

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

NO 3 (336) Март 2023

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

## GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press.  
Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

**GMN: Georgian Medical News** is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board since 1994. GMN carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

**GMN: Медицинские новости Грузии** - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения. Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

**GMN: Georgian Medical News** – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

### WEBSITE

[www.geomednews.com](http://www.geomednews.com)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of 3 centimeters width, and 1.5 spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - 12 (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned  
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Atanas Andreev, Iliya Kolev, Igor Zazirnyi. COMPARISON OF THE CLINICAL RESULTS FROM THE RECONSTRUCTION OF ACL WITH AUTOGRAFT AND ALLOGRAFT TISSUE.....	6-12
Boldyreva Yu.V, Lebedev I.A, Zaharchuk E.V, Lykasov A.G, Tersenov G.O. VITAMIN D INSUFFICIENCY AS A RECENT PROBLEM FOR THE RESIDENTS OF TYUMEN CITY AND TYUMEN REGION.....	13-16
Valentyna Chorna, Lesya Lototska, Ruslan Karimulin, Anatolii Hubar, Iryna Khliestova. RISK FACTORS OF IN-HOSPITAL INFECTIONS OCCURRENCE IN HEALTHCARE INSTITUTIONS IN UKRAINE AND EU COUNTRIES.....	17-21
Aynur ALIYEVA, Deniz Tuna EDİZER. INVESTIGATION OF THE EFFECT OF SUDDEN HEARING LOSS ON VESTIBULAR TESTS.....	22-27
D. ADAMCHUK, M. KUZIEV, E. GURMAN, B. NIYAZMETOV. INFLUENCE OF PAPAVERINE AND COMMERCIAL DIETARY SUPPLEMENTS ON BLOOD GLUCOSE AND BODY WEIGHT IN OBESE DOGS.....	28-31
Yarov Yu. DYNAMICS OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS ACCOMPANIED BY DIFFERENT REACTIVITY OF THE ORGANISM.....	32-36
Pantus A.V, Rozhko M.M, Paliychuk V.I, Kovalchuk N.Y, Melnyk N.S. MICROSTRUCTURE OF BIOPOLYMER MICRO-FIBROUS SCAFFOLD AND ITS INFLUENCE ON THE ABILITY TO RETAIN MEDICINES AND TISSUE REGENERATION.....	37-44
G. T. Atalykova, L. T. Saparova, S. N. Urazova, Y. M. Tsai, Syr. S. Zhukabayeva, Sof. S. Zhukabayeva. INTERIM ANALYSIS OF PRIMARY HEALTHCARE SPECIALISTS TRAINING IN THE UNIVERSALLY PROGRESSIVE MODEL OF HOME-BASED SERVICES: ANTICIPATED PROSPECTS IN THE SOCIAL AREA.....	45-48
J.A.Nasirli. RESULTS OF HIP REPLACEMENT IN PATIENTS WITH DYSPLASTIC COXARTHROSIS WITH VARIOUS SURGICAL ACCESS OPTIONS.....	49-53
Mariam Tevzadze, Sophio Kakhadze, Mikhail Baramia, Tamar Rukhadze, Zaza Khatashvili, Siroos Mirzaey. HORMONE-RECEPTOR -POSITIVE BREAST CANCER: DIFFERENT PROGNOSIS OF BONE METASTASIS AMONG MOLECULAR SUBTYPES.....	54-58
Hind S. Alsoghachi, Zeina A. Althanoon. THE THERAPEUTIC EFFECT OF ORAL INSULIN SENSITIZER METFORMIN ON LIPID PROFILE IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME.....	59-62
Gunduz Ahmadov Ahmad. ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 USING DIFFERENT TYPES OF INSULIN PREPARATIONS.....	63-65
Sopiko Azrumelashvili, Tina Kituashvili. QUALITY OF LIFE AND DISEASE COPING STRATEGIES IN PATIENTS WITH ROSACEA.....	66-72
Senthilkumar Preethy, Naoki Yamamoto, Nguyen Thanh Liem, Sudhakar S Bharatidasan, Masaru Iwasaki, Samuel JK Abraham. ROLE OF GUT MICROBIOME HOMEOSTASIS, INTEGRITY OF THE INTESTINAL EPITHELIAL CELLS, AND THE (ENDOGENOUS) BUTYRATE IN ENDURING A HEALTHY LONG LIFE.....	73-78
Aytekin ALIYEVA, Nasib GULIYEV, Bayram BAYRAMOV, Birsen YILMAZ. PRELIMINARY FINDINGS OF TLR2 AND TLR4 EXPRESSION IN PRETERM NEONATES WITH NECROTIZING ENTEROCOLITIS.....	79-84
Dotchviri T, Pitskhelauri N, Chikhladze N, Akhobadze K, Dotchviri T, Kereselidze M. FALL RELATED GERIATRIC TRAUMA TRENDS IN GEORGIA.....	85-90
Kekenadze M, Nebadze E, Kvirkvelia N, Keratishvili D, Vashadze Sh, Kvaratskhelia E, Beridze M. RISK FACTORS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS IN GEORGIA.....	91-94
S.B.Imamverdiyev, E.C.Qasimov, A.F.Ahadov, R.N.Naghryev. COMPARATIVE RESULTS OF THE USE OF MODERN EXAMINATION METHODS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF KIDNEY CANCER, IN DETERMINING THE STAGE OF INVASION, AND IN CHOOSING STRATEGIES FOR ITS RADICAL TREATMENT.....	95-99
Pritpal Singh, Suresh Chandra Akula, Prikshat Kumar Angra, Anup Sharma, Ashwani Kumar, Gagandeep Singh Cheema. A STUDY ON FACTORS AFFECTING THE INTENTIONS TO ACCEPT TELEMEDICINE SERVICES IN INDIA DURING COVID-19 PANDEMIC.....	100-103

Tchernev G. NEIGHBOURING MELANOMAS AND DYSPLASTIC NEVUS DEVELOPING SIMULTANEOUSLY AFTER CANDESARTAN INTAKE: NITROSAMINE CONTAMINATION/ AVAILABILITY AS MAIN CAUSE FOR SKIN CANCER DEVELOPMENT AND PROGRESSION.....	104-107
Michael Malyshev, Alexander Safuanov, Anton Malyshev, Andrey Rostovykh, Dmitry Sinyukov, Sergey Zotov, Anna Kholopova. DELAYED SURGERY FOR GIANT SPONTANEOUS RUPTURE OF THE DISTAL THORACIC AORTA CAUSED BY CYSTIC MEDIAL NECROSIS.....	108-111
Siranush Ashot Mkrtychyan, Artur Kim Shukuryan, Razmik Ashot Dunamalyan, Ganna Hamlet Sakanyan, Hasmik Avetis Varuzhanyan, Lusine Marsel Danielyan, Hasmik Grigor Galstyan, Marine Ararat Mardiyan. NEW APPROACHES TO THE EVALUATION OF HERBAL DRUG EFFICACY IN CHRONIC RHINOSINUSITIS TREATMENT SCHEME BASED ON CHANGES OF QUALITY-OF-LIFE CRITERIA.....	112-116
Musheghyan G.Kh, Arajyan G.M, Poghosyan M.V, Hovsepyan V.S, Sarkissian J.S SYNAPTIC PROCESSES IN THE ANTINOCICEPTIVE SOMATOSENSORY CORTEX SI OF THE BRAIN ACTIVATED BY THE VENTRAL POSTERIOR-LATERAL THALAMIC NUCLEUS IN A ROTENONE MODEL OF PARKINSON'S DISEASE.....	117-122
Tchernev G. A FLAVOUR OF DEATH: PERINDOPRIL INDUCED THICK MELANOMA AND BCC OF THE BACK. POTENTIAL ROLE OF THE GENERIC SUBSTANCE OR/-AND POSSIBLE NITROSAMINE CONTAMINATION AS SKIN CANCER KEY TRIGGERING FACTORS.....	123-125
Baimuratova M.A, Shertayeva A.Z, Madraimov N.B, Erkebay R.A, Diusebayev E.I. DISEASES OF PERIODONTAL TISSUES: MODERN CHALLENGES OF THE TIME.....	126-131

## SYNAPTIC PROCESSES IN THE ANTINOCICEPTIVE SOMATOSENSORY CORTEX SI OF THE BRAIN ACTIVATED BY THE VENTRAL POSTERIOR-LATERAL THALAMIC NUCLEUS IN A ROTENONE MODEL OF PARKINSON'S DISEASE

Musheghyan G.Kh, Arajyan G.M, Poghosyan M.V, Hovsepyan V.S, Sarkissian J.S.

<sup>1</sup>Armenian State Pedagogical University after KH. Abovyan, Yerevan, Armenia

<sup>2</sup>L.A. Orbeli Institute of Physiology NAS RA, Yerevan, Armenia.

### Abstract.

This study aimed to investigate the ratio of excitatory and depressor post-stimulus manifestations of SI single neuron activity during VPL stimulation of the thalamic nucleus in a PD model to identify excitotoxicity in neurodegeneration and the formation of persistent pain, which is poorly treatable.

Electrophysiological studies were performed on 6 albino rats (230±30 g): intact (n=3) and rotenone model (n=3) of Parkinson's disease (PD) induced by unilateral administration of rotenone for 4 weeks (n=3). We performed extracellular recordings of spike activity of 207 single neurons in the primary somatosensory cortex (SI) of the ventral posterolateral thalamic nucleus (VPL).

Changes in depressor and excitatory responses (TD and TP), accompanied by post-tetanic depression and potentiation, were detected using the analysis. A significant excess in the frequency of the prestimulus (background) activity of SI neurons in a PD model was revealed as a result of the inevitable development of excitotoxicity. At the post-stimulus level, excitotoxicity under pathological conditions should also be recognized. In conclusion, the PD model revealed excitotoxicity in the SI neurons with the emergence of persistent chronic pain.

**Key words.** Single neuronal activity, Parkinson's disease, Substantia nigra pars compacta (SNc), primary somatosensory cortex (SI), thalamic ventral- posterior-lateral nucleus (VPL).

### Introduction.

Most patients with neurodegenerative diseases complain of pain, the origin of which remains largely unknown and requires further research [1]. There is a frequent occurrence of pain in Parkinson's disease (PD) as the most important non-motor symptom [2], with violation of both the emotional dimension of pain and the subjective perception of its intensity [3]. In addition, different types of pain, predominantly neuropathic or nociceptive, have been described in PD [4-7]. However, all four types of pain associated with PD (musculoskeletal, dystonic, radicular, and neuropathic) prevail in advanced stages of PD [8]. In particular, the occurrence of neuropathic pain in PD is associated with neurodegeneration of the antinociceptive structures involved in pain modulation [9]. Among them, the Periaqueductal gray matter (PAG) and the Locus coeruleus (LC) are of interest.

Moreover, LCs with a large nucleus in the medulla oblongata (Raphemagnus-RMg), where the medial system terminates, is involved in the affective and cognitive evaluation of pain, pain memory, and autonomous responses [7]. They actively participate in modulation of spinal nociceptive transmission, in particular, by inhibition of nociceptive stimuli from neurons of the dorsal horn of the spinal cord, disruption of which is associated with increased sensation of pain [10,11]. In addition,

of particular interest is the mutual interaction between the thalamus and the cerebral cortex at the level of the ventral posterolateral thalamic nucleus (Ventral postero-lateral - VPL) and the primary and secondary somatosensory cortex - SI and SII. For example, stimulation of the latter reduces pain in humans and inflammatory nociception in animals. The lateral thalamus, being one of the higher centers important for pain mechanisms, also plays an important role in central pain. The lateral thalamus is a key area of nociceptive information transmission to the cerebral cortex, and the main thalamic nuclei, which are parts of the dorsal thalamus, to which nociceptive inputs from the somatosensory cortex (S) are transmitted directly through a number of pathways, including the medial lemniscus (ML) pathway [12], require special study, particularly the projection from the secondary somatosensory cortex (SII) to VPL in a PD model. S2-induced antinociception and its underlying mechanisms have been studied in an experimental model of neuropathy caused by spinal nerve ligation in a hypersensitive group of animals [13]. Antinociception was thought to be mediated by serotonergic pathways of the medulla oblongata and spinal cord acting on the spinal 5-HT1A receptor, and partly through decreased ON-cell discharge in the rostroventromedial part of the medulla oblongata [13].

Thus, the problem of preventing the effects of nitrates continues to be relevant, and can also be studied in the rotenone model of PD.

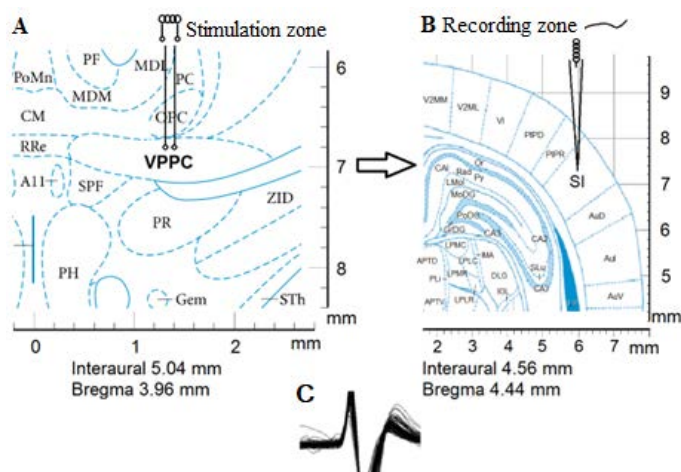
The present study sought to examine the ratio of excitatory and depressor post-stimulus activity of SI single neurons during VPL stimulation of the thalamic nucleus in a PD model, in order to identify excitotoxicity in neurodegeneration contributing to persistent pain that is poorly treatable.

### Materials and methods.

Electrophysiological studies were performed on 6 albino rats (230± 30 g): intact (n=3) and PD models (n=3) induced by unilateral administration of rotenone for 4 weeks. Rotenone was administered under Nembutal anesthesia (40 mg/kg, i.p.) at a rate of 12 µg in 0.5 µl of dimexide (at a rate of 0.1 µl/min) in the "medial forebrain bundle" according to the stereotaxic atlas's coordinates (AP+0.2; L± 1.8; DV+8 mm) [14]. All procedures were performed in accordance with the "Regulations for the Care of Laboratory Animals" (NIH Publication No. 85-23, revised 1985) as well as specific guidelines provided by Animal Care and the National Medical Service and Health Committee (NIH Publication No. 80-23, revised in 1996). In a stereotactic apparatus we performed cranial craniotomy from bregma to lambda and opened the dura mater. Glass microelectrodes with a tip diameter of 1–2 µm filled with 2 M NaCl were inserted into the brain SI according to stereotaxic coordinates (AP–4.44, L±6.0, DV+3.0 mm) for extracellular recording of the spike



activity of single neurons. High-frequency stimulation (HFS) of the VPL was performed (rectangular current with a duration of 0.05 ms, an amplitude of 0.12–0.18 mV, a current strength of 0.32 mA and a frequency of 100 Hz for 1 s) according to stereotaxic coordinates (AP-2.28; L±3.0; DV+5.8 mm) (Figure 1). Stereotaxic surgery was performed on anesthetized animals (sodium pentobarbital 40 mg/kg i. p.) in the following sequence: skull fixation in a stereotaxic apparatus, craniotomy with removal of bones from bregma to lambda, and separation of the dura mater. Animals were immobilized with 1% dithyline (25 mg/kg i. p.) and transferred to artificial respiration.



**Figure 1.** Scheme of the experiment on VPPC irritation (VPL) and output from the SI. Stereotaxic image of the site of recording of neuronal activity - B, stimulation zone - A, and characteristic action potential - C.

The activity manifested as tetanic depression (TD) and potentiation (TP) accompanied by post-tetanic depression (PTD) and potentiation (PTP). The single-spike activity of 207 SI neurons was analyzed. Post-stimulus manifestations of activity were assessed by on-line recording and software mathematical analysis allowing spike selection by amplitude discrimination, with the output of "rasters" of peristimulus spiking neurons, construction of sum histograms, and diagrams of the average spike frequency. Further, we performed multilevel statistical processing for pre- and post-stimulus time intervals. Peri-Event Time (PETN Average) histograms and Frequency Average histograms were plotted for the selected compared spiking groups.

The analysis of the data was carried out according to a specially developed algorithm that ensures the significance of peristimulus changes in interspike intervals. The homogeneity of two independent samples was controlled by Student's t-test. In order to increase the statistical significance of peristimulus changes in interspike intervals, the two-sample Wilcoxon-Mann-Whitney test was also used as a non-parametric one that assesses the homogeneity of independent two samples.

We also used a variant of this test, the z-test, which determines asymptotic normality. Considering the critical values compared to those of the normal distribution at significance levels of 0.05, 0.01, and 0.001 shows that in most cases of spiking in HFS, the statistically significant change reached a level of at least 0.05.

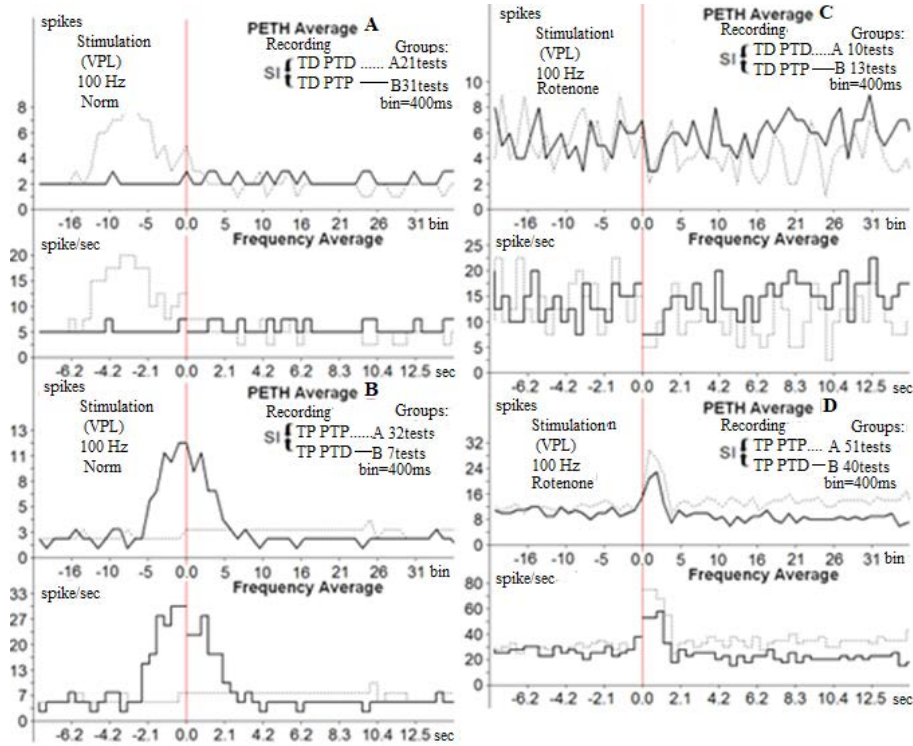
## Results and Discussion.

Extracellular recording of spike activity of single SI neurons was performed in the norm group (92 neurons, n=3) and on a PD model (115 neurons, n=3). By means of analysis based on the averaged number of spikes (PETH), with recalculation in inter-pulse intervals and frequency in Hz (Frequency Average), compared with the prestimulus level, the following changes in depressor and excitatory tetanic responses were found under the given conditions. In the SI neurons during VPL HFS, the TD in the TD PTD and TD PTP were within 1.66- and 1.5-fold lower than the prestimulus activity, and the TD was within 4.44- and 1.38-fold higher than the prestimulus activity (Figure 2A and 2B).

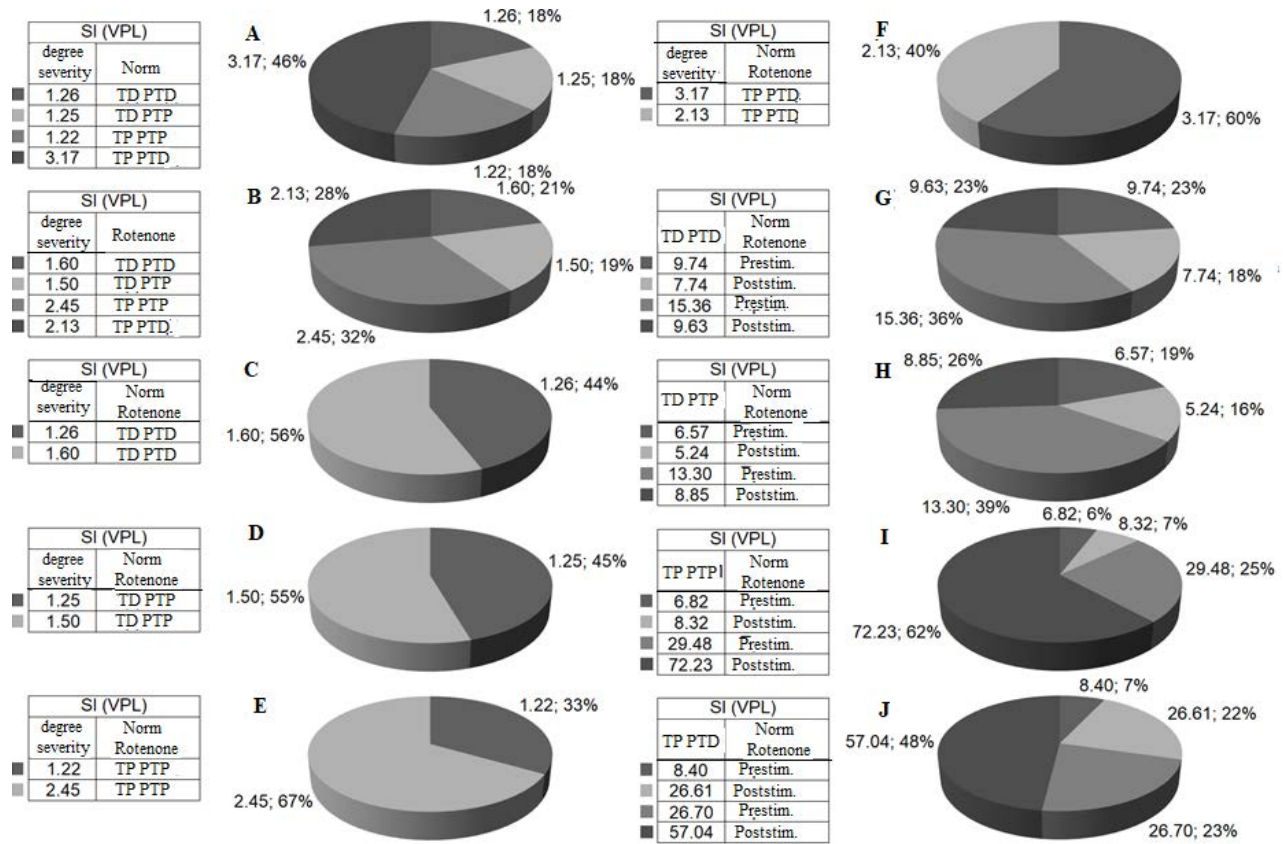
On PD model, TD in both post-stimulus sequences were estimated to be about 3.0-fold and 2.33- decline respectively, and TP - 2.0- and 1.53-fold increase respectively (Figure 2C and 2D). In other words, when depressor poststimulus manifestations of SI neuronal activity is exceeded in the VPL model of PD as compared to norm, naturally excitatory ones are exceeded; in particular, in the excitatory sequence and only reduced in the excitatory-depressor one, a different picture will appear when assessing frequency shifts, as further analysis of the study results related to pre- and post-stimulus activity demonstrates. It should also be taken into account that the number of neurons responding to depressor effects on PD model is much less than those responding to excitatory ones (10 and 13 vs. 51 and 40), while in the norm this ratio is in a certain harmony (within 21 and 31 vs. 7).

In assessing the relative degree of expression of the above-mentioned depressor effects in both post-tetanic sequences (PTD and PTP) and excitatory effects, using the example of averaged spike frequency diagrams derived from the pre- and post-stimulus depressor and depressor-excitatory multidirectional manifestations of spike activity of neurons in norm, indicating the average numerical values in real time 20 s before and after stimulation, including the HFS time, obtained values presented in the form of disk diagrams for a clearer representation of the degree of expression in the frequency representation (in %) of the experimental data in Figure 3 (based on Figure 4), which led to the following conclusion. In the two depressor sequences in SI neurons during HFS VPL, TD values normally reached 1.26 and 1.25-fold frequencies of prestimulus activity (Figures 3A,C,D and Figures 4A,B), while in the PD model they were detected in within 1.60- and 1.5-short term decline in both sequences (Figure 3B and 4A,B). In excitatory sequences, the level of TP of SI neurons was normally calculated within 1.22- and 3.17-fold increase in prestimulus activity (Figures 3A and 4E,F), and in the PD model - within 2.45- and 2.13-fold increase (Figures 3B and 4E,F). Thus, depressor poststimulus manifestations of activity in norm were slightly lower than those in pathology, and excitatory manifestations were almost twice as low in the excitatory sequence, but only higher in the excitatory-depressor sequence.

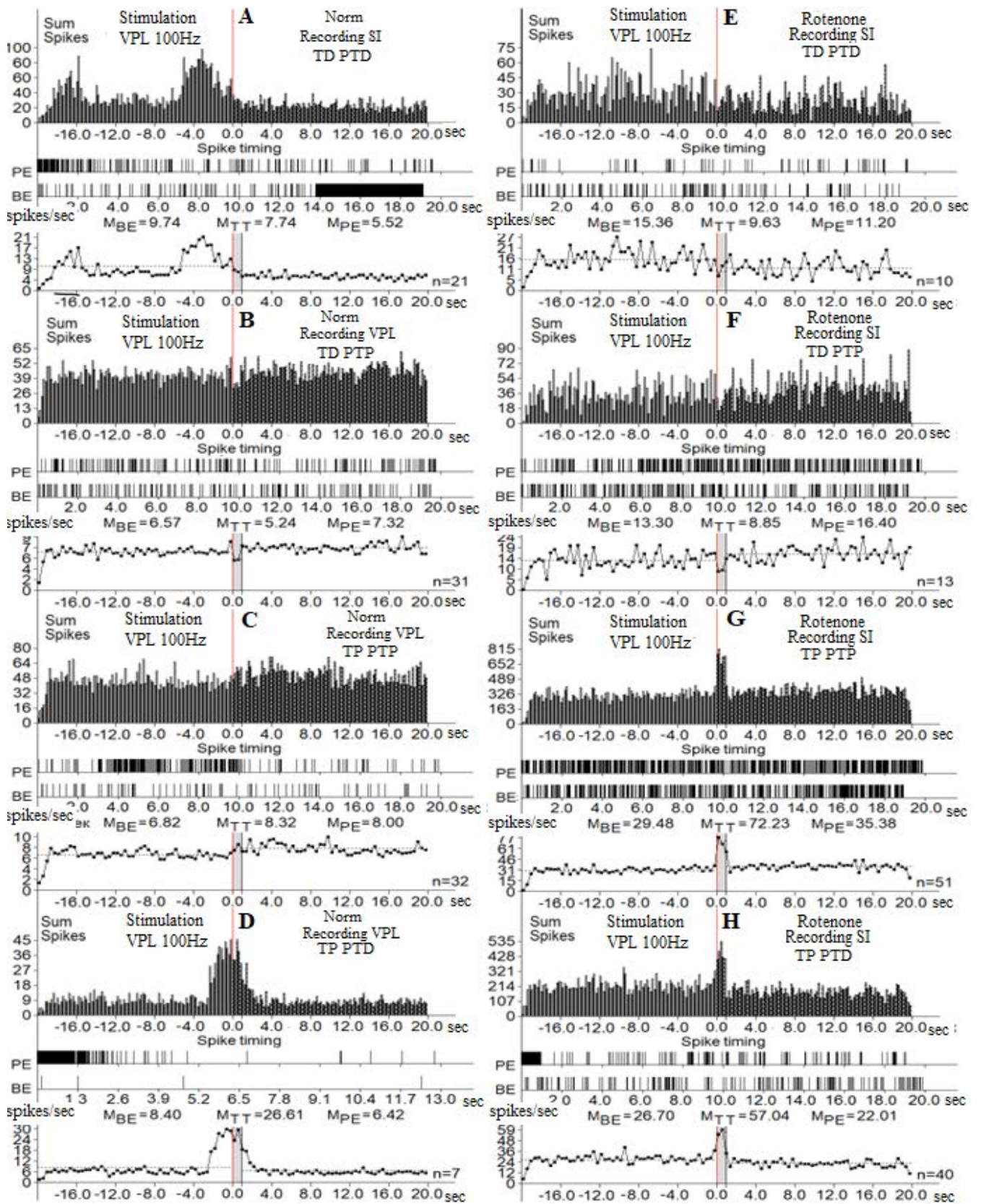
The prestimulus frequency of SI neuron activity on PD model, preceding depressor poststimulus effects, exceeded the norm by 1.58 and 2.02 times (15.36 (36%) and 13.30 (39%) versus 9.74 (23%) and 6.57 (19%), respectively) (Figure 3H, 3 and 4 A,B,E,F).



**Figure 2.** Averaged peristimulus (PETH Average) and frequency histograms (Frequency Average) of depressor (A, C) and excitatory (B, D) poststimulus manifestations of SI neuron activity in the norm group (A, B) and on the PD model (C, D) at VPS (100 Hz, 1 sec) VPL. For groups A, B the number of tests is indicated.



**Figure 3.** Percentage correlation of the degree of expression (by average frequency) of depressor (TD PTD), depressor-excitatory (TD PTP), excitatory (TP PTP), and excitation-depressor (TP PTD) post-stimulus effects in SI single neurons during VPL HFS in the normal and rotenone models of PD. Notation: Degree of expression. - Degree of expression, present and poststim. - Prestimulus and post-stimulus.



**Figure 4.** A-D - histograms of the sum of spikes of pre- and post-stimulus depressor manifestations of TD PTD activity (A, E), in combination with excitatory - TD PTP (B, F)), excitatory - TP PTP (C, G), accompanied by depressor (D, H), real-time 20 sec (before and after stimulation) of SI neurons evoked in the HFS VPL in the norm (A-D) and on PD model (E-H). Rasters of activity on A-H - a detailed analysis of randomly selected single neurons from a given group. Spike frequency diagrams presented in histograms with averaged values ( $M$ ) for time intervals before (BE - before event), at the time of tetanization (TT - time tetanization) and after stimulation (PE - post event). To the right of the diagrams is the number of trials ( $n$ ).

This on PD model, preceding excitatory post-stimulus reactions, exceeded the norm even higher by 4.32 and 3.10 times (29.48 (25%) and 26.70 (23%) versus 6.82 (6%) and 8.40 (7%), respectively) (Figures 3I, J and 4C,D,H,I). In other words, it is obvious that the frequency of prestimulus (background) activity of SI neurons on PD model is significantly higher, as a result of the inevitable development of excitotoxicity in them, which is fraught with apoptosis and death.

The poststimulus frequency of SI neuron activity during HFS VPL, accompanied by depressor effects, exceeded the norm by 1.24 and 1.71 times (9.63 and 8.85 versus 7.74 and 5.24, respectively) (Figure 3 H,I and 4 A,B,E,F), and, accompanied by excitatory effects, even turned out to be 8.7 and 2.14 times higher than the norm (72.23 and 57.04, versus 8.32 and 26.61) Figure 3 I,J and 4 C,D,H,I). Thus, the presence of excitotoxicity in pathological conditions should also be recognized at the level of post-stimulus effects.

Excitotoxicity identified in PD models compensates for the lack of excitation due to neuronal death and results from disruption of calcium buffering, free radical generation, and activation of mitochondrial permeability (15), overactivation of NMDA (N-methyl-D-aspartate) and AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) receptors, causing severe neuronal damage (9), death (8, 10) and contributing to chronic pain. In conclusion, the PD model revealed excitotoxicity in SI neurons, leading to neurodegenerative damage to this important antinociceptive structure of the thalamus with the onset of persistent chronic pain. This indicates the need not only for the protective preservation of depressor effects, but also for the reduction of excessive excitatory effects [15].

## REFERENCES

1. Hiroshi Kataoka, Kazuma Sugie. Persistent intolerable abdominal pain in patients with Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2023;224:107558.
2. Rotondo J, Toro M, Bolívar M, et al. Pain in Parkinson's disease. A look at a poorly known aspect of this disease. *Rev Soc Esp del Dolor*. 2019;26:184-197.
3. Ana Beatriz Ramalho Leite Silva, Roger Wilson Gonçalves de Oliveira, et al. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's Disease: A new clinical state of the art. *Ageing Research Reviews*. 2023;84:101834.
4. Kanako Kurihara, Shinsuke Fujioka, Miki Kawazoe, et al. Fluctuating pain in Parkinson's disease: Its prevalence and impact on quality-of-life. *Neurological Sci*. 2021;25:100371.
5. Lucas DR, Newhouse JP. The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina *AMA Archives of ophthalmology*. 1957;58:193-201.
6. Matthew RH, Heather LS, Peter RD. Glutamate-mediated excitotoxicity, and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *NCI*. 2004;45:583-595.
7. Olney JW. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*. 1969;164:719-721.
8. Fanny Faivre, Anil Joshi, Erwan Bezdard, et al. The hidden side of Parkinson's disease: Studying pain, anxiety, and depression in animal models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.

2019;96:335-352.

9. Angelo Lavano, Giusy Guzzi, Domenico Chirchiglia. Cortical neuromodulation for neuropathic pain and Parkinson disease: Where are we? *Neurologia Neurochirurgia Polska*. 2018;52:75-78.
10. Yi-Cheng Tai a, Chin-Hsien Lin. An Overview of Pain in Parkinson's disease *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*. 2020;2:1-8.
11. Iovino L, Tremblay ME, Civiero L. Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells *Journal of Pharmacological Sciences*. 2020;144:151-164.
12. Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11:823-836.
13. Sagalajev B, Viisanen H, Wei H, et al. Descending antinociception induced by secondary somatosensory cortex stimulation in experimental neuropathy: role of the medullo spinal serotonergic pathway. *Journal of Neurophysiology*. 2017;117:1200-1214.
14. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, Academic Press, 5<sup>th</sup> edn. 2005:367.
15. Саркисян Дж.С., Погосян М.В., Даниелян М.А. и др. Назначение депрессорных синаптических процессов в условиях специфической нейродегенеративной патологии и протекции. LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2018. 252с.

## SYNAPTIC PROCESSES IN THE ANTINOCICEPTIVE SOMATOSENSORY CORTEX SI OF THE BRAIN ACTIVATED BY THE VENTRAL POSTERIOR-LATERAL THALAMIC NUCLEUS IN A ROTENONE MODEL OF PARKINSON'S DISEASE

Musheghyan G. Kh., Arajyan G. M., Poghosyan M. V., Hovsepyan V. S., Sarkissian J. S.

### Abstract

This study aimed to investigate the ratio of excitatory and depressor post-stimulus manifestations of SI single neuron activity during VPL stimulation of the thalamic nucleus in a PD model to identify excitotoxicity in neurodegeneration and the formation of persistent pain, which is poorly treatable.

Electrophysiological studies were performed on 6 albino rats (230±30 g): intact (n=3) and rotenone model (n=3) of Parkinson's disease (PD) induced by unilateral administration of rotenone for 4 weeks (n=3). We performed extracellular recordings of spike activity of 207 single neurons in the primary somatosensory cortex (SI) of the ventral posterolateral thalamic nucleus (VPL).

Changes in depressor and excitatory responses (TD and TP), accompanied by post-tetanic depression and potentiation, were detected using the analysis. A significant excess in the frequency of the prestimulus (background) activity of SI neurons in a PD model was revealed as a result of the inevitable development of excitotoxicity. At the post-stimulus level, excitotoxicity under pathological conditions should also be recognized. In conclusion, the PD model revealed excitotoxicity in the SI neurons with the emergence of persistent chronic pain.

**Key words:** Single neuronal activity, Parkinson's disease, Substantia nigra pars compacta (SNc), primary somatosensory

cortex (SI), thalamic ventral- posterior-lateral nucleus (VPL).

სინაფსური პროცესები SI ტვინის ანტიცეპტიურ სომატოსენსორული ქერქში, გააქტიურებული ვენტრალური უკანა-გვერდითი თალამუსის ბირთვი პარკინსონის დაავადების როტენონის მოდელში

მუშელიან გ.ხ., არაჯიან გ.მ., პოლოსიან მ.ვ., ჰოვსეფიან ვ.ს., სარქისიან ჯ.ს.

რეზიუმე  
მიზანი მიღებულია პარკინსონის დაავადების მოდელზე VPL თალამუსის ბირთვის სტიმულირებისას ცალმაგი SI ნეირონების აქტიურობის ამგზნები და დეპრესორული სტიმულირების შემდგომი გამოვლინების შეფარდების შესწავლა, ექსაიტოტოქსიკურობის გამოვლენის მიზნით, რომელიც მოწმობს მის ნეიროდეგენერაციულ დაზიანებაზე და ხელს უწყობს მყარი ტკივილის ჩამოყალიბებას, რომელიც ცუდად ექვემდებარება მკურნალობას.

მეთოდები ჩატარდა ელექტროფიზიოლოგიური კვლევები ალბინოს ხაზის 6 ვირთხაზე ( $230 \pm 30$ გ.): ინტაქტური ( $n=3$ ) და პარკინსონის დაავადების (პდ) როტენონის მოდელის ( $n=3$ ) მაგალითზე, 4 კვირით ინდუცირებული როტენონის უნილატერალური შეყვანით ცხოველებში ( $n=3$ ). წარმოებდა ვენტრალური-პოსტერო-ლატერალური თალამუსის ბირთვის

მდალსიხშირული სტიმულირებაზე (VPL) თავის ტვინის პირველადი სომატოსენსორული ქერქის (SI) 207 ცალმაგინეირონების ნაწიბურების აქტიურობის ექსტრაუჯრედული online რეგისტრაცია.

შედეგები და დასკვნები. ანალიზის მეშვეობით აღმოჩენილ იქნა ტეტანური ამგზნები და დეპრესორული რეაქციების შემდეგი ცვლილებები, რასაც თან ახლდა პოსტტეტანური დეპრესია და პოტენციაცია. პარკინსონის დაავადების მოდელის მაგალითზე გამოვლენილია SI ნეირონების პრესტიმულირების (ფონური) აქტიურობის სიხშირის მნიშვნელოვანი გადაჭარბება მათში ექსაიტოტოქსიკურობის გარდაუვალი განვითარების შედეგად. პოსტ სტიმულირების ეფექტების დონეზე აგრეთვე აღსანიშნავია პათოლოგიის პირობებში ექსაიტოტოქსიკურობის არსებობა. და ბოლოს, პარკინსონის დაავადების მოდელის მაგალითზე გამოვლენილია ექსაიტოტოქსიკურობა SI ნეირონებში, მყარი ქრონიკული ტკივილის წარმოშობით.

საკვანძო სიტყვები: ნეირონების ცალმაგიაქტიურობა, პარკინსონის დაავადება, კომპაქტური სავი სუბსტანცია (SNc), პირველადი სომატოსენსორული ქერქი (SI), თალამუსის ვენტრალური უკანა ლატერალური ბირთვი (VPL).