010. - Vol. 151, № 3. - P. 806-815.
71. Lebel M., Robinson P., Cyr M. Canadian Association of Neurosciences Review: the role of dopamine receptor function in neurodegenerative diseases // *Can. J. Neurol. Sci*. - 2007. - Vol. 34, № 1. - P. 18-29.
72. Lim S.Y., Fox S.H., Lang A.E. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease // *Arch Neurol*. - 2009. - Vol. 66. - P. 167-172.
73. Linazasoro G. Pathophysiology of motor complications in Parkinson disease: postsynaptic mechanisms are crucial // *Arch. Neurol*. - 2007. - Vol. 64, № 1. - P. 137-140.
74. Liou C.M., Yang A.L., Kuo C.H., Tin H., Huang C.Y., Lee S.D. Effects of 17beta-estradiol on cardiac apoptosis in ovariectomized rats // *Cell Biochem. Funct*. - 2010. - Vol. 28, № 6. - P. 521-528.
75. McCormick CM. Effect of neonatal ovariectomy and estradiol treatment on corticosterone release in response to stress in the adult female rat // *Stress*. – 2011. – Vol. 14, № 1. – P. 82-87.

76. Meliksetyan I.B., Minasyan A.L., Aznauryan A.V., Danielyan M.A., Poghosyan M.V., Khudaverdyan D.N., Sarkisian V.H., Sarkissian J.S. The comparative study of degenerative and regenerative processes in flexor and extensor branches of sciatic nerve after the crush in condition of protection by parathyroid hormone, proline-rich peptide (PRP-1) and central Asian cobra venom *Naja naja oxiana* // *The New Armenian Med. Journ.* - 2011. - Vol. 5, № 4. - P. 12-25.
77. Mendritzki S., Schmidt S., Szczepan T., Zhu X.R., Segelcke D., Lubbert H. Spinal cord pathology in alpha-synuclein transgenic mice // *Parkinson's Disease.* - 2010. - Vol. 2010. - P. 375-462.
78. Minasyan A.L., Aznauryan A.V., Meliksetyan I.B., Chavushyan V.A., Sarkissian J.S., Galoyan A.A. Morphological–histochemical study of neurodegenerative and regenerative processes in flexor and extensor collaterals of the sciatic nerve after crushing in the presence of PRP-1 // *Neurochemical Journal.* - 2011. - Vol. 5, № 4. - P. 278-284.
79. Molina-Hernández M., Téllez-Alcántara N.P., Olivera-López J.I., Jaramillo M.T. The folic acid combined with 17- β estradiol produces antidepressant-like actions in ovariectomized rats forced to swim // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* - 2011. - Vol. 35, № 1. - P. 60-66.
80. Moreira C.G., Barbiero J.K., Ariza D., Dombrowski P.A., Sabioni P., Bortolanza M., Cunha C.D., Vital M.A., Lima M.M. Behavioral, Neurochemical and Histological Alterations Promoted by Bilateral Intranigral Rotenone Administration: A New Approach for an Old // *Neurotoxin. Neurotox. Res.* - 2011. - Sep 28.
81. Murphy D.D., Rueter S.M., Trojanowski J.Q., Lee V.M. Synucleins are developmentally expressed, and alpha-synuclein regulates the size of the presynaptic vesicular pool in primary hippocampal neurons // *J. Neurosci.* - 2000. - Vol. 20. - P. 3214-3220.

82. Nadal-Casellas A., Proenza A.M., Lladó I., Gianotti M. Effects of ovariectomy and 17- β estradiol replacement on rat brown adipose tissue mitochondrial function // *Steroids*. - 2011. - Vol. 76, № 10-11. - P. 1051-1056.
83. Neumann M., Kahle P.J., Giasson B.I., Ozmen L., Borroni E., Spooen W., Muller V., Odoy S., Fujiwara H., Hasegawa M., Iwatsubo T., Trojanowski J.Q., Kretschmar H.A., Haass C. Misfolded proteinase K-resistant hyperphosphorylated alpha-synuclein in aged transgenic mice with locomotor deterioration and in human alpha-synucleinopathies // *J. Clin. Invest.* - 2002. - Vol. 110. - P. 1429-1439.
84. Norazit A., Meedeniya A.C., Nguyen M.N., Mackay-Sim A. Progressive loss of dopaminergic neurons induced by unilateral rotenone infusion into the medial forebrain bundle // *Brain Res.* - 2010. - Vol. 11, № 1360. - P. 119-129.
85. Owens D.F., Kriegstein A.R. Is there more to GABA than synaptic inhibition // *Nat. Rev. Neuroscience.* - 2002. - Vol. 3. - P. 715-727.
86. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* // Acad. Press, New York, 5th ed. - 2005. - 367 p.
87. Paul J., Kuruvilla K.P., Mathew J., Kumar P., Paulose C.S. Dopamine D₁ and D₂ receptor subtypes functional regulation in cerebral cortex of unilateral rotenone lesioned Parkinson's rat model: Effect of serotonin, dopamine and norepinephrine // *Parkinsonism Relat Disord.* - 2011. - Vol. 17, № 4. - P. 255-259.
88. Paul J., Nandhu M.S., Kuruvilla K.P., Paulose C.S. Dopamine D₁ and D₂ receptor subtypes functional regulation in corpus striatum of unilateral rotenone lesioned Parkinson's rat model: effect of serotonin, dopamine and norepinephrine // *Neurol. Res.* - 2010. - Vol. 32, № 9. - P. 918-924.
89. Pedrosa D.J., Timmermann L. Review: management of Parkinson's disease // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* - 2013. - Vol. 9. P. 321-340.
90. Perez-Costas Emma, Melendez-Ferro Miguel, Roberts Rosalinda C. Basal ganglia pathology

- in schizophrenia: dopamine connections and anomalies // *J. Neurochem.* – 2010. – Vol. 113, № 2. – P. 287–302.
91. Pérez C., Navarro A., Martínez E., Ordóñez C., Del Valle E., Tolivia J. Age-related changes of apolipoprotein D expression in female rat central nervous system with chronic estradiol treatment. *Age (Dordr).* – 2011.
92. Pérez C., Navarro A., Martínez E., Ordóñez C., Del Valle E., Tolivia J. Age-related changes of apolipoprotein D expression in female rat central nervous system with chronic estradiol treatment // *J. Age (Dordr).* - 2012. - Vol. 34, № 4. - P. 895-904.
93. Picazo O., Becerril-Montes A., Huidobro-Perez D., Garcia-Segura L.M. Neuroprotective actions of the synthetic estrogen 17alpha-ethynylestradiol in the hippocampus // *Cell. Mol. Neurobiol.* - 2010. - Vol. 30, № 5. - P. 675-682.
94. Picazo O., Becerril-Montes A., Huidobro-Perez D., Garcia-Segura L.M. Neuroprotective actions of the synthetic estrogen 17alpha-ethynylestradiol in the hippocampus // *Cell. Mol. Neurobiol.* - 2010. - Vol. 30, № 5. - P. 675-682.
95. Picconi B., Pisani A., Barone I., Bonsi P., Centonze D., Bernardi G., Calabresi P. Pathological Synaptic Plasticity in the Striatum: Implications for Parkinson's Disease (Review) // *Neuro Toxicology.* - 2005. - Vol. 26. - P. 779-783.
96. Pierantozzi M., Palmieri M.G., Galati S., et al. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation changes spinal cord excitability in Parkinson's disease patients // *J. Neural Transm.* - 2008. - Vol. 115. - P. 731-735.
97. Qian L., Flood P.M., Hong J-S. Neuroinflammation is a key player in Parkinson's disease and a prime target for therapy // *J. Neural Transm.* - 2010. - Vol. 117. - P. 971-979.
98. Radad K., Hassanein K., Moldzio R., Rausch W.D. Vascular damage mediates neuronal and non-neuronal pathology following short and long-term rotenone administration in Sprague-Dawley rats // *Exp. Toxicol. Pathol.* - 2013. - Vol. 65, № 1-2. - P. 41-47.

99. Radenahmad N., Saleh F., Sawangjaroen K., Vongvatcharanon U., Subhadhirasakul P., Rundorn W., Withyachumnarnkul B., Connor J.R. Young coconut juice, a potential therapeutic agent that could significantly reduce some pathologies associated with Alzheimer's disease: novel findings // *Br. J. Nutr.* - 2011. - Vol. 105, № 5. - P. 738-746.
100. Rao S.P., Sikdar SK. Acute treatment with 17beta-estradiol attenuates astrocyte-astrocyte and astrocyte-neuron communication // *Glia.* - 2007. – Vol. 55, № 16. – P. 1680-1689.
101. Sales S., Ureshino R.P., Pereira R.T., Luna M.S., Pires de Oliveira M., Yamanouye N., Godinho R.O., Smaili S.S., Porto C.S., Abdalla F.M. // *Life Sci.* - 2010. – Vol. 86, № 21-22. – P. 832-838.
102. Sarkissian J.S, Chavushyan V.A., Meliksetyan I., Poghosyan M., Avakyan Z., Voskanyan A., Mkrtchian H., Kamenetsky V., Abrahamyan D. Protective effect of *Naja naja oxiana* cobra venom in rotenone-induced model of Parkinson's disease: electrophysiological and histochemical analysis // *New Armenian Medical Journal.* - 2007. - Vol. 1. - P. 43-56.
103. Sánchez Maria Gabriela, Morissette Marc, Di Paolo Thérèse. Estradiol and brain serotonin reuptake transporter in long-term ovariectomized parkinsonian monkeys // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* - 2013. - Vol. 45. - P. 170-177.
104. Saprionov N.S., Fedotova Yu.O., Malygina E.I. Modulatory Effect of 8-OH-DPAT on Behavior of Ovariectomized Female Rats // *Translated from Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny.* - 2004. - Vol. 137, № 1. - P. 51-55.
105. Sarajari S., Oblinger M.M. Estrogen effects on pain sensitivity and neuropeptide expression in rat sensory neurons // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* - 2010. - Vol. 122, № 1-3. - P. 100-105.
106. Schmidt S., Linnartz B., Mendritzki S., Szczepan T., Stichel C.C., Lübbert H. Transgenic mouse models for Parkinson's disease display structural and functional pathology in glial mitochondria // *Submitted to Human Molecular Genetics.* - 2010.

- 107.Schulz-Schaeffer W.J. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia // *Acta Neuropathol.* - 2010. - Vol. 120. - P. 131-143.
- 108.Shaw M. A., Whitaker E. M., Hervey E., Hervey G. R. The effects of ovarian hormones on regulation of energy balance in Zucker rats // *J. Endocrinol.* -1983. -Vol. 98. - P. 165-171.
- 109.Shults C.W., Rockenstein E., Crews L., Adame A., Mante M., Larrea G., Hashimoto M., Song D., Iwatsubo T., Tsuboi K., Masliah E. Neurological and neurodegenerative alterations in a transgenic mouse model expressing human alpha-synuclein under oligodendrocyte promoter: implications for multiple system atrophy // *Journal of Neuroscience* . - 2005. -Vol. 25, № 46. - P. 10689-10699.
- 110.Smith Y., Wichmann T., Factor S. A., DeLong M.R. Parkinson's Disease Therapeutics: New Developments and Challenges Since the Introduction of Levodopa // *Neuropsychopharmacology.* - 2012. - Vol. 37, № 1. - P. 213–246
- 111.Spary E.J, Maqbool A, Batten T.F. Changes in oestrogen receptor alpha expression in the nucleus of the solitary tract of the rat over the oestrous cycle and following ovariectomy // *J. Neuroendocrinol.* - 2010. - Vol. 22, № 6. - P. 492-502.
112. Srinivasan V., Cardinali D.P., Srinivasan U. S., Kau C. r, Brow G.M.n, Warren Spenc D. e, Hardeland R., Pandi-Perumal S. R.. Therapeutic potential of melatonin and its analogs in Parkinson's disease: focus on sleep and neuroprotection // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* - 2011. - Vol. 4, № 5. - P. 297–317.
- 113.Stichel C.C., Zhu X.-R., Bader V., Linnartz B., Schmidt S., Lübbert H. Mono- and double-mutant mouse models of Parkinson's disease display severe mitochondrial damage // *Human Molecular Genetics.* - 2007. - Vol. 16, № 20. - P. 2377-2393.
- 114.Sulzer D., Surmeier D.J. Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease // *Mov. Disord.* - 2013. - Vol. 28. - P. 41-50.

115. Tanner C.M., Kamel F., Ross G.W., Hoppin J.A., Goldman S.M., Korell M., Marras C., Bhudhikanok G.S., Kasten M., Chade A.R., Comyns K., Richards M.B., Meng C., Priestley B., Fernandez H.H., Cambi F., Umbach D.M., Blair A., Sandler D.P., Langston J.W. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease // *Environ. Health Perspect.* - 2011. - Vol. 119, № 6. - P. 866-872.
116. Tanidir Y., Ercan F., Tarcan T. Exogenous testosterone and estrogen affect bladder tissue contractility and histomorphology differently in rat ariectomy model // *J. Sex. Med.* - 2011. - Vol. 8, № 6. - P. 1626-1637.
117. Tighilet B., Lacour M. Gamma amino-butyric acid (GABA) immunoreactivity in the vestibular nuclei of normal and unilateral vestibular neurectomized cats // *Eur. J. Neurosci.* 2001. - Vol. 13. - P. 2255-2267.
118. Toran-Allerand C.D., Tinnikov A.A., Singh R.J., Nethrapalli I.S. 17alpha-estradiol: a brain-active estrogen? // *Endocrinology.* - 2005. - Vol. 146, № 9. - P. 3843-3850.
119. Unal D., Halici Z., Altunkaynak Z., Keles O.N., Oral E., Unal B. A new hypothesis about neuronal degeneration appeared after a rat model of menopause // *Neurodegener Dis.* - 2012. - Vol. 9, № 1. - P. 25-30.
120. Vilhena-Franco T., Mecawi A.S., Elias L.L., Antunes-Rodrigues J. Oestradiol potentiates hormone secretion and neuronal activation in response to hypertonic extracellular volume expansion in ovariectomised rats // *Journal of Neuroendocrinology.* - 2011. - Vol. 23. - P. 481-489.
121. Vivacqua G., Casini A., Vaccaro R., Fornai F., Yu S., D'Este L. Different sub-cellular localization of alpha-synuclein in the C57BL/6J mouse's central nervous system by two novel monoclonal antibodies // *J. Chem. Neuroanat.* - 2011a. - Vol. 41. - P. 97-110.
122. Vivacqua G., Casini A., Vaccaro R., Salvi E.P., Pasquali L., Fornai F., Yu S., D'Este L. Spinal cord and parkinsonism: Neuromorphological evidences in humans and experimental studies // *J. Chem. Neuroanat.* - 2011b. - Vol. 42, № 4. - P. 327-340.

123. Wang A.C., Hara Y., Janssen W.G., Rapp P.R., Morrison J.H. Synaptic estrogen receptor- α levels in prefrontal cortex in female rhesus monkeys and their correlation with cognitive performance // *J. Neurosci.* - 2010. - Vol. 30, № 38. - P. 12770-12776. *Stress.* - 2011. - Vol. 14, № 1. - P. 82-7.
124. Waters E.M., Yildirim M., Janssen W.G., Lou W.Y., McEwen B.S., Morrison J.H., Milner T.A. Estrogen and aging affect the synaptic distribution of estrogen receptor β -immunoreactivity in the CA1 region of female rat hippocampus // *Brain Res.* - 2011. - Vol. 1379. - P. 86-97.
125. Williams T.J., Mitterling K.L., Thompson L.I., Torres-Reveron A., Waters E.M., McEwen B.S., Gore A.C., Milner T.A. Age- and hormone- regulation of opioid peptides and synaptic proteins in the rat dorsal hippocampal formation // *Brain Res.* - 2011. - Vol. 1379. - P. 71-85.
126. Wu Y.N., Munhall A.C., Johnson S.W. Mitochondrial uncoupling agents antagonize rotenone actions in rat substantia nigra dopamine neurons // *Brain Res.* - 2011. - Vol. 1395. - P. 86-93.
127. Yamanaka T., Him A., Cameron S.A., Dutia M.B. Rapid compensatory changes in GABA receptor efficacy in rat vestibular neurons after unilateral labyrinthectomy // *J. Physiol.* - 2000. - P. 413-424.
128. Yazawa I., Giasson B.I., Sasaki R., et al. Mouse model of multiple system atrophy α -synuclein expression in oligodendrocytes causes glial and neuronal degeneration // *Neuron.* - 2005. - Vol. 45, № 6. - P. 847-859.
129. Yenkovyan K., Safaryan K., Chavushyan V., Meliksetyan I., Navasardyan G., Sarkissian J., Galoyan A., Aghajyanov M. Neuroprotective action of proline-rich polypeptide-1 in β -amyloid induced neurodegeneration in rats // *Brain Research Bulletin.* - 2011. - Vol. 86. - P. 262-271.

130. Yildirim M., Janssen W.G., Lou W.Y., Akama K.T., McEwen B.S., Milner T.A., Morrison J.H. Effects of estrogen and aging on the synaptic distribution of phosphorylated Akt-immunoreactivity in the CA1 region of the female rat hippocampus // *Brain Res.* - 2011. - Vol. 1379. - P. 98-108.
131. Zhao L., Yao J., Mao Z., Chen S., Wang Y., Brinton R.D. 17 β -Estradiol regulates insulin-degrading enzyme expression via an ER β /PI3-K pathway in hippocampus: relevance to Alzheimer's prevention // *Neurobiol. Aging.* - 2011. – Vol. 32, № 11. – P. 1949-1963.
132. Zoth N., Weigt C., Laudenschlager U., Diel P. Physical activity and estrogen treatment reduce visceral body fat and serum levels of leptin in an additive manner in a diet induced animal model of obesity // *J. Neuroendocrinol.* - 2010. – Vol. 22, № 6. – P. 492-502.