

**ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА**

УДК 612.821+612.822.3

**ЛОКАЛЬНЫЕ ПОЛЕВЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ
И АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ В МОТОРНЫХ СЕТЯХ
ПРИ ЛЕВОДОПА-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДИСКИНЕЗИИ
НА МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

© 2024 г. **Е. С. Бражник, И. Е. Мысин, Н. И. Новиков***

ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики, Пущино, Россия

**e-mail: nikolay_novikov@hotmail.com*

Поступила в редакцию: 01.04. 2024 г.

После доработки: 24.05.2024 г.

Принята к публикации: 22.07.2024 г.

*Посвящается 95-летию со дня рождения
заслуженного деятеля науки РФ
Ольги Сергеевны Виноградовой*

Леводопа, метаболический предшественник дофамина (ДА), используется для устранения двигательных нарушений при болезни Паркинсона (БП). Длительное применение леводопы вызывает серьезный побочный эффект, известный как леводопа-индуцированная дискинезия (ЛИД). При развитии ЛИД в записях локальных полевых потенциалов (ЛПП) моторной коры (МСх) у крыс с экспериментальной БП и у пациентов с болезнью Паркинсона регистрируются высокочастотные гамма-осцилляции (~100 Гц). Механизмы, лежащие в основе возникновения этих осцилляций, и их связь с ЛИД до конца не ясны. Изучение нейронной активности в отделах моторной сети может дать важную информацию о механизмах развития патологических гамма-осцилляций и ЛИД. Крысам с экспериментальной БП вводили леводопу в течение 7 дней. Локальные полевые потенциалы (ЛПП) и нейронную активность регистрировали с электродов, имплантированных в моторную кору, вентромедиальное ядро таламуса (Vm) и сетчатую часть черной субстанции (SNrg). Дискинезию оценивали по стандартной шкале аномальных произвольных движений. Введение леводопы значительно снижало мощность бета-осцилляций (30–36 Гц) во всех 3 отделах моторной нейросети, связанных с брадикинезией при БП, и вызывало появление когерентных осцилляций в гамма-диапазоне ЛПП в Vm и МСх. Их когерентность возрастала к 7-му дню введения леводопы. Эта активность тесно связана с возникновением дискинезии. При ЛИД увеличение частоты нейронной активности в Vm и МСх сопровождалось усилением ее синхронизации с кортикальными гамма-осцилляциями в Vm (68%) и МСх (25%). В отличие от Vm и МСх, в SNrg при ЛИД не наблюдалась осцилляторная активность в гамма-диапазоне, и его нейронная активность не была синхронизована с ЛПП в Vm и МСх. Существенно, что в период ЛИД частота спайковой активности SNrg в большинстве записей (76%) значительно снижалась и была примерно в три раза ниже исходной (до введения леводопы). Введение антидискнетического препарата, 8-ОН-DPAT, восстанавливало исходные характеристики ЛПП (30–36 Гц осцилляции), нейронной активности и брадикинезию. Таким образом, многократное введение леводопы приводит к снижению тормозного контроля в моторных нейросетях за счет значительного уменьшения активности нейронов SNrg. Очевидно, что Vm и SNrg можно рассматривать как важнейшие компоненты моторной нейросети, вносящие основной вклад в возникновение высокочастотных гамма-осцилляций и ЛИД.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, базальные ганглии, бета- и гамма-осцилляции, брадикинезия, когерентность, дискинезия

DOI: 10.31857/S0044467724050058

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

6-OHDA – 6-гидроксидофамин гидробромид;
 БГ – базальные ганглии;
 БП – болезнь Паркинсона;
 ДА – дофамин;
 ЛИД – леводопа-индуцированная дискинезия;
 ЛПП – локальные полевые потенциалы;
 DPAT – 8-OH-DPAT – агонист серотонинергических 5HT_{1A}-рецепторов;
 МСх – моторная кора;
 SNpr – черная субстанция;
 Vm – вентромедиальное ядро таламуса;
 WAY – WAY-100635 – антагонист 5-HT_{1A}-рецепторов.

ВВЕДЕНИЕ

Предшественник дофамина леводопа является основным средством устранения двигательных нарушений при болезни Паркинсона (БП). Длительный прием леводопы сопровождается, как правило, возникновением гиперкинетического побочного эффекта, леводопа-индуцированной дискинезии (ЛИД), как у пациентов, так и у животных с экспериментальной моделью БП. Тяжесть ЛИД определяется по шкале выраженности аномальных непроизвольных движений (ALO AIMS) (Lundblad et al., 2002). Локальный полевой потенциал (ЛПП) и записи ЭЭГ моторной коры и базальных ганглиев пациентов с БП (Jenkinson et al., 2013; Brittain, Brown, 2014; Swann et al., 2016; di Biase et al., 2023) и крыс с экспериментальной БП (Halje et al., 2012; Delaville et al., 2015; Dupre et al., 2016; Petersson et al., 2019; Güttler et al., 2021) при хроническом применении леводопы показали наличие выраженных осцилляций в диапазоне высоких гамма-частот (70–140 Гц). Нейронные механизмы и функциональные корреляты этой узкополосной осцилляторной активности в высокочастотном гамма-диапазоне изучены недостаточно.

В записях с таламуса у пациентов с БП, получавших леводопу, также выявлена ~100-герцевая осцилляторная активность в ЛПП (Kempf et al., 2009). Ранее в экспериментальных исследованиях установлено, что вентромедиальное ядро таламуса играет решающую роль в распространении повышенной осцилляторной активности в бета-частотном диапазоне и последовательной синхронизации активности структур нейронной сети, включающей базальные ганглии – таламус – моторную кору пораженного полушария крыс при ходьбе (Brazhnik et al., 2016; Nakamura et al., 2021; Cavarretta et al., 2023). Возможно, что активность нейронов в вентромедиальном ядре таламуса способствует также возникновению ~100 Гц гамма-осцилляций в моторных нейросетях при дискинезии, вызванной применением леводопы.

Механизмы, лежащие в основе формирования высокочастотных гамма-осцилляций, и их связь с ЛИД до конца не изучены. Лекарственные препараты, применяемые для предотвращения развития дискинезии, не дают клинически значимых и стабильных эффектов. Разработка методов и средств профилактики и устранения ЛИД остается острой проблемой при лечении пациентов с БП. Изучение нейронной активности в критических элементах сети «базальные ганглии – таламус – кора» (МСх, Vm, SNpr) при применении леводопы может дать новую информацию о процессах, лежащих в основе развития патологических гамма-осцилляций и ЛИД.

Целью настоящего исследования было изучение механизмов генерации и распространения ~80–120-герцевой гамма-активности ЛПП и коррелированной активности нейронов в трех звеньях моторной нейросети: SNpr (выходное ядро базальных ганглиев), Vm таламуса и первичной моторной коры (МСх) и ее связи с возникновением леводопа-индуцированной дискинезии на модели болезни Паркинсона у крыс.

МЕТОДИКА

Животные и хирургические операции. Опыты проводились на крысах-самцах аутобредной линии Вистар (300–350 г). Животные содержались в виварии в индивидуальных клетках в контролируемых условиях (22–24 °С, 12 ч цикл свет/темнота) и имели доступ к корму и воде без ограничения.

Крыс анестезировали тилетаминем-золепамом (Золетил, 18 мг/кг) и ксилазином (12 мг/кг), вводимыми внутрибрюшинно. Для поддержания нормальной температуры тела животных использовали термоплатформу, частоту сердечных сокращений контролировали пульсоксиметром (Oxy9Vet Plus, Bionet, S. Korea). Животное помещали в стереотаксис, местный анестетик (1%-й мепивакаин гидрохлорид) вводили в зону намечаемого разреза. Для разрушения ДА-синтезирующих клеток черной субстанции ($n = 8$) в область левого медиального переднемозгового пучка (координаты: AP = 4.6 мм, ML = 1.2 мм, DV = –8.3 мм) вводили 6 мкг нейротоксина 6-OHDA (Sigma-Aldrich Co.) в объеме 3 мкл физиологического раствора, содержащего 0.01% аскорбиновой кислоты, со скоростью 1 мкл/мин. Для защиты норадренергических нейронов за 20 мин до инъекции 6-OHDA вводили дезметилимипрамин (15 мг/кг, в/бр).

Для регистрации ЛПП и нейронной активности использовали имплант, состоящий из пучка 9 стальных изолированных электродов (диаметр 50 мкм), с одного из которых удаляли изоляцию на расстоянии 0.5 мм от кончика (локальный референтный электрод). Животным с повреждением ДА-синтезирующих нейронов

имплантировали электроды в левую половину полушария в три структуры: 5/6-й слой МСх (AP = -2.0 мм, ML = 2.7 мм, DV = -2.0 мм), SNpr (AP = 5.7 мм, ML = 2.2 мм, DV = -8.0 мм), Vm (AP = -2.6 мм, ML = 1.5 мм, DV = -4.5 мм). Общим заземлением служил винт в кости над мозжечком.

Регистрация локальных полевых потенциалов и нейронной активности. Активность нейронов и ЛПП регистрировали на бодрствующих крысах в дневное время. Спайки и ЛПП-сигналы реферировали к локальному референтному электроду в том же пучке. Внеклеточная спайковая активность и ЛПП-сигналы были усилены с использованием Neurodata Acquisition System (Model 12, США) и оцифрованы с использованием PC-DAS1200JR (США). Сигнал с каждого электрода подавался на два входа с разной полосой пропускания для нейронов и ЛПП. Нейронные потенциалы действия усиливали (в 10 000 раз) и подвергали полосовой фильтрации (0.15–8 кГц). ЛПП были усилены (x1000) и подвергнуты полосовой фильтрации (0.7–200 Гц). Частота дискретизации составляла 40 кГц для спайковой активности и 2 кГц для ЛПП. Записи нейронной активности и ЛПП были сохранены и проанализированы off-line с использованием программного обеспечения Spike2.

Регистрация электрофизиологической активности проводилась во время ходьбы животных в круговом тредмилле (Avila et al., 2010; Brazhnik et al., 2016; Brazhnik et al., 2021) до введения леводопы. После введения леводопы животных помещали в прозрачный пластиковый цилиндр (диаметр 27 см, высота 50 см), и регистрация электрофизиологической активности велась в течение 3 часов. Регистрацию активности в отделах моторной нейросети начинали на 18–20-й день после имплантации электродов. В 1-й день, после 10-минутной записи активности во время ходьбы в тредмилле, крысам вводили леводопу с последующей регистрацией активности нейронов и ЛПП. Видеорегистрация поведения крысы была синхронизирована с записью ЛПП и активностью клеток.

Спектральный анализ локальных полевых потенциалов. Для анализа электрической активности взяты записи, не имевшие двигательных артефактов. Записи экспортировали в программу Spike2 (CED, UK) с последующим анализом с помощью скриптов, написанных для Spike2 и MATLAB. Для расчета мощности и когерентности брали 60-секундные эпохи и использовали оконное преобразование Фурье (ширина окна 1 с, смещение 250 мс). Данные, полученные с 2 электродов в каждой структуре, усредняли. Гистограммы спектральной плотности строили в диапазоне 10–150 Гц с разрешением 1 Гц, вычисляли ведущую частоту, интегральную мощность ритмов ($mV^2/Гц$) и когерентность между структурами в исследуемых диапазонах

частот. Частоты пиков в спектрах мощности и когерентности считали значимыми, если они удовлетворяли критериям, описанным ранее (Brazhnik et al., 2016). При анализе ЛПП использовали величины значимых пиков спектров в бета- (25–40 Гц) и гамма- (80–120 Гц) частотных диапазонах.

Для построения спектрограмм мы использовали пакет `ruswt` (`ruswt.readthedocs.io`) для Python. В качестве базового вейвлета применяли функцию Морле для построения спектра и карты вейвлет-когерентности. Число циклов колебаний внутри вейвлета равно 48. Большое число циклов было выбрано для получения более высокого частотного разрешения (Torrence, Compo, 1998).

Сортировка клеток и анализ сигналов, запускаемых спайками (STWA). Внеклеточные сигналы нейронной активности дополнительно отфильтровывали на частоте 300 Гц для удаления низкочастотного компонента из записей. Мы использовали пороговую дискриминацию для выделения сигнала, превышающего 5-кратный среднеквадратический порог базового шума. Спайковые сигналы были отсортированы off-line с использованием анализа главных компонент в Spike2. Гистограммы межспайковых интервалов проверялись на предмет отсутствия спайков в пределах предполагаемого рефрактерного периода 1 мс.

В исследовании оценивали временные отношения между нейронной активностью в 3 отделах моторной нейросети (SNpr, Vm и МСх) и 80–120-герцевыми гамма-осцилляциями ЛПП моторной коры и Vm. Усредненные сигналы, запускаемые исходной серией спайков (STWAs), были построены для 100 с эпох нейронной активности и ЛПП, отфильтрованных в частотном диапазоне 80–120 Гц, с использованием пакета скриптов в Spike2. Затем межимпульсные интервалы в каждой исходной серии спайков были рандомизированы 50 раз, и каждая новая последовательность спайков использовалась для создания новой STWA, для которой измерялась амплитуда от пика до минимума. Считается, что спайки в значительной степени коррелируют с ЛПП, когда амплитуда STWA от пика до минимума исходного набора спайков была больше, чем среднее значение 50 амплитуд от пика до минимума рандомизированных последовательностей спайков плюс три стандартных отклонения. Отношение STWAs, полученных из исходных записей нейронной активности, к среднему значению 50 STWAs рандомизированных серий спайков использовали в качестве характеристики синхронизации спайков с доминирующими осцилляциями в ЛПП МСх (см. описание в Avila et al., 2010; Brazhnik et al., 2016).

Анализ был выполнен для записей, полученных во время ходьбы в тредмилле перед введением леводопы (исходное состояние/ходьба), во время дискинезии, вызванной леводопой (ЛИД), и после

введения агониста серотонинергических 5-HT_{1A}-рецепторов, 8-ОН-DPAT.

Введение препаратов. Препараты (Sigma-Aldrich Co.) растворяли в стерильном физиологическом растворе. Метилловый эфир леводопы (12 мг/кг) совместно с DL-серин 2-(2,3,4-тригидроксибензил) гидразид гидрохлоридом (бенсеразид; 15 мг/кг) вводили подкожно для индукции дискинезии. На 8-й день после семи дней ежедневных инъекций леводопы крысы получали леводопу и через 85 мин после ее введения агонист 5-HT_{1A}-рецепторов (+)-8-гидрокси-2-(дипропиламино)-тетралин гидробромид (8-ОН-DPAT; 0.2 мг/кг, подкожно). Последующее введение антагониста 5-HT_{1A}-рецепторов WAY-100635 (0.3 мг/кг, п/к; через 20 мин после DPAT) применяли для устранения эффектов DPAT.

Статистика. Спектральная мощность осцилляций ЛПП, межструктурная когерентность, коэффициенты STWA и ALO AIMs (см. оценку интенсивности ЛИД в Lundblad et al., 2002) анализировали с использованием SigmaStat 12 (USA), применяя дисперсионный анализ повторных измерений (RM ANOVA). Для выявления достоверности различий применялся апостериорный тест (Холм – Сидак). В тех случаях, когда данные не соответствовали предположениям о нормальном распределении и/или равной дисперсии, использовались ANOVA повторных измерений Фридмана с апостериорными сравнениями Данна. Разницу между двумя группами переменных оценивали с помощью парного *t*-критерия или критерия знакового ранга Уилкоксона. Разницу в доле значимо коррелирующих нейронов оценивали с помощью тестов χ^2 -квадрат. Все результаты, за исключением ALO AIMs, представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего (SEM). Данные ALO AIM представлены как медианное значение \pm медианное абсолютное отклонение.

Гистологический контроль. После окончания экспериментов у животных под глубоким наркозом проводили электролитическую маркировку мест регистрации сигналов. Крыс перфузировали 4%-м раствором формальдегида в фосфатном буфере. На срезах мозга, толщиной 40 микрон и окрашенных по Нисслю, верифицировали положение электродов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Таламокортикальная ЛПП-осцилляторная активность в диапазоне высоких гамма-частот и дискинезия усиливаются в результате хронических инъекций леводопы. Развитие аномальных непроизвольных движений (AIM's) у крыс с экспериментальным паркинсонизмом, получавших леводопу в течение семи дней, сопровождалось устранением

доминирующей 30–36 Гц бета-осцилляторной активности и появлением осцилляторной ЛПП-активности в диапазоне 80–120 Гц гамма-частот (пик 95–98 Гц) в моторной коре и вентромедиальном ядре таламуса (см. спектрограммы на рис. 1 (а)). Эта активность характеризуется высокой когерентностью высокочастотных гамма-осцилляций между исследованными отделами моторной нейросети (рис. 1 (б); $n = 8$). Как и в более ранних исследованиях (Halje et al., 2012;; Dupre et al., 2016), спектрограммы мощности активности ЛПП демонстрируют узкополосную осцилляторную активность с пиком ~95–98 Гц в моторной коре и таламусе (V_m), вызванной первой инъекцией высокой дозы леводопы (ЛИД1, 12 мг/кг подкожно, рис. 2 (а)). Действительно, мощность ЛПП-активности в моторной коре (через 60, 90 и 120 мин после введения леводопы) и V_m (через 90 и 120 мин после введения леводопы) и когерентность между этими структурами (через 60, 90, 120 мин и 150 мин после введения леводопы) значительно возрастали после применения леводопы по сравнению с величинами этих показателей, полученными при ходьбе животных в тредмилле (рис. 2 (б)).

В соответствии с результатами Dupre et al. (2016), мощность кортикальных ЛПП-гамма-осцилляций увеличивалась между 1-м (ЛИД1) и 7-м (ЛИД7) днями введения леводопы (через 60, 90 и 120 мин, $p < 0.05$; рис. 2 (а)). Мощность ЛПП-гамма-осцилляций в V_m таламуса также возрастала к 7-му дню введения леводопы, хотя это повышение не было статистически значимым для 90 и 120 мин ($p > 0.05$). Когерентность между моторной корой и V_m таламуса в этом диапазоне частот существенно возросла к 7-му дню введения леводопы ($p < 0.05$; рис. 2 (б)). При этом к 7-му дню введения леводопы сократился латентный период до начала ЛИД и достоверно возросла ее интенсивность (по величинам показателей AOL AIMs) во временном интервале от 20 до 50 мин (рис. 2 (в)). Существенно, что интенсивность вращений (поворот животного на 360°) достоверно возросла в период от 50 до 120 мин при ЛИД7 (рис. 2 (г)). Одновременное усиление таламокортикальной гамма-осцилляторной активности ЛПП и интенсивности AIMs/дискинезии, индуцированных леводопой, позволяет предположить, что эти два события могут быть связаны друг с другом.

2. Стимуляция 5-HT_{1A}-рецепторов одновременно снижает устойчивые таламокортикальные гамма-осцилляции и дискинезию, вызванные леводопой. Для изучения связи между таламокортикальной 100-герцевой гамма-активностью и дискинезией, индуцированной леводопой, крысам на пике дискинезии вводили антидискинетическое соединение 8-ОН-DPAT (DPAT, 0.2 мг/кг, п/к) примерно через 85 мин после леводопы. Стимуляция серотонинергических 5-HT_{1A}-рецепторов

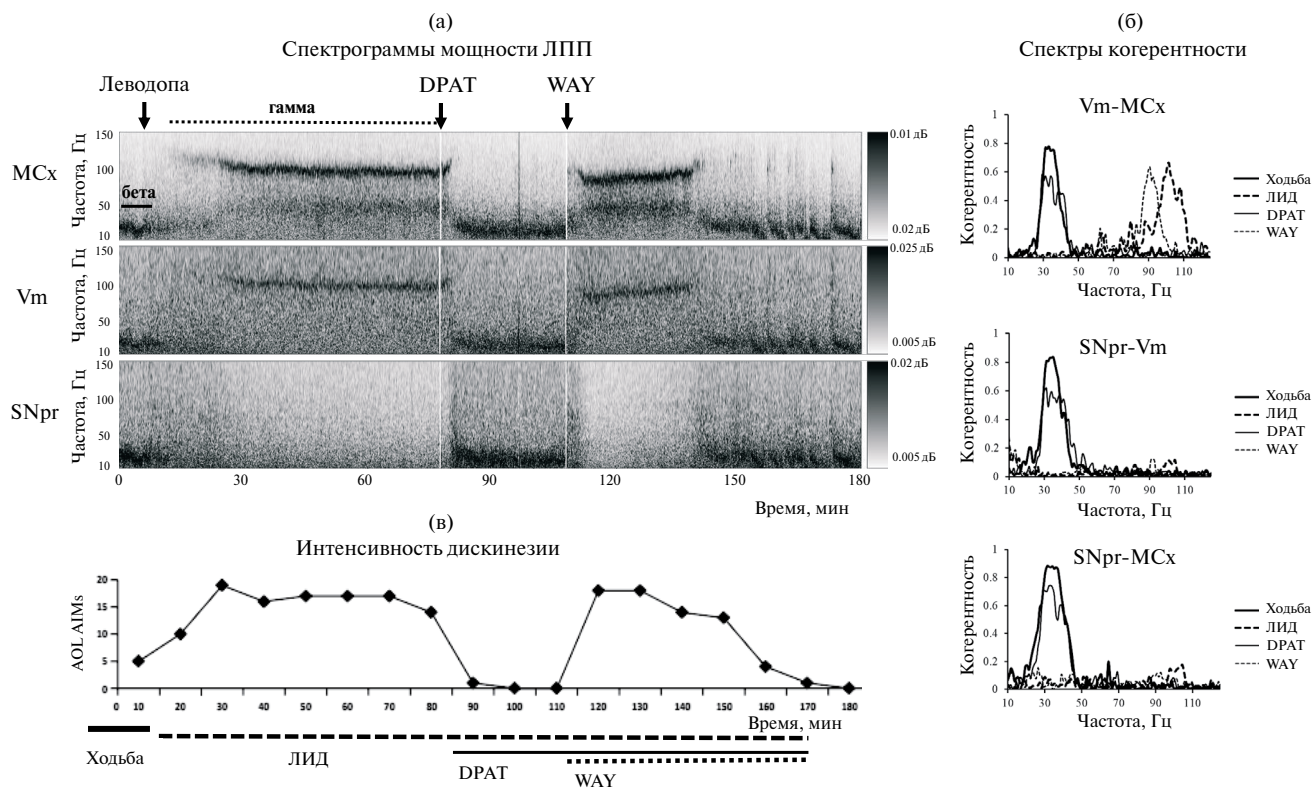


Рис. 1. Эффекты агониста и антагониста серотонинергических 5-НТ1А-рецепторов на высокочастотную гамма-активность и дискинезию на примере 3-часовой записи с одного животного. (а) — типичные частотно-временные вейвлет-скалограммы спектральной мощности в записях ЛПП в МСх (вверху), Vm (в центре) и SNpr (внизу) во время ходьбы, после введения леводопы, после введения DPAT (~85 мин после введения леводопы) и антагониста 5-НТ1А-рецепторов, WAY, через 20 мин после DPAT. Маркировка спектральной мощности представлена в виде полосы справа как отношение сигнал/шум (дБ), при этом более высокие значения обозначены темным цветом. (б) — спектры когерентности в парах МСх—Vm (вверху), Vm—SNpr (в центре) и МСх—SNpr (внизу). Графики построены для 60-секундных периодов записи, представленной на (а) при ходьбе до введения леводопы (сплошная линия, толстая), во время ЛИД (штрих-линия, толстая), после введения DPAT (сплошная линия, тонкая), после введения WAY (штрих-линия, тонкая). (в) — оценка интенсивности дискинезии в величинах ALO AIMs. Отметим, что DPAT снижал мощность гамма-осцилляций в МСх и Vm, когерентность осцилляций между МСх и Vm и устранял дискинезию, восстанавливая бета-частотные осцилляции (30–36 Гц) и брадикинезию. В то время как WAY восстанавливал гамма-осцилляторную активность и дискинезию.

Fig. 1. Effects of serotonergic 5-HT1A-receptors agonist and antagonist on high-frequency gamma activity and dyskinesia. An example of a 3-hour recording from one animal. (a) — representative time-frequency wavelet scalograms of spectral power in LFP recordings from MCx (top), Vm (center) and SNpr (bottom) during walking, post-levodopa, post-DPAT (~85 min post-levodopa), and 5-HT1A receptor antagonist, WAY1006355 (WAY, 20 min after DPAT). The spectral power label is represented as a bar on the right as signal-to-noise ratio (dB), with higher power indicated by a darker color. (b) — coherence spectra in pairs MCx—Vm (top), Vm—SNpr (center), and MCx—SNpr (bottom). Graphs are plotted for the 60-second recording periods shown in (a), during walking before levodopa administration (solid line, thick), during LID (dashed line, thick), after DPAT administration (solid line, thin), after introduction of WAY (dashed line, thin). (в) — assessment of the intensity of dyskinesia in ALO AIMs values. Note that DPAT reduced the power of gamma-oscillations in MCx and Vm, the coherence of oscillations between MCx and Vm, and eliminated dyskinesia, restoring beta frequency oscillations (30–36 Hz), and bradykinesia. While WAY restored gamma oscillatory activity and dyskinesia.

одновременно снижала мощность вызванных леводопой таламокортикальных гамма-осцилляций в моторной нейросети и устраняла дискинезию.

Как показано на рис. 1 (а) и 1 (б), мощность ЛПП-гамма-осцилляций в моторной коре и Vm, а также когерентность в этом частотном диапазоне между

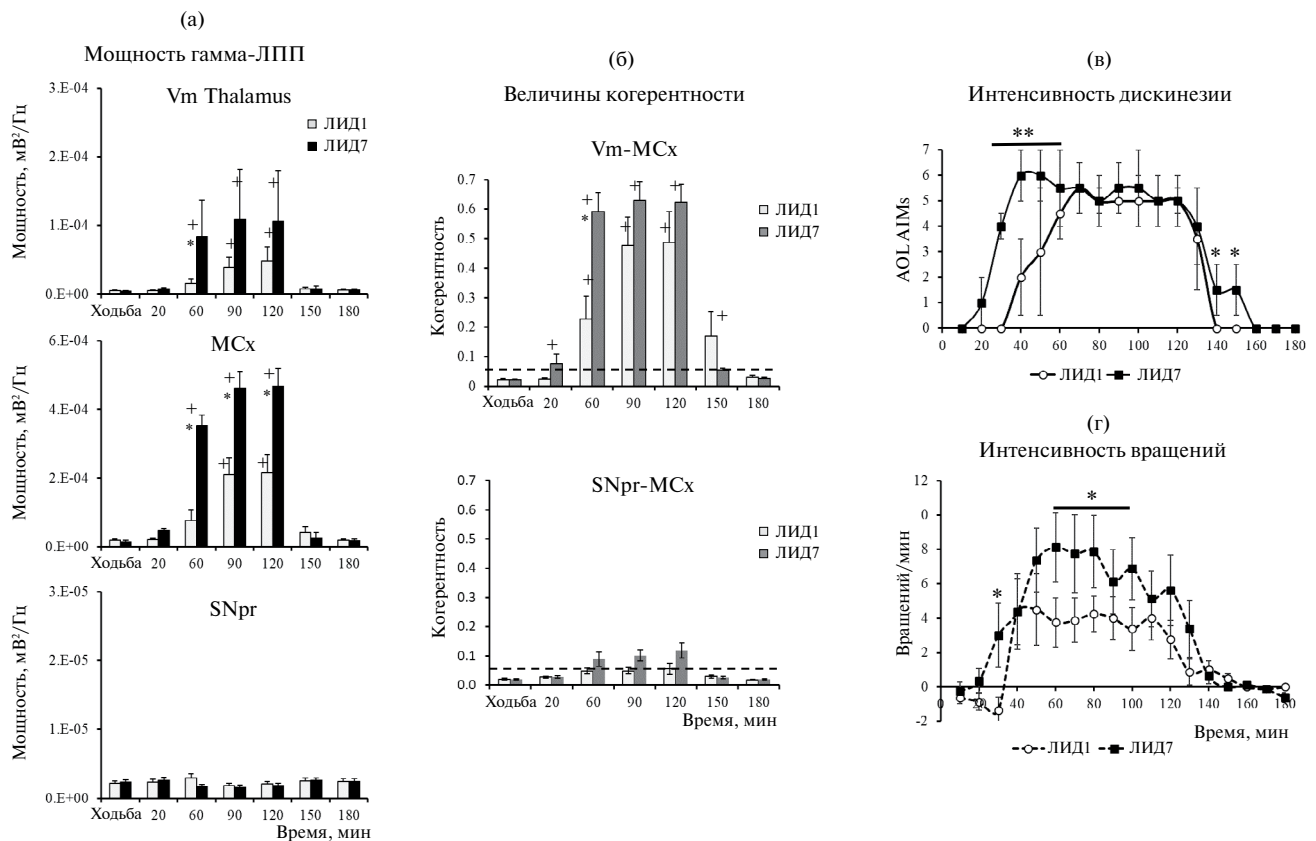


Рис. 2. Высокочастотная гамма-осцилляторная ЛПП-активность в MCx, Vm таламуса и SNpr в первый и седьмой дни введения леводопы. Столбцы на (а) представляют величины средней суммарной мощности высокочастотных гамма-осцилляций ЛПП MCx (в середине), Vm (вверху) и SNpr (внизу). Столбцы на (б) представляют величины когерентности в парах MCx–Vm (вверху) и MCx–SNpr (внизу) в дни 1 (белый цвет) и 7 (светло-серый цвет) праймирования леводопой. (в): линейные графики отображают показатели ALO AIMs в дни 1 (светлые кружки) и 7 (черные квадраты) праймирования. (г): линейные графики отображают число вращений в цилиндре в дни 1 (светлые кружки) и 7 (черные квадраты). Для построения графиков (а) и (б) были взяты 60-секундные эпохи записей ЛПП во время ходьбы до введения леводопы и шести периодов после введения леводопы, соответствующие началу (20 мин), пику (60, 90 и 120 мин) и завершению (150 и 180 мин) дискинезии. Отметим, что увеличение мощности и когерентности высокочастотной ЛПП-гамма-активности и ALO AIMs было больше на 7-й, чем в первый день введения леводопы. На (а) и (б) – * – различия мощности ЛПП и когерентности между 1-м и 7-м днями введения леводопы ($p < 0.05$); + – достоверные различия по сравнению с периодом ходьбы в тредмилле ($p < 0.05$). Пунктирная линия в (б) обозначает порог значимости для усредненных значений когерентности. На (в) и (г) – * – различия по величинам ALO AIMs ($p < 0.01$) и количеству вращений ($p < 0.05$) между ЛИД1 и ЛИД7.

Fig. 2. High-frequency gamma oscillatory LFP activity in MCx, Vm of the thalamus and SNpr on the first and seventh days of levodopa administration. Columns in (a) represent the average total power of high-frequency gamma oscillations of the LFP MCx (middle), Vm (top), and SNpr (bottom). The bars in (b) represent the coherence values in the MCx–Vm (top) and MCx–SNpr (bottom) pairs on days 1 (white) and 7 (light gray) of levodopa priming. (в) – line graphs display ALO AIM scores on days 1 (open circles) and 7 (black squares) of priming. (г): line graphs represent the number of rotations in the cylinder on days 1 (open circles) and 7 (black squares). To construct graphs (a) and (b), 60-second epochs of LFP recordings were taken during walking before the administration of levodopa and six periods after the administration of levodopa, corresponding to the beginning (20 min), peak (60, 90 and 120 min) and end (150 and 180 min) dyskinesia. Note that the increase in the power and coherence of high-frequency LFP gamma activity and ALO AIM was greater on the 7th day than on the first day of levodopa administration. On (a) and (b) *difference in LFP power and coherence between days 1 and 7 of levodopa administration ($p < 0.05$); +the differences compared to the walking period in treadmills ($p < 0.05$). The dotted line in (b) indicates the threshold for the meaningful averaged coherence values. On (в) and (г) *difference in the ALO AIMs ($p < 0.01$) and the rotation score ($p < 0.05$) between LID1 and LID7.

этими структурами значительно уменьшились после DPAT (90 мин после инъекции леводопы) по сравнению с величинами этих показателей на пике ЛИД (60–85 мин; $p < 0.01$). Одновременно со снижением мощности гамма-осцилляций уменьшились, вплоть до нуля, величины показателей дискинезии ALO AIMs ($p < 0.05$) (рис. 1 (в)). Действительно, отсутствие дискинезии, устранение гамма-осцилляций в моторной коре и Vm и когерентности между ними, а также появление в ЛПП коры и Vm 30–36 Гц бета-осцилляций в сочетании с выраженной брадикинезией характерны для исходного состояния животного, наблюдавшегося до введения леводопы. Введение антагониста 5-НТ1А-рецепторов WAY через 20 мин после DPAT восстанавливало когерентные 80–120-герцевые гамма-осцилляции в моторной коре и Vm (рис. 1 (а) и 1 (б)) и дискинезию (рис. 1 (в)). Полученные результаты свидетельствуют о наличии положительной корреляции между появлением высокочастотных гамма-осцилляций в таламокортикальной нейросети и дискинезией, вызванной леводопой.

3. Коррелированные изменения нейронной и ЛПП-активности в моторной нейросети при развитии индуцированной леводопой дискинезии. Чтобы показать, что когерентная активность ЛПП в БГ-таламокортикальной цепи отражает последовательные изменения нейронной активности компонентов цепи, мы исследовали временные отношения между спайковой активностью в МСх, SNrg и Vm в частотном диапазоне 80–120 Гц при ходьбе до введения леводопы (исходное состояние), во время стабильной ЛИД (60–70 мин после введения леводопы, пик ЛИД) и после введения DPAT (85–105 мин после введения леводопы), устраняющего как гамма-осцилляции, так и дискинезию, и восстанавливающего 30–36-герцевые бета-осцилляции во всех звеньях таламокортикальной нейросети и брадикинезию (рис. 1 (а)).

Частоту спайковой активности и спайк-ЛПП синхронизацию определяли в МСх, Vm и SNrg для выявления изменений уровня нейронной активности и ее временной корреляции с 80–120-герцевыми гамма-осцилляциями, регистрируемыми в ЛПП МСх и Vm при дискинезии (% синхронизированных нейронов). Для этого средние величины STWAs, полученные для оценки синхронизации нейронов в трех отделах моторной нейросети — МСх, Vm и SNrg, — сравнивали в 3 состояниях: до введения леводопы (ходьба), во время дискинезии (ЛИД) и после реверсивного эффекта агониста 5НТ1А-рецепторов, DPAT, который блокирует высвобождение дофамина из серотонинергических терминалей (Altwal et al., 2021) и устраняет ЛИД.

В целом, увеличение мощности осцилляций ЛПП (рис. 3 (а)) Vm в диапазоне 80–120 Гц во время ЛИД было связано с умеренным

повышением частоты нейронной активности при ЛИД относительно частоты в исходном состоянии (16.5 ± 1.5 спайк/с и 13.9 ± 1.1 спайк/с соответственно; 80 нейронов, 5 крыс; $p < 0.05$, рис. 3 (б), 3 (в)), и значительным усилением спайк-ЛПП синхронизации с кортикальными гамма-осцилляциями (62% нейронов). Это также стало очевидным, когда мы проанализировали синхронизацию спайк-ЛПП на популяционном уровне. Во-первых, средние величины STWA для всех эпох в записях Vm таламуса во время ЛИД были значительно выше, чем в записях, предшествующих введению леводопы (5.6 ± 0.7 и 1.2 ± 0.1 соответственно; $p < 0.001$; рис. 3 (г)). Во-вторых, число нейронов Vm, синхронизованных с осцилляциями кортикальных ЛПП, существенно увеличилось при ЛИД (62%) по сравнению с синхронизацией тех же нейронов до введения леводопы (5%; $p < 0.001$; рис. 3 (д)).

Аналогично Vm, увеличение мощности осцилляций ЛПП МСх в диапазоне 80–120 Гц (рис. 4 (а)) совпадало с более высокими показателями активности нейронов МСх (11.5 ± 1.1 спайк/с при ЛИД по сравнению с 8.7 ± 0.8 спайк/с до введения леводопы, 56 нейронов, 6 крыс; $p < 0.05$, рис. 4 (б), 4 (в)). Однако число нейронов в МСх, синхронизованных с гамма-осцилляциями, было значительно меньше (25%), чем в Vm. Средние величины STWA для всех эпох в записях МСх во время ЛИД были относительно выше, чем в записях, предшествовавших введению леводопы (1.9 ± 0.2 и 1.1 ± 0.05 соответственно; $p < 0.001$; рис. 4 (г), 4 (д)), но в 3 раза ниже значений в Vm во время ЛИД (рис. 3 (д)).

Агонист 5НТ1А-рецепторов устранял высокочастотные гамма-осцилляции в ЛПП Vm и МСх и спайк-ЛПП синхронизацию (снижение до 5–7%, так же, как и величин STWAs до 1.2 ± 0.1 и 1.2 ± 0.06 соответственно). Частота нейронной активности в этих отделах моторной нейросети также снижалась (14.9 ± 1.1 в Vm и 5.1 ± 0.5 в МСх, рис. 3 (в) и 4 (в)) соответственно). Полученные данные подтверждают предположение, что при ЛИД ритмичный вход от нейронов Vm к моторной коре может приводить к вовлечению ЛПП МСх и значительному усилению осцилляторной активности в моторной нейросети в гамма-частотном диапазоне.

Аналогично Vm и МСх, в SNrg, выходном ядре базальных ганглиев, доминирующая 30–36-герцевая бета-осцилляторная активность при ходьбе у крыс с экспериментальной БП устранялась инъекциями леводопы и восстанавливалась после введения DPAT (рис. 1 (а)). Однако, в отличие от Vm и МСх, в ЛПП SNrg не выявлены высокочастотные гамма-осцилляции, когерентные с активностью в Vm и МСх во время дискинезии (рис. 2 (а, б)). Отметим, что активность 99% клеток в SNrg не коррелировала с гамма-осцилляциями ЛПП МСх (рис. 5 (г), 5 (д); 84 нейрона; 7 крыс; $p > 0.05$)

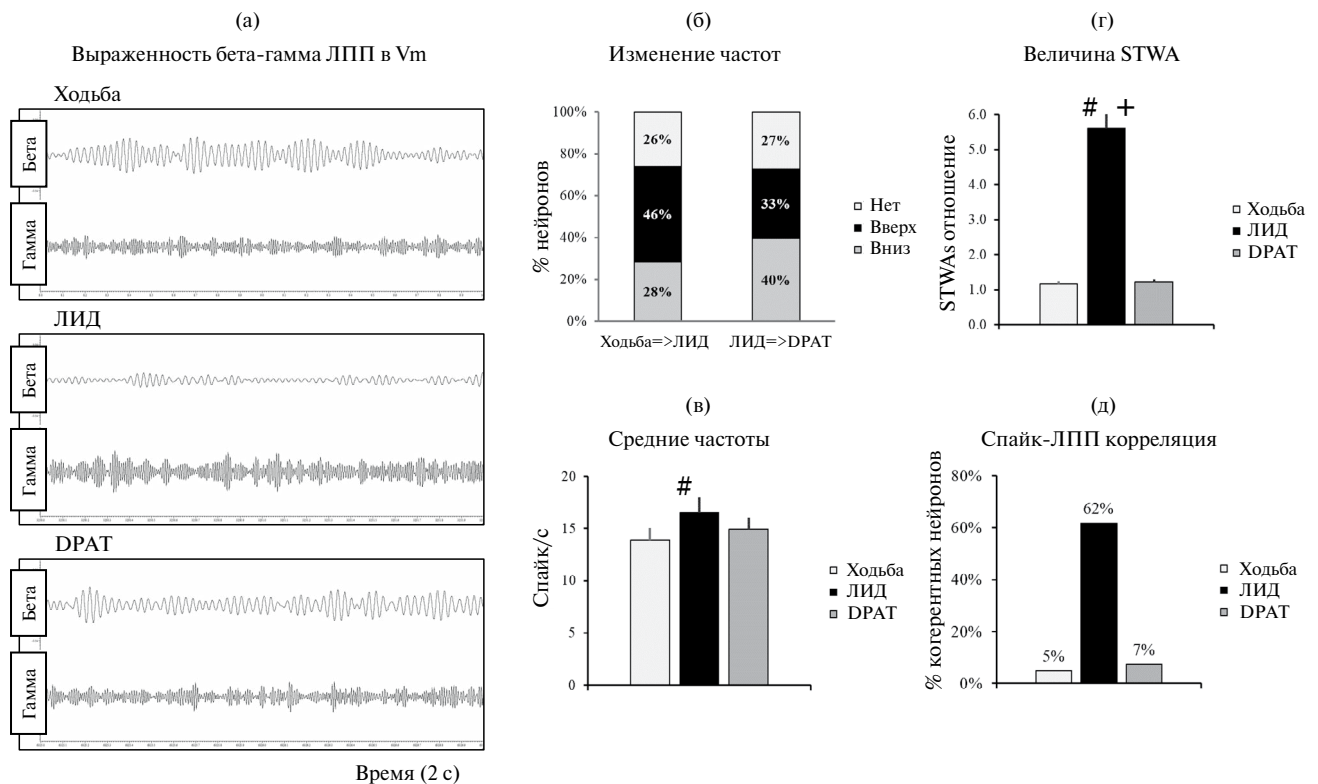


Рис. 3. Изменения частот активности нейронов вентромедиального ядра таламуса при ЛИД и фазовой синхронизации их спайков с ЛПП МСх. (а) – осцилляторная активность ЛПП в Vm в 3 последовательных записях до, после введения леводопы и DPAT. Необработанные сигналы (длительность 2 с) отфильтрованы в выбранных диапазонах частот – бета (30–36 Гц) и гамма (80–120 Гц). ЛПП бета- и гамма-осцилляции перед введением леводопы (верхняя вставка); в период ЛИД (средняя вставка) и после введения DPAT (нижняя вставка). (б) – изменение частот нейронной активности в 3 состояниях на популяционном уровне. Левый столбец представляет изменение частот при ЛИД в сравнении с периодом ходьбы до введения леводопы. Правый столбец представляет изменения частот при переходе от ЛИД к DPAT. Цвет столбцов определяет направление изменения характеристики: возрастание (черный), снижение (серый) или отсутствие изменений (светло-серый). (в) – частота активности нейронов (спайк/с) до введения леводопы, при ЛИД и после DPAT. (г–д) – синхронизация спайков с ЛПП в моторной нейросети: (г) – средние отношения амплитуд STWAs, характеризующие спайк-ЛПП-синхронизацию до введения леводопы, во время ЛИД и после введения DPAT; (д) – % нейронов, имеющих выраженную спайк-ЛПП-синхронизацию до введения леводопы, при ЛИД и после введения DPAT. Для (в), (г) и (д) две эпохи (по 100 с) взяты для одних и тех же идентифицированных нейронов в трех последовательных записях – ходьбе до введения леводопы (светло-серые столбцы), во время ЛИД (черные столбцы) и после введения DPAT (серые столбцы). Значения представлены в процентах или в виде среднего значения \pm SEM. # – различия с данными, полученными при ходьбе до введения леводопы; + – различия с данными, полученными после введения DPAT.

Fig. 3. Changes in the frequencies of activity of neurons in the ventromedial nucleus of the thalamus during LID and the synchronization of their spikes with the MCx LFPs. (a) – oscillatory activity of LFP in Vm in 3 consecutive recordings before and after administration of levodopa and DPAT. Raw signals (2 s) are filtered in selected frequency ranges – beta (30–36 Hz) and gamma (80–120 Hz). LFP beta- and gamma-oscillations before levodopa administration (top inset); during the LID period (middle inset) and after DPAT administration (lower inset). (б) – changes in the frequencies of neuronal activity in 3 conditions at the population level. The left column represents changes in frequency during LID compared with walk before levodopa administration. The right column represents the frequency changes during transition from LID to DPAT. The color of the columns determines the direction of changes: increase (black), decrease (gray) or no change (light gray). (в) – frequency of neuronal activity (spike/s) before levodopa administration, during LID and after DPAT. (г–д) – synchronization of spikes with LFP in a motor neural network: (г) – average amplitude ratios of STWAs characterizing spike-LFP synchronization before levodopa administration, during LID and after DPAT administration; (д) – % of neurons having pronounced spike-LFP synchronization before levodopa administration, during LID and after DPAT administration. For (в), (г) and (д)

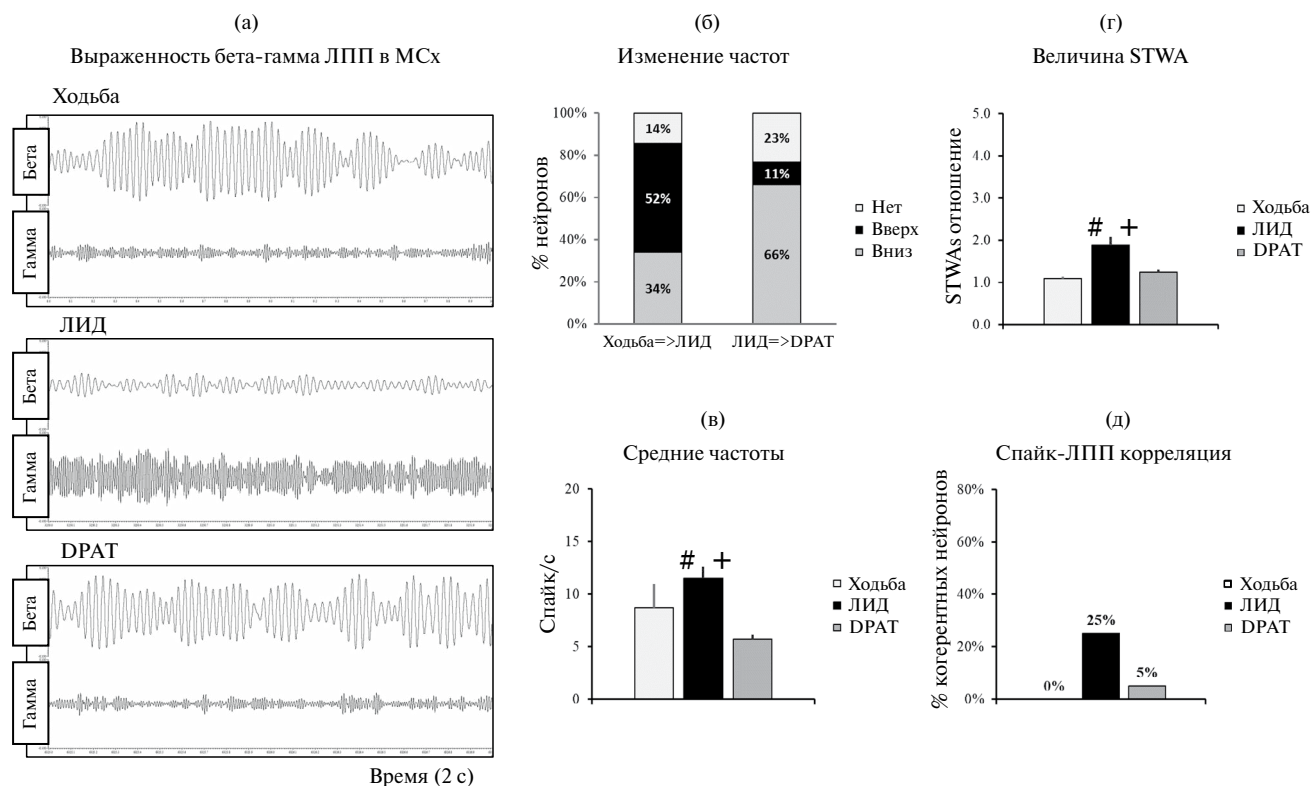


Рис. 4. Изменения частот активности пирамидных нейронов коры и синхронизации их спайков с ЛПП МСх при ЛИД. Все обозначения в (а), (б), (в), (г) и (д) такие же, как на рис. 3.

Fig. 4. Changes in the frequencies of activity of cortical pyramidal neurons and the synchronization of their spikes with MCx LFP during LID. All designations in (a), (б), (в), (г) and (д) are the same as on Fig. 3.

и Vm (вставка на рис. 5 (г), 5 (д)). Однако в SNrg наблюдались наиболее выраженные и устойчивые различия между исходной активностью клеток, при ЛИД и после введения ДРАТ. В частности, активность в большинстве SNrg-нейронов (76%) значительно снижалась во время ЛИД и полностью (рис. 5 (б), 5 (в)) восстанавливалась после введения ДРАТ (17.5 ± 1.9 во время ходьбы, 7.3 ± 0.6 при ЛИД и 17.3 ± 1.1 после ДРАТ; $p < 0.001$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для изучения сетевых нейронных взаимодействий ядер базальных ганглиев и таламокортикальной нейросети в процессах генерации и передачи высоких гамма-частотных осцилляций ЛПП при БП и леводопа-индуцированной дискинезии использовали крыс с односторонним повреждением

дофаминергической системы мозга. В соответствии с предыдущими наблюдениями (Avila et al., 2010; Brazhnik et al., 2012; 2014; 2016), в записях из полушария, лишённого ДА, были зарегистрированы мощные ЛПП-осцилляции в диапазоне частот 30–36 Гц в МСх, Vm и SNrg с высокой когерентностью осцилляций в данном частотном диапазоне между МСх, Vm и SNrg и брадикинезия, которые считаются характерными признаками БП. Показано, что введение леводопы значительно снижает выраженность бета-частотной синхронизации во всех указанных структурах и способствует появлению относительно узкой полосы высокочастотной гамма-активности ЛПП (диапазон 80–120 Гц с пиковой частотой ~95–98 Гц) в моторной коре и вентромедиальном ядре таламуса. Гамма-осцилляции были тесно связаны с возникновением дискинезии, вызванной леводопой.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, в которых показано наличие

two epochs (100 s each) are taken from the same identified neurons in three consecutive recordings – walking before levodopa administration (light gray bars), during LID (black bars) and after DPAT administration (gray bars). Values are presented as percentages or means \pm SEM. # – significant differences with data obtained during walking before administration of levodopa, + – significant differences with data obtained after administration of DPAT.

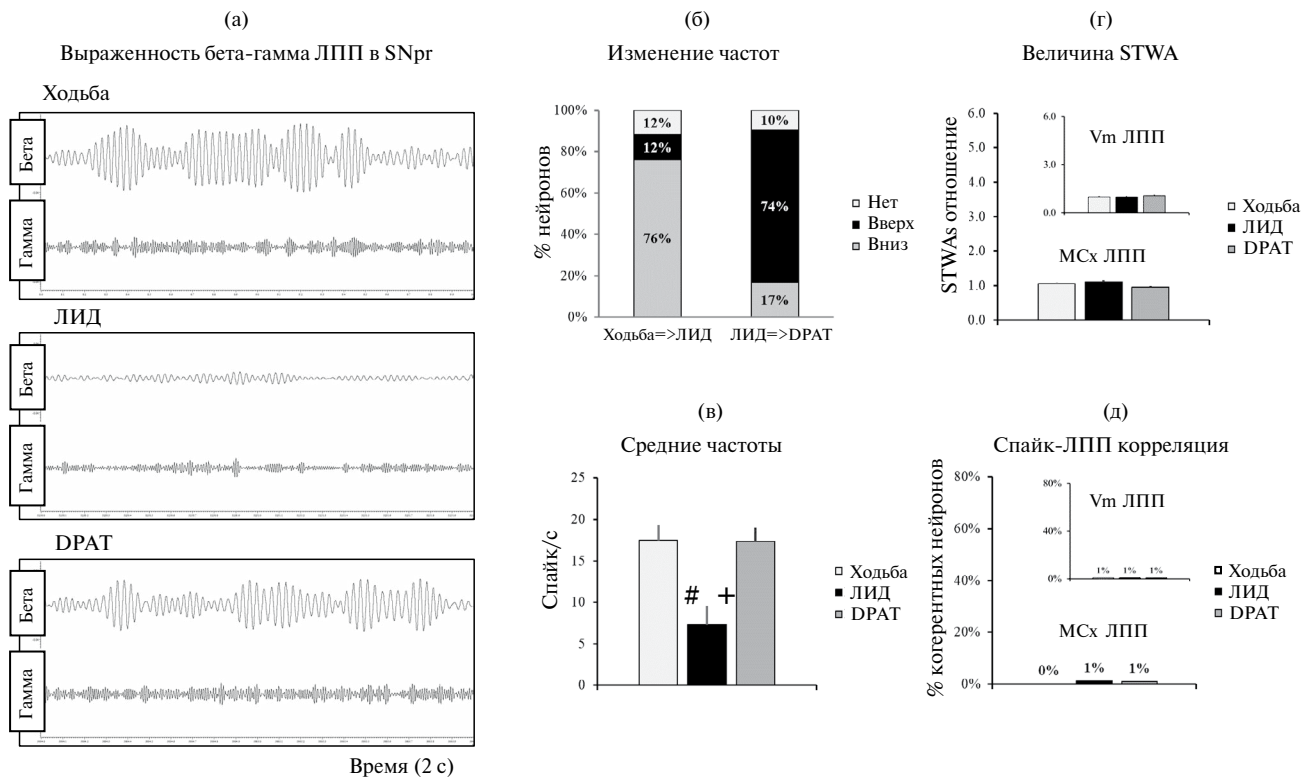


Рис. 5. Изменения частот активности нейронов SNpr и синхронизации их спайков с ЛПП MCx и Vm при ЛИД. Все обозначения в (а), (б), (в), (г) и (д) такие же, как на рис. 3. Вставки на рис. 5 (г) – величины STWAs для спайк-ЛПП-синхронизации с ЛПП Vm; на рис. 5 (д) – % нейронов SNpr, синхронизированных с ЛПП Vm.

Fig. 5. Changes in the activity frequencies of SNpr neurons and the synchronization of their spikes with the MCx and Vm LFP during LID. All designations in (a), (б), (в), (г) and (д) are the same as on Fig. 3. Inserts in Fig. 5 (г) – STWAs values for spike-LFP synchronization with Vm LFP; in Fig. 5д – % of SNpr neurons synchronized with Vm LFP.

высокочастотной гамма-активности в моторной коре и полосатом теле (Halje et al., 2012; Dupre et al., 2016; Delaville et al., 2015; Güttler et al., 2021; Skovgård et al., 2023; Cenci et al., 2024) у крыс с дискинезией, индуцированной леводопой, и соответствуют клиническим сообщениям о появлении «finely tuned» (точно настроенной) гамма-активности в моторной коре, субталамическом ядре и таламусе у пациентов с БП при заместительной терапии леводопой (Litvak et al., 2012; Jenkinson et al., 2013; Alegre et al., 2005; Kempf et al., 2009; Trottenberg et al., 2006; Alegre et al., 2012; Ozturk et al., 2020; Wiest et al., 2022). Антидискинетический агонист 5-HT1A-рецепторов, 8-OH-DRAT (Pinna et al., 2016; Yüewei et al., 2023), убирает эти эффекты, устраняя высокочастотные гамма-осцилляции ЛПП в таламокортикальной нейросети и дискинезию, а также способствует восстановлению 30–36 Гц бета-активности в моторной нейросети и брадикинезии. Таким образом, представленные результаты указывают на возможную функциональную корреляцию между появлением

узкополосных высокочастотных гамма-осцилляций в таламокортикальной нейросети и возникновением дискинезии. Однако нет сомнений в необходимости более детального изучения функционирования компонентов моторной сети (базальные ганглии – таламус – кора) на уровне нейронов, что может дать дополнительную информацию о сетевых механизмах, лежащих в основе развития патологических гамма-осцилляций и ЛИД.

Протокол и препараты, которые мы использовали для изучения нейронных взаимоотношений между основными отделами моторной нейросети в 3 поведенческих состояниях, наблюдавшихся в течение непрерывной 3-часовой записи: (1) БП/брадикинезия, (2) леводопы/ЛИД и (3) реверсивный эффект DRAT, возвращающего симптомы к исходной стадии БП, – представляют собой важный инструмент изучения механизмов возникновения высокочастотной гамма-осцилляторной активности и развития дискинезии, вызванной длительным применением леводопы.

Исследование включает серию экспериментов, результаты которых подтверждают предположение, что таламическое ядро Vm является критическим компонентом сети, способствующим возникновению и передаче мощной и высоко коррелированной осцилляторной активности гамма-частотного диапазона в таламокортикальной моторной сети при дискинезии, индуцированной леводопой у крыс с экспериментальной БП.

Показано, что при введении леводопы, вызывающей ЛИД, осцилляторная активность в бета-частотном диапазоне (30–36 Гц) в SNpr, Vm и МСх замещалась узкополосными ЛПП-осцилляциями высокочастотного гамма-диапазона (80–120 Гц) в двух звеньях моторной нейросети – Vm таламуса и МСх. Это сопровождалось устойчивой синхронизацией спайковой активности нейронов Vm (62%) и в меньшей степени МСх (25%) с кортикальными ЛПП в гамма-частотном диапазоне, и высокой когерентностью между активностью в Vm и МСх. Кроме того, частота спайковой активности в Vm и МСх была относительно выше во время ЛИД по сравнению с зарегистрированной до введения леводопы. Снижение частоты клеточной активности и спайк-ЛПП-синхронизации в Vm таламуса и МСх до исходного уровня после введения DPAT свидетельствует о наличии положительной корреляции между увеличением частоты и синхронизации спайк-ЛПП и индукцией высокочастотной гамма-активности в таламокортикальной сети при длительном применении леводопы, сопровождающемся появлением дискинезии.

Мы показали, что спайк-ЛПП-синхронизация как в Vm таламуса, так и в моторной коре в диапазоне 80–120 Гц положительно коррелирует с высокочастотными кортикальными гамма-осцилляциями во время ЛИД. Это подтверждает предположение, что усиление мощности высоко коррелированной осцилляторной активности в гамма-диапазоне и ее проведение по моторным нейросетям связаны с появлением выраженной спайк-ЛПП фазовой синхронизации в таламическом Vm и пирамидных нейронах (5/6-й слою) моторной коры при ЛИД (Meidahl et al., 2019; Li et al., 2021; Sun et al., 2023). Наши результаты противостоят данным, представленным Dupre et al. (2016), согласно которым имеет место отрицательная корреляция фазовой синхронизации спайк-ЛПП в моторной коре во время ЛИД.

С другой стороны, мы действительно обнаружили, что меньшее число корковых нейронов (25%) демонстрирует спайк-ЛПП фазовую синхронизацию по сравнению с клетками Vm таламуса (62%). Это согласуется с предположением, что кортикальные гамма-осцилляции не что иное, как подпороговые колебания ЛПП, вызванные восходящим входным сигналом, например, от таламуса (Stark et al., 2022; Rena et al., 2022). Ранее нами показано,

что ГАМК-А-агонист, мусцимол, введенный в Vm таламуса одновременно с системным введением леводопы (Brazhnik et al., SfN Abstract 2013 on-line), полностью устраняет высокочастотные гамма-осцилляции в ЛПП моторной коры, но не влияет на выраженность и продолжительность дискинезии. Наши результаты, а также аналогичные данные, полученные в записях с таламуса у пациентов с БП во время дискинезии (Kempf et al., 2009; Jenkinson et al., 2013; Brittain, Brown, 2014), подтверждают предположение о том, что активность нейронов таламического ядра Vm может способствовать возникновению высокочастотных гамма-осцилляций в моторных нейросетях.

Учитывая тот факт, что черная субстанция (SNpr), выходное ядро базальных ганглиев, посылает прямые тормозные проекции к таламическому Vm, а Vm напрямую проецируется на МСх, необходимо было выявить роль SNpr и Vm таламуса в генерации и/или распространении гамма-осцилляций во время ЛИД. Мы исследовали связь между спайковой активностью в SNpr и гамма-осцилляциями ЛПП в Vm и МСх в исходном состоянии (ходьба), их изменениями во время дискинезии и после действия DPAT. Установлено, что, в отличие от Vm и МСх, в SNpr отсутствуют гамма-осцилляции ЛПП с частотой 80–120 Гц, когерентные с ЛПП Vm и МСх во время ЛИД. Кроме того, спайковая активность в SNpr не была синхронизована с гамма-осцилляциями ЛПП в Vm и МСх. Необходимо отметить, что в SNpr нами обнаружены наиболее устойчивые изменения в частоте нейронной активности между исходным состоянием (ходьба в тредмилле) и зарегистрированной после введения леводопы ЛИД, и после введения DPAT. Частота спайковой активности SNpr нейронов была примерно в два раза выше до введения леводопы и после введения DPAT по сравнению с частотой при ЛИД.

Таким образом, мы обнаружили, что хроническое введение леводопы приводит к снижению тормозного контроля таламокортикального пути со стороны SNpr при БП, что в итоге может вызвать устойчивую гиперактивность в моторных нейросетях. Это согласуется с недавними клиническими наблюдениями, показывающими наличие тормозного дефицита при выполнении двигательных и когнитивных тестов в сочетании с повышенной импульсивностью у пациентов с дискинезиями, что позволяет предположить, что дискинезия может быть связана с дисфункцией торможения в моторных нейросетях у пациентов с БП (Picazio et al., 2018; Si et al., 2022; Mirabella et al., 2023).

Очевидно, что Vm можно рассматривать в качестве звена моторной нейросети, вносящего главный вклад в возникновение гамма-осцилляций ЛПП частотой 80–120 Гц в МСх, возникающих при ЛИД. Понимание характера взаимодействий

между компонентами моторных нейросетей при дискинезии является фундаментальным требованием для разработки новых методов устранения двигательных нарушений при БП. Отметим также, что SNrg и Vm, как важнейшие звенья БГ-таламокортикальной моторной нейросети, можно рассматривать в качестве основных мишеней терапевтического воздействия с целью восстановления нормальной двигательной функции при БП и, возможно, предотвращения ЛИД.

Причинную связь между высокочастотной гамма-осцилляторной активностью ЛПП и дискинезией еще предстоит доказать. Представленная в нашей работе узкополосная высокочастотная гамма-активность, по-видимому, соответствует «finely tuned» гамма-активности, о которой сообщается в клинических исследованиях (Swann et al., 2016; di Biase et al., 2023). Дальнейшее исследование активности нейронов в звеньях моторных нейросетей на модели БП крыс при ЛИД может дать информацию о процессах, способствующих возникновению дискинезии у пациентов с БП.

ВЫВОДЫ

1. Длительное применение леводопы вызывает усиление когерентных высокочастотных гамма-осцилляций ЛПП в ведущих звеньях моторной нейросети – Vm таламуса и МСх, сопровождающееся повышением интенсивности дискинезии.

2. При ЛИД высококогерентная гамма-активность в моторных нейросетях тесно связана с повышением частоты нейронной активности и существенным усилением спайк-ЛПП-МСх-синхронизации в Vm (62%) и в меньшей степени в пирамидных нейронах МСх (25%).

3. В отличие от Vm и МСх, в ЛПП SNrg не выявлены высокочастотные гамма-осцилляции и синхронизация спайков с ЛПП МСх во время ЛИД, однако в большинстве записей SNrg (76%) зарегистрировано значительное снижение частоты нейронной активности.

4. Антидискинетический препарат 8-ОН-ДРАТ полностью восстанавливал исходные характеристики ЛПП (30–36-герцевые осцилляции) и нейронной активности в моторной нейросети, как и брадикинезию.

5. Длительное использование леводопы может привести к критическому снижению тормозного контроля в моторных нейросетях за счет значительного уменьшения активности большинства тормозных проекционных нейронов в SNrg.

6. Очевидно, что Vm и SNrg можно рассматривать как важнейшие компоненты моторной нейросети, вносящие ключевой вклад в индукцию высокочастотных гамма-осцилляций и ЛИД.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.С. Бражник – концепция, проведение экспериментов, обработка результатов, написание и редактирование текста статьи. И.Е. Мысин – статистическая обработка результатов, написание текста. Н.И. Новиков – проведение экспериментов, написание и редактирование текста статьи, руководство работой.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-00224-24-03.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты на животных проведены согласно регламентам комиссии по биологической безопасности и биоэтике ИТЭБ РАН (Протокол № 7/2022 от 05.03.2022 г.). Приложены все усилия, чтобы свести к минимуму количество используемых животных и их дискомфорт.

ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Результаты экспериментов были тщательно обработаны и представлены в статье. При необходимости они могут быть предоставлены автором, отвечающим за переписку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alegre M., Alonso-Frech F., Rodriguez-Oroz M.C., Guridi J., Zamaride I., Valencia M., Manrique M., Obeso J.A., Artieda J.* Movement-related changes in oscillatory activity in the human subthalamic nucleus: ipsilateral vs. contralateral movements. *Eur J Neurosci.* 2005. 22(9): 2315–2324.
- Altwal F., Padovan-Neto F.E., Ritger A., Steiner H., West A.R.* Role of 5-HT1A Receptor in Vilazodone-Mediated Suppression of L-DOPA-Induced Dyskinesia and Increased Responsiveness to Cortical Input in Striatal Medium Spiny Neurons in an Animal Model of Parkinson's Disease Molecules. 2021 Oct; 26(19): 5790. Published online 2021 Sep 24. doi: 10.3390/molecules26195790.
- Avila I., Parr-Brownlie L.C., Brazhnik E., Castaneda E., Bergstrom D.A., Walters J.R.* Beta frequency synchronization

- in basal ganglia output during rest and walk in a hemiparkinsonian rat. *Exp Neurol.* 2010; 221(2):307–319.
- Brazhnik E., Novikov N.I., Dupre K.B., Wahba M.I., McCoy A., Walters J.R.* Dissociation of high frequency (100 Hz) oscillatory activity within the thalamocortical network from L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats. *SfN Abstract*, 2013 on-line
- Brazhnik E., Cruz A.V., Avila I., Wahba M.I., Novikov n., Ilieva N.M., McCoy A.J., Gerber C., Walters J.R.* State-dependent spike and local field synchronization between motor cortex and substantia nigra in hemiparkinsonian rats. *J Neurosci.* 2012. 32 (23): 7869–7880.
- Brazhnik E., Novikov N., McCoy A.J., Cruz A.V., Walters J.R.* Functional correlates of exaggerated oscillatory activity in basal ganglia output in hemiparkinsonian rats. *Exp Neurol.* 2014. 261: 563–577.
- Brazhnik E., McCoy A.J., Novikov N., Hatch C.E., Walters J.R.* Ventral Medial Thalamic Nucleus Promotes Synchronization of Increased High Beta Oscillatory Activity in the Basal Ganglia-Thalamocortical Network of the Hemiparkinsonian Rat. *J Neurosci.* 2016. 36(15): 4196–208. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3582-15.2016.
- Brazhnik E., Novikov N., McCoy A.J., Ilieva N.M., Ghraib M.W., Walters J.R.* Early decreases in cortical mid-gamma peaks coincide with the onset of motor deficits and precede exaggerated beta build-up in rat models for Parkinson's disease *Neurobiol Dis.* 2021 Jul; 155:105393. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105393. Epub 2021 May 15.
- Brittain J.S., Brown P.* Oscillations and the basal ganglia: motor control and beyond. *NeuroImage.* 2014. 2:637–647.
- Cavarretta F., Jaeger D.* Modeling Synaptic Integration of Bursty and β Oscillatory Inputs in Ventromedial Motor Thalamic Neurons in Normal and Parkinsonian States. *eNeuro* 2023 Dec 12; 10 (12): ENEURO.0237-23.2023. doi: 10.1523/ENEURO.0237-23.2023.
- Cenci M.A., Kumar A.* Cells, pathways, and models in dyskinesia research. *Curr Opin Neurobiol.* 2024 Feb. 84: 102833. doi: 10.1016/j.conb.2023.102833.
- Delaville C., McCoy A.J., Gerber C.M., Cruz A.V., Walters J.R.* Subthalamic nucleus activity in the awake hemiparkinsonian rat: relationships with motor and cognitive networks. *J Neurosci.* 2015. 35(17): 6918–6930.
- di Biase L., Pecoraro P.M., Carbone S.P., Caminiti M.L., Di Lazzaro V.* Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease: An Overview on Pathophysiology, Clinical Manifestations, Therapy Management Strategies and Future Directions *J Clin Med.* 2023 Jul.12 (13): 4427. doi: 10.3390/jcm12134427
- Dupre K.B., Cruz A.V., McCoy A.J., Delaville C., Gerber C.M., Eyring K.W., Walters J.R.* Effects of L-dopa priming on cortical high beta and high gamma oscillatory activity in a rodent model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2016. 1–15. doi: 10.1016/j.nbd.
- Güttler C., Altschüler J., Tanev K. Böckmann S., Haumesser J.K., Nikulin V.V., Kühn A.A., van Riesen C.* Levodopa-Induced Dyskinesia Are Mediated by Cortical Gamma Oscillations in Experimental Parkinsonism. *Mov Disord.* 2021 Apr; 36 (4): 927–937. doi: 10.1002/mds.28403.
- Halje P., Tamte M., Richter U., Mohammed M., Cenci M.A., Petersson P.* Levodopa-induced dyskinesia is strongly associated with resonant cortical oscillations. *J Neurosci.* 2012. 32 (47): 16541–16551.
- Jenkinson N., Kuhn A.A., Brown P.* Gamma oscillations in the human basal ganglia. *Exp Neurol.* 2013. 245: 72–76.
- Kempf F., Brucke C., Salih F., Trottenberg T., Kupsch A., Schneider G.H., Doyle Gaynor L., Hoffmann K.T., Vesper J., Wohrle J., Altenmüller D.M., Krauss J.K., Mazzone P., Di Lazzaro V., Yelnik J., Kuhn A., Brown P.* Gamma activity and reactivity in human thalamic local field potentials. *Eur J Neurosci.* 2009. 29(5): 943–953.
- Kuhn A.A., Trottenberg T., Kivi A., Kupsch A., Schneider G.H., Brown P.* The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2005.194 (1): 212–220.
- Li M., Wang X., Yao X., Wang X., Chen F., Zhang X., Sun S., He F., Jia Q., Guo M., Chen D., Sun Y., Li Y., He Q., Zhu Z., Wang M.* Roles of Motor Cortex Neuron Classes in Reach-Related Modulation for Hemiparkinsonian Rats. *Front Neurosci.* 2021 Apr 27. 15:645849. doi: 10.3389/fnins.2021.645849.
- Litvak V., Eusebio A., Jha A., Oostenveld R., Barnes G., Foltyniec T., Limousin P., Zrinzo L., Hariz M.I., Friston K., Brown P.* Movement-related changes in local and long-range synchronization in Parkinson's disease revealed by simultaneous magnetoencephalography and intracranial recordings. *J Neurosci.* 2012. 32(31):10541–10553.
- Lundblad M., Andersson M., Winkler C., Kirik D., Wierup N., Cenci M.A.* Pharmacological validation of behavioural measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2002. 15 (1): 120–132.
- Meidahl A.C., Moll C.K.E., van Wijk B.C.M., Gulberti A., Tinkhauser G., Westphal M., Engel A.K., Hamel W., Brown P., Sharott A.* Synchronized spiking activity underlies phase amplitude coupling in the subthalamic nucleus of Parkinson's disease patients. *Neurobiol Dis.* 2019 Jul. 127:101–113. doi: 10.1016/j.nbd.2019.02.005.
- Mirabella G., Pilotto A., Rizzardi A., Montalti M., Olivola E., Zatti C., Di Caprio V., Ferrari E., Modugno N., Padovani A.* Effects of dopaminergic treatment on inhibitory control differ across Hoehn and Yahr stages of Parkinson's disease. *Brain Commun.* 2023 Dec; 20.6(1): fcad350. doi: 10.1093/braincomms/fcad350.
- Nakamura K.C., Sharott A., Tanaka T., Magill P.J.J.* Input Zone-Selective Dysrhythmia in Motor Thalamus after Dopamine Depletion. *J. Neurosci.*, 2021. 41(50):10382–10404. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1753-21.2021.

- Ozturk M., Kaku H., Jimenez-Shahed J., Viswanathan A., Sheth S.A., Kumar S., Ince N.F.* Subthalamic Single Cell and Oscillatory Neural Dynamics of a Dyskinetic Medicated Patient with Parkinson's Disease. *Front Neurosci.* 2020 Apr 24. 14:391. doi: 10.3389/fnins.2020.00391.
- Pena R.F.O., Rotstein H.G.* The voltage and spiking responses of subthreshold resonant neurons to structured and fluctuating inputs: persistence and loss of resonance and variability. *Biol Cybern.* 2022 Apr; 116 (2):163–190. doi: 10.1007/s00422-021-00919-0.
- Petersson P., Halje P., Cenci M.A.* Significance and Translational Value of High-Frequency Cortico-Basal Ganglia Oscillations in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2019; 9(1): 183–196. doi: 10.3233/JPD-181480.
- Picazio S., Ponzio V., Caltagirone C., Brusa L., Koch G.J.* Dysfunctional inhibitory control in Parkinson's disease patients with levodopa-induced dyskinesias. *Neurol.* 2018 Sep; 265 (9): 2088–2096. doi: 10.1007/s00415-018-8945-1.
- Pinna A., Ko W.K., Costa G., Tronci E., Fidalgo C., Simola N., Li Q., Tabrizi M.A., Bezard E., Carta M., Morelli M.* Antidyskinetic effect of A2A and 5HT1A/1B receptor ligands in two animal models of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016 Apr; 31 (4): 501–11. D
- Si Q., Gan C., Zhang H., Cao X., Sun H., Wang M., Wang L., Yuan Y., Zhang K.* Altered dynamic functional network connectivity in levodopa-induced dyskinesia of Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2023 Jan; 29(1): 192–201. doi: 10.1111/cns.13994.
- Skovgård K., Barrientos S.A., Petersson P., Halje P., Cenci M.A.* Distinctive Effects of D1 and D2 Receptor Agonists on Cortico-Basal Ganglia Oscillations in a Rodent Model of L-DOPA-Induced Dyskinesia. *Neurotherapeutics.* 2023 Jan; 20 (1): 304–324. doi: 10.1007/s13311-022-01309-5.
- Stark E., Levi A., Rotstein H.G.* Network resonance can be generated independently at distinct levels of neuronal organization. *PLoS Comput Biol.* 2022 Jul 18;18(7): e1010364. doi: 10.1371/journal.pcbi.1010364.
- Sun S., Wang X., Shi X., Fang H., Sun Y., Li M., Han H., He Q., Wang X., Zhang X., Zhu Z.W., Chen F., Wang M.* Neural pathway connectivity and discharge changes between M1 and STN in hemiparkinsonian rats. *Brain Res Bull.* 2023 May; 196: 1–19. doi: 10.1016/j.brainresbull.2023.03.002.
- Swann N.C., de Hemptinne C., Miocinovic S. et al.* Gamma oscillations in the hyperkinetic state detected with chronic human brain recordings in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2016; 36 (24): 6445–6458.
- Torrence C., Compo G. P.* A Practical Guide to Wavelet Analysis. *Bulletin of the American Meteorological Society, American Meteorological Society,* 1998. 79: 61–78.
- Trottenberg T., Fogelson N., Kuhn A.A., A., Kupsch A., Schneider G-H., Brown P.* Subthalamic gamma activity in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2006; 200(1): 56–65.
- Wiest C., Torrecillos F., Tinkhauser G. Pogosyan A., Morgante F., Pereira E.A., Tan H.* Finely tuned gamma oscillations: Spectral characteristics and links to dyskinesia *Exp Neurol.* 2022 May; 351:113999. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.113999.
- Yuewei B., Pengfei W., Jianshen Y., Zhuyong W., Hanjie Y., Yuhao D., Jianwei G., Wangming Z.* Eltoprazine modulated gamma oscillations on ameliorating L-dopa-induced dyskinesia in rats *CNS. Neurosci Ther.* 2023 Oct; 29(10): 2998–3013. doi: 10.1111/cns.14241

LOCAL FIELD POTENTIALS AND NEURAL ACTIVITY IN MOTOR NETWORKS IN LEVODOPA-INDUCED DYKINESIA IN A MODEL OF PARKINSON'S DISEASE

E. S. Brazhnik, I. E. Mysin, N. I. Novikov[#]

*Federal State Budgetary Educational Institution, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics,
Pushchino, Russia*

[#]e-mail: nikolay_novikov@hotmail.com

Levodopa, a metabolic precursor of dopamine (DA), is used to treat movement disorders in Parkinson's disease (PD). Long-term use of levodopa causes a serious side effect known as levodopa-induced dyskinesia (LID). With the development of LID, high-frequency gamma oscillations (80–120 Hz) are reported in recordings of local field potentials (LFPs) from the motor cortex (MCx) in rats with experimental PD and in patients with Parkinson's disease. The mechanisms underlying the occurrence of these oscillations and their connection with LID are not entirely clear. The study of activity in divisions of the motor network can provide valuable information about the mechanisms of development of pathological gamma-oscillations and LID. Rats with experimental PD were treated with levodopa for 7 days. Local field potentials and neural activity were recorded from electrodes

implanted in the motor cortex, ventromedial nucleus of the thalamus (Vm), and substantia nigra pars reticularis (SNpr). Dyskinesia was assessed using a standard abnormal involuntary movement scale. Administration of levodopa significantly reduced the power of beta-oscillations (30–36 Hz) in all 3 parts of the motor neural network associated with bradykinesia in PD and caused the appearance in Vm and MCx coherent LFP oscillations in the high gamma-frequency range. Their coherence increased during priming between days 1 and 7. This activity was strongly associated with the occurrence of dyskinesia. In LID, an increase in the frequency of neuronal activity in Vm and MCx was accompanied by increased synchronization of neuronal activity with cortical gamma-oscillations in VM (68%) and MCx (25%). In contrast to Vm and MCx, SNpr did not exhibit gamma-range oscillatory activity during LID, and its neural activity was not synchronized with LFPs in Vm or MCx. It is significant that during the LID period the frequency of SNpr spike activity in most recordings (76%) decreased significantly and was approximately three times lower than the initial one (before the administration of levodopa). Administration of the antidyskinetic drug, 8-OH-DPAT, restored the initial characteristics of LFPs (30–36 Hz oscillation), neuronal activity, and bradykinesia. Thus, repeated administration of levodopa leads to a decrease of the inhibitory control in motor neural networks due to a significant reduction in activity of SNpr. Obviously, Vm and SNpr can be considered as the most important components of the motor neural network, making the main contribution to the occurrence of high-frequency gamma oscillations and LID.

Keywords: Parkinson's disease, basal ganglia, beta- and gamma-oscillations, bradykinesia, coherence, dyskinesia