

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
Լ.Ա. ՕՐԲԵԼՈՒ ԱՆՎԱՆ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

**ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ ՆԱՆԵ ԱՐԱՅԻ**

**ՊԱՐԿԻՆՍՈՆԻ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՄՈԴԵԼՆԵՐՄ ՕՎԱՐԷՔՏՈՄԻԱՅԻ և ՄԻՆԷՍՏՐՈԼԻ  
ՊՐՈՏԵԿՏԻԱՅԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ՈՂՆՈՒՂԵՂԻ և ՄԵՆՏՈՒԹԻ ՆԵՅՐՈՆՆԵՐԻ  
ՄԻՆԱՊՏԻԿ ՊՐՈՑԵՍՆԵՐԸ**

Գ.00.09 – «Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիա»  
մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի  
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ –2015

---

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

**ОВСЕПЯН НАНЕ АРАЕВНА**

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

АВТОРЕФЕРАТ

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


ЕРЕВАН 2015

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվ. Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գիտական խորհրդում:

Գիտական ղեկավար՝ Բժշկ. գիտ. դոկտոր, Ա.Լ. Մինասյան  
Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ կենս. գիտ. դոկտոր, Բ.Վ. Ղազարյան  
կենս.գիտ.դոկ.պրոֆ, Խ.Հ. Նահապետյան  
Առաջատար կազմակերպություն Երևանի Պետական բժշկական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը տեղի կունենա 2015թ. դեկտեմբերի 24-ին ժամը 14<sup>00</sup>-ին ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվան Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտում, Ֆիզիոլոգիայի 023 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0028, ք. Երևան, Օրբելի ելք. 22):

Ատենախոսության սեղմագիրն առաքվել է 2015 թ նոյեմբերի 23

023 մասնագիտական խորհրդի  
Գիտական քարտուղար, կ.գ.թ.  Ն.Տ. Թադևոսյան

---

Тема диссертации утверждена в Институте физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА

Научный руководитель: доктор мед. наук А.Л. Минасян

Официальные оппоненты: доктор биол. наук, К.В. Казарян  
доктор биол. наук, проф. Х.О. Нагапетян


Ведущая организация: Ереванский Государственный  
медицинский университет им. М. Гераци

Защита диссертации состоится 24 декабря 2015г. в 14<sup>00</sup>ч. на заседании специализированного совета 023 по физиологии, в Институте физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА (0028, г. Ереван, ул. бр. Орбели 22).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА и на сайте [www.physiol.sci.am](http://www.physiol.sci.am)

Автореферат разослан 23 ноября 2015г.

Ученый секретарь специализированного  
совета 023, кандидат биол. наук

 Н.Տ. Թադևոսյան

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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 эстрогена (E) первоначально affects микроотубульную 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]. 17 $\beta$ -эстрадиол (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, эстроген (E) также опосредует повышенный синаптогенез в гиппокампальном CA1 и усиливает память, преимущественно у молодых самок крыс, однако в аксошипиковых синапсах CA1 гиппокампа уровни эстрогенного иммунореактивного рецептора  $\beta$  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 эстрогенный рецептор -  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) 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, помимо гиппокампальных, также на корковых E рецепторах для терапевтической действенности в отношении когниции [Wang A. et al., 2011]. Исследовали эффекты E2 на экспрессию мускариновых ацетилхолиновых рецепторных подтипов и E рецептора альфа в крысином гиппокампе, полученном от OVX крыс, что может быть полезным для объяснения механизмов, вовлекаемых в изменения когнитивной функции у постменопаузной женщины и при нейродегенеративных заболеваниях [Cardoso C. et al., 2010]. Показано, что физиологическая концентрация E может помочь поддержать длительную нейрональную жизнеспособность регуляцией экспрессии членов Vcl-2 (B-cell lymphoma 2) семейства. Даже после периода гормональной депривации, лечение E2 способно восстановить экспрессию Vax (Vcl-2-associated X protein) и Vcl-2 контрольных уровней, что предусматривает 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 болезни Паркинсона (БП), воздействуя на поведенческие и биохимические сдвиги 6-ОНДА (6-hydroxydopamine) вызванной гибелью нигральной допаминергической (ДА) клетки [Baraka A. et al., 2011].

**Цель и задачи исследования:** Целью исследования явилось определение у подверженных овариэктомии (OVX) крыс, у таковых на Ротеноновой модели БП, у последних с протекцией синестролом (С) изменения соотношения возбудительных и депрессорных реакций в мотонейронах (МН) спинного мозга (СМ) на высокочастотную стимуляцию (ВЧС) экстензорного (n. Peroneus communis - P) и флексорного (n. Gastrocnemius - G) коллатеральных ответвлений седалищного нерва, компактного отдела черной субстанции (substantia nigra compacta – SNc), а также в нейронах SNc - на ВЧС хвостатого ядра и скорлупы (Caudate Putamen-CPu).

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

- МН СМ в условиях ВЧС Р, G и SNc у OVX крыс;
- нейронов SNc на ВЧС СРu у OVX крыс;
- МН СМ при ВЧС Р, G и SNc на модели БП в условиях OVX;
- нейронов SNc при ВЧС СРu на модели БП в условиях OVX;
- МН СМ при ВЧС Р, G и SNc на модели БП в условиях OVX при системной инъекции С
- нейронов SNc при ВЧС СРu на модели БП, в условиях OVX при 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 СРu - 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 СРu – 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. Следует констатировать, в целом, снижение количества и выраженности тетанических депрессорных эффектов на модели БП в сочетании с OVX, а с применением С - значительное их превышение при активации МН СМ нервами, в особенности, выраженное на стимуляцию SNc.

**Научно-практическое значение.** Продолжает оставаться крайне актуальным гормональное лечение постменопаузной женщины со всеми вытекающими последствиями, в том числе когнитивными расстройствами и неизбежной опасностью инициации нейродегенерации, в том числе БП и болезни Альцгеймера (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 нейродегенерации. В частности,

полагается его возможное привлечение в будущем для предотвращения и значительного улучшения БА, вызываемой с началом менопаузы, благодаря 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 возбуждающих 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 и 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 источников. Иллюстрирована 24 рисунками.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили в 4-х сериях полухронических экспериментов на зрелых крысах самках Альбино ( $250 \pm 30$ 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  $0.1 \mu\text{л}/\text{мин}$ ) 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 нормой [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 СРu ( $AP+1.7$ ,  $L \pm 2.0$ ;  $DV+4.0 \text{ мм}$ ). Эксперименты проводили придерживаясь «правил ухода за лабораторными животными» (публикации НИИ за № 85-23, исправленной в 1985 году). OVX или удаление яичников осуществлялось в ходе лапаротомии у животных наркотизированных пентобарбиталом натрия ( $40 \text{ мг}/\text{кг}$ , в/б). 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: крапнеотомию (удаление костей черепа от брегмы до лямбды, с отсепаровкой твердой мозговой оболочки), ламинэктомию пояснично–крестцового отдела СМ и выделение Р и G. 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  $\mu\text{M}$ , 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).

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 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, выводит «растер» пре- 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 (PETH 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 достоверность различий межспайковых интервалов 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.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Сравнительный анализ импульсной активности одиночных МН СМ и нейронов SNc

спустя 4 нед после OVX (95 и 60 клеток, соответственно) выявил формирование возбудительных и депрессорных ответов в МН СМ на ВЧС Р, G и SNc и нейронов SNc при ВЧС СРu.

Анализ на основе усредненного количества спайков с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц, спустя 4 нед после OVX, по сравнению с престаимульным 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-кратного); ТД в разнонаправленной комбинации с ПТП исчислялась в пределах 3.0-кратного занижения, опять ниже нормы (4.0-кратного); ТП в возбудительной комбинации проявлялась в пределах 9.0-кратного завышения престаимульного уровня, что уже намного превышало норму (4.75-кратное); ТП в комбинации с ПТД достигала 4.66-кратного завышения, что также превышало норму (2.8-кратное). 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 престаимульной активности, что было ниже нормы (3.0-кратного), ТД в сочетании с ПТП характеризовалась 2.0-кратным снижением активности, что не достигало нормы (3.5-кратное); ТП в возбудительной комбинации выявлялась в виде 2.66-кратного превышения, что приближалось к норме (2.83-кратного), 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. Таким образом, в МН СМ на ВЧС экстензорного нерва, наряду с относительно хуже выраженной постстимульной депрессорной активностью, 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 престаимульной активности, что оказалось несколько выше и ниже нормы (2.5 и 3.33, соответственно); ТП в возбудительной 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 (1.76). Иными словами, в МН СМ на ВЧС SNc не было обнаружено особой разницы в постстимульных проявлениях активности. Наконец, в нейронах SNc на ВЧС СРu ТД в ТД ПТД равнялось норме (8.0), ТД в ТД ПТП достигала 5.0-кратного занижения престаимульной активности, ниже нормы (7.0), ТП в ТП ПТП и ТП ПТД приближалась к норме порядка 1.37 и 1.5 против 1.75 и 1.3-кратного в норме. 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 выраженности депрессорных и возбудительных эффектов в условиях OVX, по сравнению с нормой, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растеров пре- и постстимульных тетанических депрессорных эффектов, 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. 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); ТД в сочетании с ПТП – 2.78-кратного занижения, выше нормы (2.42); ТП в ТП ПТП достигала 10.17-кратного превышения, намного выше нормы (6.1), а ТП с ПТД – порядка 4.05-кратного превышения, равного норме (4.0). На ВЧС G в МН СМ ТД в ТД ПТД достигала лишь 1.62-кратного занижения, ниже нормы (2.27); ТД с ПТП – 2.34-кратного занижения, несколько выше нормы (2.22), ТП в ТП ПТП также оказалась несколько выше нормы (3.93 против 3.2), а ТП в ТП ПТД исчислялась в пределах намного ниже нормы (1.2 против 5.3). 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), ТД в сочетании с ПТП - порядка 2.46-кратного занижения, в пределах нормы (2.4), ТП в ТП ПТП – 5.5-кратного превышения, ниже нормы (6.36), а ТП в ТП ПТД – 1.7-кратного превышения, ниже нормы (2.44). Наконец, в нейронах SNc на ВЧС СРи ТД в депрессорной последовательности достигала 5.1-кратного занижения престоимой активности, меньше нормы (7.77), ТД в ТД ПТП- 4.73-кратного занижения, значительно ниже нормы (15.07), ТП в ТП ПТП – исчислялась порядка лишь 1.5-кратного превышения, также намного ниже нормы (6.4), а ТП В ТП ПТД -1.79-кратного превышения, опять ниже нормы (3.15). Таким образом, в целом, по степени выраженности, депрессорные реакции в МН СМ на ВЧС экстензорного нерва выявлялись несколько меньше или выше нормы в соответствующих последовательностях, на ВЧС флексорного нерва – меньше или равно норме, а на ВЧС SNc – или намного превышали норму или приравнивались к ней. Возбудительные же реакции в МН СМ на ВЧС нервов, были завышенными лишь в чисто возбудительной последовательности эффектов, в разнонаправленной - равно или намного ниже нормы для нервов Р и G, соответственно, а на ВЧС SNc - как правило ниже нормы. Что же касается нейронов SNc, то как в депрессорных, так и возбудительных 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 возбудительными, оказались в несколько большем количестве, в МН СМ на ВЧС SNc возбудительные реакции значительно превалировали над депрессорными преимущественно в однонаправленной последовательности, но в нейронах SNc, наоборот, резко превалировали депрессорные эффекты над возбудительными.

## **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 возбудительных и депрессорных ответов в МН СМ на ВЧС Р, G, SNc и нейронах 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 раза 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 возбудительной комбинации проявлялась в пределах 6.0-кратного завышения престоимого уровня, что в 1.26 раз превышало норму (4.75), ТП в комбинации с ПТД достигала 4.66-кратного завышения, что в 1.66 раз превышало норму (2.8). Иными словами, налицо превышение возбудительных 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 (3.5), ТП в возбудительной последовательности выявлялась в виде 1.66-кратного превышения исходного уровня, что оказалось в 1.7 раза ниже нормы (2.83), наконец ТП в сочетании с ПТД достигала уже 2.5-



кратного превышения престаимпульной активности, что было в 1.7 раз ниже нормы (4.25). Таким образом, за исключением относительно более выраженной постстимульной депрессии в МН СМ на ВЧС G, их постстимульные возбуждательные проявления активности отставали от нормы, в то время как таковые на ВЧС P превышали норму. В МН СМ на ВЧС Snc ТД в депрессорной последовательности выявлялась в пределах 3.0-кратного занижения, что оказалось несколько выше нормы (2.5), ТД же в сочетании с ПТП достигала лишь 1.0-кратного занижения, что в 3.33 раза было ниже нормы, ТП в возбуждательной последовательности достигала лишь 1.33-кратного завышения, что также оказалось почти 3 раза ниже нормы (4.16), а ТП в сочетании с ПТД выявлялась порядка 1.5-кратного завышения, что приближалось к норме (1.76). Иными словами, в МН СМ на ВЧС Snc по сравнению с нормой, при наличии схожих уровней ТД и ТП в депрессорной и в возбуждательно-депрессорной последовательности, соответственно, таковые в депрессорно-возбуждательной и возбуждательной последовательности 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 (8.0), ТД в сочетании с ПТП достигала 7-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 (1.75), а ТП в сочетании с ПТД исчислялась в пределах 1.8-кратного завышения, что было уже 1.4 раза выше нормы (1.3). Таким образом, в нейронах Snc на ВЧС CPu при относительном снижении депрессорных реакций в депрессорной последовательности, имело место некоторое завышение возбуждательных.

При оценке степени выраженности депрессорных и возбуждательных 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, возбуждательных 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, 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, исчислялась порядка 2.14-кратного занижения, что не достигало нормы (2.5), ТД в сочетании с ПТП – 2.78-кратного, выше нормы (2.42), ТП в ТП ПТП превышала престаимпульный уровень 9.98 раз, выше нормы (6.1), а ТП в сочетании с ПТД – 4.0 раза, т.е. выравнилась с нормой (4.0). 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), ТД в сочетании с ПТП – в пределах 2.34, приближалась к уровню нормы (2.22), но ТП в ТП ПТП достигала 2.74-кратного превышения, ниже нормы (3.2), а ТП в сочетании с ПТП оказалась намного ниже нормы (1.2 против 5.3). В МН СМ на ВЧС Snc ТД в ТД ПТД достигала 3.9-кратного занижения престаимпульного уровня, выше нормы (2.4), но ТД в сочетании с ПТП – 1.97-кратного занижения, уже ниже такового в норме (2.4), ТП в ТП ПТП определялась порядка 1.72-кратного превышения, 3.65 раз ниже нормы (6.36), а ТП в сочетании с ПТД – 1.72-кратного превышения, 1.42 раза ниже нормы (2.44). В нейронах Snc на ВЧС CPu ТД в сочетании с ПТД оказалась в пределах 5.12-кратного занижения, 1.5 раза ниже нормы (7.77), ТД в комбинации с ПТП – еще ниже нормы в 2.56 раз (5.88 против 15.07), ТП в ТП ПТП – даже в 5.82 раза ниже нормы (1.1 против 6.4), а в сочетании с ПТД – 2.78 раза меньше нормы (1.13 против 3.15). Иными словами, по сравнению с нормой, депрессорные реакции по выраженности оказались в большинстве несколько завышенными, в отличие от возбуждательных, преимущественно резко заниженных.

## СООТНОШЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЬНЫХ И ТОРМОЗНЫХ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НА РОТЕНОНОВОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В УСЛОВИЯХ ОВХ ПОД ПРОТЕКТОРНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ СИНЭСТРОЛА

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

В МН СМ на ВЧС Р, G, SNc в норме отмечалось в общем превалирование ТП, за исключением таковой в разнонаправленной последовательности на ВЧС SNc, а в нейронах SNc на ВЧС СРи, наоборот, в которых, наряду с мощными ТД, имели место наименее выраженные ТП. По сравнению с престоимым уровнем, спустя 1 нед после введения ротенона и дополнительно 4 нед после ОВХ, 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. Возбудительные 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 при ВЧС Р - сопровождался превышением активности МН СМ в обеих последовательностях. Наконец, в нейронах SNc на ВЧС СРи при относительном снижении депрессорных реакций, имело место некоторое завышение возбудительных.

Спустя 5 нед на модели БП после ОВХ в условиях протекции С ТД в МН СМ на ВЧС Р в депрессорной комбинации достигала 3.4-кратного занижения престоимой активности, ТД в таковой разнонаправленной – 5.2-кратного, ТП в ТП ПТП и ТП ПТД – всего 1.4- и 1.25-кратного превышения престоимого уровня активности, соответственно. В МН СМ на ВЧС G ТД в ТД ПТД и ТД ПТП выдавала 5.33- и 7.0-кратное занижение, а ТП в ТП ПТП и ТП ПТД достигала лишь 1.63- и 1.37-кратного превышения активности. В МН СМ на ВЧС SNc ТД в ТД ПТД и ТД ПТП выявляла занижение порядка 10.0 и 18.12 -кратного, а ТП в ТП ПТП и ТП ПТД – 1.7 и 1.22-кратное завышение, соответственно. В нейронах SNc при ВЧС СРи ТД в ТД ПТД и ТД ПТП достигала 2.1- и 2.0-кратного занижения, ТП в ТП ПТП и ТП ПТД – 2.0 и 1.8-кратного превышения. Иными словами, в случае МН СМ, активированных Р, применение С приводило к резкому снижению возбудимости, по сравнению с подверженными ОВХ на модели БП без С (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 без С 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 слабо выраженное тетаническое возбуждение в возбудительной последовательности и приближающееся к норме – в возбудительно-депрессорной (1.7 и 1.22 против 4.16 и 1.76 соответственно), возбудительные 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 (1.7 и 1.22 против 4.16 и 1.76). Наконец, в нейронах SNc на ВЧС СРи без и с С, по сравнению с нормой, имелось завышение возбудительных (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 превышала 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 исчислялись в пределах (5.33 и 7.0; 2.0 и 2.0; 3.0 и 3.5).

При ВЧС SNc аналогичные 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 имелося 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 возбуждающих эффектов в норме, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растеров пре – и постстимульных депрессорных, возбуждающих и разнонаправленных проявлений спайковой активности МН СМ на ВЧС нервов Р, 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, выявлено следующее. В МН СМ на ВЧС Р, G, SNc в норме отмечалось в общем превалирование ТП, за исключением таковой в нейронах SNc на ВЧС СРи, в которых, наряду с мощными ТД, тем не менее имели место достаточно выраженные ТП, не ниже вышеотмеченных. Однако, при оценке степени выраженности депрессорных и возбуждающих эффектов в условиях OVX на ротоновой модели БП, по сравнению с нормой, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, пришли к следующему заключению. В целом, по степени выраженности, в условиях OVX на модели БП с 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 возбуждающих 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 возбуждающей последовательности и приравнивания к ней – в возбуждающе-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 4.0; 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. Все вышетенное 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.

## 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 ротоновой 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 нейродегенеративных болезней и дисфункцией памяти и когниции, связывается с уменьшением уровней плазменного Е у самок. При этом, Е играет нейропротекторную роль в ЦНС, улучшая некоторые аспекты нейронального гомеостаза [Pérez C. et al., 2012]. Е также опосредует повышенный синаптогенез в гиппокампальном CA1 и усиливает память, преимущественно у молодых самок крыс [Waters E. et al., 2010]. Поскольку эффекты спада Е и замещения на аккумуляцию нейротоксичного бета амилоидного пептида в трансгенных животных моделях БА вариабильны, исследовали его уровни и оксидативный стресс в нетрансгенной животной модели. Предложено замещение Е в качестве превентивного лечения БА. Возможно супрафизиологические дозы Е способны выработать антиамилоидогенный и антиоксидативный эффект у OVX [Barton A. et al., 2009]. Е при этом, по-видимому, играет ключевую роль. Мозги от OVX крыс продемонстрировали признаки сходные с БА у менопаузной женщины, а предварительные изучения сообщили наличие Е-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 Е, использование которых полагает значительное улучшение при БА [Hosseini M. et al., 2011]. Далее показано, что Е 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, Е опосредует превентивный эффект против БА, вызываемой с началом менопаузы [Zhao L. et al., 2011]. Наконец, исследовали потенциал нейропротекторных воздействий Е2 против каиновой и квинолиновой кислот в гиппокампе зрелых OVX крыс и пришли к заключению, что Е2 осуществляет нейропротекторные воздействия против эксайтотоксических инсультов [Picazo O. et al., 2010].

В трех сериях настоящих полухронических экспериментов на зрелых крысах самках, согласно анализу на основе усредненного количества спайков с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц, было выявлено следующее. Как известно, в МН СМ на ВЧС Р, G, SNc в норме [Sarkissian J. et al., 2007] отмечалось в общем превалирование ТП, за исключением таковой в разнонаправленной последовательности на ВЧС SNc, а в

нейронах SNc на ВЧС СРи, наоборот, в которых, наряду с мощными ТД, имели место наименее выраженные ТП. В *первой серии* в условиях OVX в МН СМ на ВЧС Р, наряду с относительно хуже выраженной ТД, ТП приближалась к норме в ТП ПТП или намного не достигала ее – в ТП ПТД. При ВЧС G очевидно снижение ТД и превышение ТП 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 ТД в ТД ПТП. Во *второй серии* в условиях OVX при сочетании с БП, спустя 5 нед в МН СМ на ВЧС Р налицо превышение возбудительных 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 ТД ПТД и в ТП ПТД, таковые в ТД ПТП и в ТП ПТП оказались резко сниженными. В нейронах SNc на ВЧС СРи при относительном снижении ТД в ТД ПТД, имело место некоторое завышение ТП. В *третьей серии* на модели БП после OVX в случае МН СМ, активированных Р, применение С приводило к резкому снижению возбудимости, по сравнению с подверженными OVX на модели БП без С, которая, тем не менее, по сравнению с нормой оказалась ниже. В случае активации G в МН СМ ситуация была противоположной, т.е. возбудительные тетанические эффекты отставали от нормы, но и здесь применение С 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, возбудительные реакции без С не превышали или приближались к норме. Наконец, в нейронах SNc на ВЧС СРи без и с С, по сравнению с нормой, имелось завышение возбудительных эффектов. 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. В случае активации G те же значения ТД в МН СМ с С исчислялись в пределах выше таковых без С и в норме. При ВЧС SNc с использованием С депрессорные эффекты резко превысили норму, а без С несколько превышали ее в депрессорной последовательности. Наконец, в нейронах SNc при активации СРи, наоборот, 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.

По степени частотной выраженности на примере перистимульных гистограмм суммы спайков и диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растеров пре – и постстимульных депрессорных, возбудительных и смешанных проявлений спайковой активности, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС, выявлено следующее. В МН СМ на ВЧС Р, G, SNc в норме отмечалось в общем превалирование ТП, за исключением таковой в нейронах SNc на ВЧС СРи, в которых, наряду с мощными ТД, тем не менее имели место достаточно выраженные ТП, не ниже вышеотмеченных. В *первой серии* настоящих исследований спустя 4 нед после OVX, ТД в ТД ПТД и ТД ПТП в МН СМ на ВЧС Р выявлялась несколько меньше или выше нормы, на ВЧС G – меньше или почти равно норме, но на ВЧС SNc – намного превысила норму или равнялась ей, соответственно. ТП в МН СМ на ВЧС нервов выявлялась намного завышенной или завышенной лишь в ТП ПТП, в то время как в ТП ПТД - приравнивалась к норме или значительно не достигала ее, соответственно, а на ВЧС SNc - как правило была ниже нормы. Что же касается нейронов SNc, то как ТД, так и ТП были значительно ниже нормы. Во *второй серии*, в целом, по степени выраженности ТД в ТД ПТД и ТД ПТП 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, но в

нейронах SNc на ВЧС CPu – ниже и намного ниже нормы, соответственно. ТП в ТП ПТП и ТП ПТД в МН СМ на ВЧС Р была резко завышенной или равной норме и, наоборот, заниженной и значительно заниженной при ВЧС G, 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. По количественному соотношению ТД в МН СМ на ВЧС нервов, в условиях OVX 4 нед спустя, в сравнении с ТП, оказалась в несколько большем количестве, в МН СМ на ВЧС SNc ТП значительно превалировала над ТД преимущественно в однонаправленной последовательности, но в нейронах SNc, наоборот, резко превалировала ТД над ТП. К тому же, изначальное снижение количества и степени 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, ТД в ТД ПТД и ТД ПТП в МН СМ на ВЧС нервов, в условиях С применения, как правило, превышала норму, в то время как без С она не достигала нормы в ТД ПТД или превышала ее – в ТД ПТП; в МН СМ на ВЧС SNc ТД резко возросла, в то время как без С в ТД ПТД превысила ее, а в ТД ПТП - не достигала ее. В нейронах же SNc на ВЧС CPu ТД оказалась резко завышенной в условиях без С, в сравнении с таковой с С, но тем не менее не достигала нормы. Что же касается ТП, то она оказалась преимущественно значительно сниженной во всех случаях активации МН СМ и нейронов SNc в ТП ПТП и ТП ПТД с С, а также в аналогичных условиях без С, за исключением превышения нормы при активации МН СМ на ВЧС Р в ТП ПТП и приравнивания к ней – в ТП ПТД, в сравнении с нормой. Иными словами, по выраженности ТД в МН СМ на ВЧС нервов и SNc, в условиях протекции С оказалась нередко значительно выше нормы в ТД ПТД и ТД ПТП, а без С – ниже в ТД ПТД и несколько выше в ТД ПТП на ВЧС нервов и, наоборот, при ВЧС SNc. В нейронах SNc на ВЧС CPu ТД выявлялась намного меньше нормы в условиях протекции С, значительно выше - без С и, тем не менее, ниже нормы. ТП по выраженности в МН СМ на ВЧС нервов, SNc и в нейронах SNc при ВЧС CPu в ТП ПТП и ТП ПТД, в условиях протекции и без нее, оказалась 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 возбуждающими, резко спадающими в условиях нейродегенерации. Иными словами, полагается протекторное назначение депрессорных постстимульных проявлений активности, опосредуемых тормозными моноаминами ГАМК или Глицином. Прогрессивное увеличение нейродегенеративных заболеваний 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 изучении 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 А. и соавт. 2007; Galoyan A. et al., 2007], на периферическом нерве, поврежденном перерезкой или сдавлением [Galoyan A. et al., 2001; Саркисян Дж. и соавт. 2003; 2005; Galoyan A. et al., 2005; Meliksetyan I. et al., 2011; Minasyan A. et al., 2011; Минасян А. и соавт., 2012] и при специфической нейродегенерации в гиппокампе (на амилоидной модели БА)

[Галоян А. и соавт. 2004; Galoyan A. et al., 2008; Yenkyoyan 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<sub>A</sub> рецептора и клеточную гибель [Owens D., Kriegstein A., 2002]. Более того, ГАМК и глицин имеют важную роль не только в развивающейся, но и зрелой вестибулярной системе [Tighilet V., Lacour M., 2001;]. Далее, представляет интерес факт, что наряду с известной ролью E 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 E2 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 V., 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 диаграмм усредненной частоты в МН СМ на ВЧС нервов и SNC, отмечалось в общем превалирование тетанической потенциации, за исключением такового в нейронах SNC на ВЧС СПу, в которых, наряду с мощной тетанической депрессией, тем не менее, имела место достаточно выраженная тетаническая потенция.
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 потенция в МН СМ на ВЧС нервов, выявлялась намного завышенной или завышенной лишь в возбудительной последовательности, в то время как в разнонаправленной - приравнивались 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 потенция - 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 СПу – ниже и намного ниже нормы, соответственно. Тетаническая потенция 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 потенциация 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 превалировали над депрессорными, преимущественно в однонаправленной последовательности, но в нейронах SNc, наоборот, резко превалировали 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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Погосян М.В., Овсепян Н.А., Унанян Н.Г., Аветисян З.А., Авакян З.Э., Малоян В.А., Саркисян Дж.С. Соотношение возбудительных и тормозных синаптических процессов в нейронах спинного мозга и черной субстанции в динамике развития нейродегенерации после двусторонней овариэктомии. *Матер. Межд. юбил. конф. «Физиологические механизмы регуляции деятельности организма», посвящ.130-летию со дня рожд. акад. Л.А. Орбели.* Ереван, 2012, С. 261-269.
2. Овсепян Н.А., Погосян М.В., Унанян Н.Г., Аветисян З.А., Авакян З.Э., Малоян В.А., Саркисян Дж.С. Возбудительные и тормозные синаптические процессы в нейронах спинного мозга и черной субстанции в динамике развития нейродегенерации после двусторонней овариэктомии. *«Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга». Матер Всеросс. Конф. с межд. участием. Изд-во Росс. Акад. мед. Наук.* Москва. 2012. С. 415-420.
3. Погосян М.В., Овсепян Н.А., Минасян А.Л., Араджян Г.М., Аветисян З.А., Малоян В.А., Степанян А.Ю., Давтян Т.Г., Саркисян Дж.С. Возбудительные и депрессорные синаптические процессы в нейронах спинного мозга и черной субстанции в условиях сочетания болезни Паркинсона с двусторонней овариэктомией. *Вопросы теоретической и клинической медицины. Научно-практический журнал.* 2014, Т. 17, № 4(91), С. 66-74.
4. М.В. Погосян, Н.А. Овсепян, А.Л. Минасян, В.А. Малоян, З.А. Аветисян, А.Ю. Степанян, В.А. Саркисян, Дж.С. Саркисян Возбудительные и депрессорные синаптические процессы в нейронах спинного мозга и черной субстанции в условиях сочетания болезни Паркинсона с двусторонней овариэктомией и протекции Синэстролом. *Вопросы теоретической и клинической медицины. Научно-практический журнал.* 2014, Т. 17, № 5, С. 3-13.
5. Овсепян Н.А. Возбудительные и депрессорные синаптические процессы в нейронах спинного мозга и черной субстанции в условиях двусторонней овариэктомии. *Мед. наука Армении.* 2014, Т. LIY, № 4, С. 58-70.

## ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ ՆԱՆԵ ԱՐԱՅԻ

### ՊԱՐԿԻՆՍՈՆԻ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՄՈՂԵԼՈՒՄ, ՕՎԱՐԻԷՔՏՈՄԻԱՅԻ և ՄԻՆԵՍՏՐՈԼԻ ՊՐՈՏԵԿՑԻԱՅԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ՈՂՆՈՒՂԵՂԻ և Սև ՆՅՈՒԹԻ ՆԵՅՐՈՆՆԵՐԻ ՄԻՆԱՊՏԻԿ ՊՐՈՑԵՍՆԵՐԸ

#### ԱՍՓՈՓԱԳԻՐ

Կիսաքրոնիկ փորձերի 3 սերիաներում հասուն էգ Ալբին առնետների վրա (200-250 գր) ինտակտ (n=5), երկկողմանի օվարիէկտոմիայով (OVX) պահված և մինչև սուր փորձը (4 շաբաթ) պահպանված (n=3), կենդանիների մոտ ստերեոտաքսիկ կորդինատներով "medial forebrain bundle" ռոտենտի երկկողմանի ներարկումից (12 մկգ 0,5 մլլ դիմեքսիդում 0,1 մլլ/n արագությամբ) մինչև սուր փորձը 5 շաբաթ, զուգորդված սինեստրոլի սիստեմային ներարկումով (հաջորդ օրվանից 7 ներարկում մեկ օրյա ընդմիջումով) և պահված 5 շաբաթ մինչև սուր փորձը, ողնուղեղի L4-L5 հատվածների շարժիչ նեյրոնների (ՇՆ) մեկական ակտիվության գրանցումը հետին վերջույթի տարածիչ (n. Peroneus communis - P) և ծալիչ (n. Gastrocnemius - G) նյարդերի, սև նյութի կոմպակտ մասի (Substantia nigra compacta – SNc) բարձր հաճախականությամբ գրգրմամբ (ԲՀԳ) (1 վրկ), ինչպես նաև SNc նեյրոնների՝ պոչավոր կորիզի և կճեպի (Caudate Putamen - CPu) ԲՀԳ ժամանակ սպայկային ակտիվության on-line ընտրությամբ և մաթեմատիկական վերլուծությամբ հայտնաբերվել է ճնշիչ և դրդիչ պատասխանների ձևավորում տետանիկ (ՏԴ, ՏՊ) և հետտետանիկ նույն (ՏԴ ՊՏԴ, ՏՊ ՊՏՊ) և տարբեր ուղղվածության (ՏԴ ՊՏՊ, ՏՊ ՊՏԴ) դեպրեսիաներ և պոտենցիացիաներ: Կատարվել է ողնուղեղի ՇՆ և SNc մեկական իմպուլսային ակտիվության համեմատական անալիզ նորմայում (187 և 33 բջիջ համապատասխանաբար), OVX-ի պայմաններում (n=57), Պարկինսոնի հիվանդության (ՊՀ) մոդելի վրա OVX-ի պայմաններում 5 շաբաթ անց (168 և 135 բջիջ): Վերլուծության համաձայն սպայկերի միջինացված քանակի հիման վրա հաշվարկելով միջիմպուլսային միջակայքերը և հաճախականությունը ՀՑ-ով՝ հայտնաբերվել է հետևյալը: P, G, SNc ԲՀԳ ՇՆ-ում նորմայում դիտվում է ՏՊ գերազանցում, բացառությամբ տարբեր հաջորդականություններում այդպիսիներին SNc ԲՀԳ, իսկ SNc նեյրոններում CPu ԲՀԳ, ընդհակառակը, հզոր ՏԴ-ի հետ միաժամանակ ՏՊ ավելի քիչ է արտահայտված: I սերիայում OVX-ի պայմաններում ՇՆ P-ի ԲՀԳ ՏԴ, ՏՊ-ի համեմատաբար վատ դրսևորվածության հետ մեկտեղ ՏԴ, ՏՊ մոտենում է նորմայի կամ նրան չի հասնում ՏԴ ՊՏՊ - ում: G-ի ԲՀԳ ակնհայտ է ՏԴ-ի նվազումը և ՏՊ-ի գերազանցումը հատկապես նույն ուղղվածության հաջորդականություններում: ՇՆ SNc-ի ԲՀԳ ակտիվության հետստիմուլային դրսևորումներում առանձնակի տարբերություն չի հայտնաբերվում: SNc -ի նեյրոնների CPu-ի ԲՀԳ դեպրեսիոն նույնպես չեն հայտնաբերվել կտրուկ փոփոխություններ նորմայի հետ համեմատած՝ բացառությամբ ՏԴ-ի ՏԴ ՊՏՊ-ում: II սերիայում ՊՀ զուգորդված OVX-ի պայմաններում 5 շաբաթ անց ՇՆ P ԲՀԳ ակնհայտ է դրդիչ էֆեկտների բարձրացումը և ճնշիչների - նվազումը, այն դեպքում, երբ G-ի ԲՀԳ համեմատաբար լավ արտահայտված ՏԴ, ՏՊ նորմայի չի հասնում: ՇՆ-ում SNc ԲՀԳ, նորմայի հետ համեմատած ՏԴ և ՏՊ-ՏԴ ՊՏԴ-ում և ՏՊ ՊՏԴ-ում նման մակարդակների առկայության ժամանակ այդպիսիները ՏԴ ՊՏՊ-ում և ՏՊ ՊՏՊ-ում խիստ նվազած են: SNc նեյրոններում CPu ԲՀԳ ՏԴ և ՏԴ ՊՏԴ-ի համեմատաբար նվազման

Ժամանակ առաջանում է ՏՊ-ի որոշ բարձրացում: III սերիայում ՊՀ զուգորդված OVX-ի պայմաններում ՇՆ P ակտիվացման ժամանակ հայտնաբերվել է դրդականության խիստ նվազում U-ի կիրառման ժամանակ համեմատած OVX ենթարկված ՊՀ մոդելի վրա առանց U, որը բայց և այնպես նորմալի հետ համեմատած ցածր է: ՇՆ G ակտիվության ժամանակ վիճակը հակառակն է եղել, այսինքն դրդիչ տետանիկ էֆեկտները առանց U նորմալից հետ են մնում, բայց և այստեղ U կիրառումը չի հասցնում նորմալի: SNc ակտիվացման պայմաններում ՇՆ U-ով նորմալի հետ համեմատած դիտվում է դրդիչ ռեակցիաների նվազում խիստ արտահայտված ՏԴ ՏԴ ՊՏԴ-ում, ՏՊ-ն առանց U չի գերազանցում կամ մոտենում է նորմալի: Վերջապես SNc նեյրոններում CPu ԲՀԳ U-ով և առանց U-ի նորմալի հետ համեմատած դիտվում է դրդիչ էֆեկտների բարձրացում: Ինչ վերաբերվում է ճնշիչ ռեակցիաներին, ապա U-ի կիրառումը բերում է հետևյալին՝ ՇՆ P և G ԲՀԳ ՏԴ ՊՏԴ-ում և ՏԴ ՊՏՊ-ում ՏԴ-ի նշանակությունը զգալի բարձր է նորմալից՝ այդպիսիների հետ համեմատած առանց U-ի և նորմալի հետ: SNc ԲՀԳ ՇՆ U կիրառման ժամանակ ճնշիչ էֆեկտները խիստ գերազանցում են նորմալից, իսկ առանց U-ի քիչ գերազանցում են նրան ճնշիչ հաջորդականություններում: Վերջապես SNc նեյրոններում CPu ակտիվության ժամանակ U-ի կիրառման պայմաններում առկա է ճնշման խիստ նվազում: Այդպիսով կարելի է հաստատել նյարդերի ակտիվացման ժամանակ ՇՆ ճնշման նշանակալի բարձրացում U-ի կիրառման պայմաններում և, հատկապես, արտահայտված SNc ակտիվացման ժամանակ, ինչը հնարավոր է, որ դրսևորվում է որպես պրոտեկցիայի կատեգորիա: ՊՀ OVX-ով զուգորդված մոդելի վրա ՏԴ ճնշման էֆեկտիվ քանակի և արտահայտվածության նվազումը և նրա մեծացումը U-ի պրոտեկցիայի պայմաններում վկայում է պրոտեկտորային դիմադրողականության նվազման մասին՝ կապված OVX-ի միացման հետ և նրա մեծացումը՝ U-ի կիրառման հետ կապված: Ենթադրվում է ՏԴ ռեակցիայի խորացում վերականգման սկզբնական շրջանում, որպես տարբեր ծագման նեյրոդեգենրացիայի դիմակայության արդյունք, և ճնշիչ ու դրդիչ պրոցեսների ելքային հարաբերակցության վերականգման օժանդակություն: Ըստ արտահայտվածության աստիճանի պերիստիմուլային սպայկերի միջինացված քանակի հիստոգրամների օրինակով և համաձայն միջինացված սպայկերի հաճախականությունների դիագրամաների, որոնք կառուցվել են սպայկային ակտիվության նախա- և հետստիմուլային դեպրեսոր, դրդող և խառը դրսևորումների հիման վրա, նշելով միջին թվային արժեքներ՝ 20 վրկ տևողությամբ գրգռումից առաջ և հետո, ներառյալ ԲՀԳ-ի ժամանակը, հայտնաբերվել է հետևյալը: P, G, SNc ԲՀԳ ՇՆ-ում նորմալում դիտվում է ՏՊ-ի գերազանցում, բացառությամբ այդպիսիներին SNc նեյրոններում CPu ԲՀԳ, որտեղ հզոր ՏԴ-ի հետ մեկտեղ այնուամենայնիվ կա բավական արտահայտված ՏՊ վերը նշվածից ոչ ցածր: I սերիայում OVX 4 շաբաթ անց P ԲՀԳ ՇՆ ՏԴ ՏԴ ՊՏԴ-ում և ՏԴ ՊՏՊ-ում դրսևորվում են նորմալից քիչ ցածր կամ բարձր, G ԲՀԳ քիչ կամ համարյա հավասար նորմալի, իսկ SNc ԲՀԳ համապատասխանաբար մի քիչ գերազանցում են նորմալին կամ հավասար են նրան: Նյարդերի ԲՀԳ ՇՆ ՏՊ բավական բարձր է կամ բարձր է միայն դրդողական հաջորդականության էֆեկտներում, տարբեր ուղղվածություններում՝ հավասար կամ նորմալից զգալի ցածր համապատասխանաբար, իսկ SNc ԲՀԳ՝ որպես կանոն նորմալից ցածր: Ինչ վերաբերվում է SNc նեյրոններին, ապա ինչպես ճնշիչ, այնպես էլ դրդիչ էֆեկտները նորմալից զգալի ցածր են: II սերիայում, ըստ արտահայտվածության աստիճանի ՏԴ ՏԴ ՊՏԴ-ում և ՏԴ ՊՏՊ-ում P ԲՀԳ ՇՆ

դրսևորվում է նորմայից քիչ ցածր, կամ բարձր, G ԲՀԳ բավական ցածր կամ նորմային հավասար, այն դեպքում, երբ SՈc ԲՀԳ բավական բարձր կամ նորմայից քիչ ցածր, իսկ SՈc նեյրոններում CPU ԲՀԳ՝ համապատասխանաբար ցածր կամ շատ ցածր; Այլ խոսքով, ճնշիչ ռեակցիաները մեծ մասամբ քիչ բարձր են, ի հակառակ դրդիչների, որոնք գլխավորապես ցածր են: Ըստ քանակային հարաբերության նյարդերի ԲՀԳ ՇՆ ՏԴ OVX պայմաններում 4 շաբաթ անց ՏՊ համեմատ ավելի շատ քանակի է, SՈc ԲՀԳ ՇՆ ՏՊ նշանակալի գերազանցում է ՏԴ հիմնականում նույն ուղղվածության հաջորդականություններում, բայց SՈc նեյրոններում ընդհակառակը՝ ՏԴ խիստ գերակշռում է ՏՊ-ին: Ճնշիչ էֆեկտների քանակի նշանակալի նվազումը վկայում է նեյրոդեգեներացիայի պրոտեկտորային դիմադրողականության նվազման մասին, կարելի է ենթադրել, որ դա հանդիսանում է OVX զուգորդման արդյունք: III սերիայում, ընդհանրապես ըստ արտահայտվածության աստիճանի, OVX պայմաններում U-ի պրոտեկցիայով ՊՀ մոդելի վրա համեմատած այդպիսիների հետ առանց U-ի, նյարդերի ԲՀԳ ՇՆ ՏԴ ՏԴ ՊՏԴ և ՏԴ ՊՏՊ U-ի պրոտեկցիայի պայմաններում հաճախ նորմայից բարձր են, իսկ առանց U-ի բարձր ՏԴ ՊՏԴ –ում և ցածր ՏԴ ՊՏՊ-ում: SՈc ԲՀԳ ժամանակ ՇՆ ՏԴ խիստ բարձր էր, այն դեպքում, երբ առանց U ՏԴ ՊՏԴ-ում գերազանցում է նորմային, իսկ ՏԴ ՊՏՊ-ում չի հասնում իրեն: SՈc-ի նեյրոններում CPU ԲՀԳ ՏԴ դրսևորվում է նորմայից ցածր և նշանակալի բարձր առանց U, U-ի հետ համեմատած, բայց և այնպես նորմայից ցածր: Ինչ վերաբերվում է ՏՊ նյարդերի, SՈc ԲՀԳ ՇՆ և CPU ԲՀԳ SՈc նեյրոններում ՏՊ ըստ պրոտեկցիայի արտահայտվածության, և առանց նրա, նորմայից նշանակալի ցածր է ՏՊ ՊՏՊ և ՏՊ ՊՏԴ-ում, բացառությամբ առանց U P ԲՀԳ ՏՊ ՊՏՊ-ում և հավասար նորմայի ՏՊ ՊՏԴ -ում: Այլ խոսքով, ըստ արտահայտվածության ՏԴ ՇՆ-ում նյարդերի և SՈc ԲՀԳ-ի U պրոտեկցիայի պայմաններում հաճախ գտնվում էր նորմայից բարձր ՏԴ ՊՏԴ և ՏԴ ՊՏՊ-ում, իսկ առանց U-ի – ցածր ՏԴ ՊՏԴ-ում և քիչ բարձր –ՏԴ ՊՏՊ-ում՝ նյարդերի ԲՀԳ-ի դեպքում և հակառակը, SՈc ԲՀԳ-ի ժամանակ: SՈc-ի նեյրոններում CPU ԲՀԳ ՏԴ հայտնաբերվում է նորմայից շատ ցածր U-ի պրոտեկցիայի պայմաններում, նշանակալի բարձր – առանց U-ի, բայց և այնպես նորմայից ցածր. Ըստ արտահայտվածության ՏՊ ՇՆ-ում նյարդերի, SՈc և SՈc-ի նեյրոններում CPU ԲՀԳ ՏՊ ՊՏՊ և ՏՊ ՊՏԴ-ում, պրոտեկցիայի պայմաններում և առանց դրա գտնվում է նորմայից ցածր, բացառությամբ առանց U-ի P ԲՀԳ-ի՝ խիստ բարձր և նորմային հավասար: Ավելին, ակնհայտ է ֆոնային իմպուլսային ակտիվության հաճախականության խիստ գերակշռումը ինչպես ՇՆ, այնպես էլ SՈc-ի նեյրոններում, հատկապես արտահայտված պրոտեկցիայի պայմաններում:

**SYNAPTIC PROCESSES IN NEURONS OF THE SPINAL CORD AND SUBSTANTIA  
NIGRA ON THE MODEL OF PARKINSON'S DISEASE IN COMBINED WITH  
OVARIECTOMY AND PROTECTION WITH SYNOESTROL**

**SUMMARY**

In three series of semichronic experiments on adult Albino female rats (200-250 g): intact (n=5), subjected bilateral ovariectomy (OVX) and seasoned to acute experiments 4 weeks (n=3), subjected of those 1 week after bilateral intracerebrally injected by rotenone (12 µg in 0.5 µl of Dimexid with velocity of 0.1 µl/min) in “medial forebrain bundle” on stereotaxical coordinate and seasoned to acute experiments 5 weeks (n=4), and with systemic administration Synoestrol – S (from next day, seven injection every other day) and seasoned to acute experiments 5 weeks (n=7), the recording of activity of spinal cord (SC) single motoneurons (MNs) L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> segments to high frequency stimulation (HFS) (1s) of extensor (n. Peroneus communis - P), flexor (n. Gastrocnemius - G) nerves of hind limbs and compact part of substantia nigra (SNc), as well as activity of SNc neurons to HFS of Caudate Putamen (CPu) by mean of on-line selection and software mathematical analysis of spike activity the formation of depressor and excitatory responses as tetanic depression and potentiation (TD, TP) and posttetanic uni- (TD PTD, TP PTP) and multidirectional (TD PTP, TP PTD) reactions was revealed. The comparative analysis of impulse activity of single SC MNs and SNc in norm (187 and 33 cells, respectively), in condition of OVX (n=57), on the model of Parkinson's disease (PD) in condition of OVX after 5 weeks (61 and 33 cells) and with protection by S later 5 weeks (168 and 135 cells) carried out. On the base of averaged quantity of spikes (PETH Average), with recalculation in interimpulse intervals and frequencies in Hz (Frequency Average) at three series of experiments the following was revealed. In norm in SC MNs at P, G and SNc HFS in general the overstating TP, except of those in multidirectional successions at SNc HFS are mentioned, and in SNc neurons at CPu HFS, contrary, in which along with power TD the least expressed TP took place. In first series, at condition of OVX in SC MNs under P HFS, along with relatively worse expressed TD, TP approached to norm in TP PTP or no much reached it in TP PTD. On G HFS apparently the lowering of TD and exceeding of TP, especially expressed in unidirectional successions. In SC MNs at SNc HFS - the particular difference in poststimulus manifestations of activity was no discovered in poststimulus manifestations of activity. In cases of SNc neurons at CPu HFS also no discovered abrupt changes in comparison with norm, except TD in TD PTP. In second series, at condition of OVX by combined with PD, later 5 weeks, in SC MNs at P HFS the exceeding of tetanic excitation and lowering of tetanic depression has been revealed, while at G HFS, under relatively more expressed TD, the TP from norm are falling. In SC MNs at SNc HFS, comparatively with norm, involving similar levels of TD and TP in TD PTD and TP PTD, of those in TD PTP and TP PTP – sharply lowered are proved. In SNc neurons on HFS CPu at relative lowering of TD in TD PTD, some exceeding of TP took place. In third series on the model of PD after OVX and S use in cases of SC MNs activated by P in condition of S use to the sharp lowering of excitation are adduced, as compared with subjected OVX on the model of PD without S that nevertheless, as compared with norm, lower are proved. In cases of G activation in SC MNs situation was opposite, that is excitatory tetanic effects without S are falling, but and here the use of S no bring achievement to norm. In cases of SNc activation in SC MNs with S, as compared with norm, the lowering of excitatory reactions are mentioned, more expressed in excitatory succession, the excitatory reaction without S no exceed or approached to norm. Finally, in SNc neurons at CPu HFS with and without S as compared with norm the overstating of excitatory effects took place. Concerning depressor reaction the use of S to following are reduced. In cases of P HFS in SC MNs the meanings of TD in TD PTD and TD PTP under S action sufficient exceed the norm, as compared of those without S and in norm. In cases of

G activation the same meaning of TD with S in limit of higher of those without S and in norm. At SNc HFS in SC MNs with use of S the depressor effects sharply exceed the norm, and without S some exceed it in depressor succession. At last in SNc neurons at CPu activation contrary the sharp lowering of depression in condition of S use took place. Thus, significant overstated of depression in condition of S use under SC MNs activation by nerves and especially expressed at SNc activation it is possible as protective category come out. On degree of intensity in frequency manifestation, on the example of peristimulus histogram of sum spikes and diagrams of averaged frequency of spikes, produced on the base of pre- and poststimulus depressor, excitatory and mixed rasters of spikes activity manifestations, with indication of average digital meanings in real time 20 sec before and after stimulation included the HFS time the following are revealed. In norm in SC MNs at P, G, SNc HFS in general the exceeding TP, except of those in SNc neurons at CPu HFS are mentioned, in which along with power TD nevertheless enough expressed TP took place, the no below of above-mentioned. In first series of present studies 4 weeks after OVX in SC MNs TD in TD PTD and TD PTP at P HFS, some smaller or above the norm, at G HFS – smaller or equal to norm was revealed, but at SNc HFS – much exceed the norm or equated it, relatively. TP in SC MNs at nerves HFS much exceed or exceed only in TP PTP, while TP PTD – equated to norm or no significantly approach the norm, relatively and at SNc – as a rule below the norm. Take what SNc neurons of both TD and TP was significantly below the norm. In second series, on the whole, on degree of intensity TD in TD PTD and TD PTP in SC MNs at P HFS some smaller or above the norm are revealed, at G HFS – enough smaller or equated the norm, while at SNc HFS – much above or some below the norm, but in SNc neurons at CPu HFS – below and much below the norm, accordingly. TP in TP PTP and TP PTD in SC MNs at P HFS was sharply overstated or equated the norm and, contrary, understated and significantly understated at G HFS, but at SNc HFS and in SNc neurons - much and significantly below the norm. In other words the depressor reactions in most cases some overstated are proved, as opposed to excitatory, predominantly sharply understated. On quantitative correlation TD in SC MNs at nerves HFS, in condition of OVX, as compare with TP, in some greater quantity are proved, in SC MNs at SNc HFS TP significantly prevailed over TD, mainly in unidirectional successions, but in SNc neurons, contrary, sharply prevailed TD over TP. Besides initial lowered of depressor effects quantity and intensity, testify about lowering of protective resistance to neurodegeneration it should be suppose in result of the OVX conjunction. In third series on degree of intensity on the model of PD after OVX with S protection, in compare of those without S, TD in TD PTD and TD PTP in SC MNs at nerves HFS in condition of S use, as a rule, exceed the norm, while without S – no approach in TD PTD or exceed it – in TD PTP; in SC MNs at SNc HFS - TD sharply increase, while without S in TD PTD exceed it and in TD PTP - no approach it. In SNc neurons TD sharply overstated proved in condition without S, as compare of those with S, but nevertheless no approach the norm. Take what TP that it mainly significantly understated was proved in all cases activation SC MNs and SNc neurons in TP PTP and TP PTD with S, as well as in analogous conditions without S, except exceeding the norm by SC MNs activation at P HFS in TP PTP and equated to it – in TP PTD, as compare with norm. In other words, on degree of intensity TD in SC MNs at nerves HFS and SNc, in condition of S protection significantly above the norm not infrequently in TD PTD and TD PTP was proved and without S – below in TD PTD and some above in TD PTP at nerves HFS and contrary at SNc HFS. In SNc neurons at CPu HFS TD much smaller the norm in condition of S protection are revealed, significantly over – without S, neverthelless below the norm. TP on degree of intensity in SC MNs at nerves, SNc HFS and in SNc neurons at CPu HFS in TP PTP and TP PTD, in condition of protection and without it below the norm was proved, except sharp exceeding and equated with norm at P HFS without S. Moreover, obviously the strong exceeding of background impulse activity frequency in SC MNs, as well as in SN neurons, particularly expressed in condition of S protection.