

© Т. Р. Петросян, О. В. Геворгян

УДК 616.8-092

ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕЛАНИНА НА ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПРОВОДИМОСТИ В МОТОРНОМ ТРАКТЕ У КРЫС*

Т. Р. Петросян, О. В. Геворгян (Ереван, Армения)

Односторонняя перерезка пирамидного тракта на бульбарном уровне, выполненная после предварительной выработки инструментального условного рефлекса (ИУР) и без его выработки вызывала гемипарез конечностей у крыс. Через сутки после этой операции половине оперированных животных как с выработанным ИУР, так и без его выработки, внутримышечно вводили раствор бактериального меланина в концентрации 6 мг/мл. Сравнение сроков восстановления ИУР и балансирующего движения парализованной задней конечности у оперированных крыс без введения меланина и с его инъекцией показало, что у меланиновых животных время посттравматической реабилитации намного короче, а восстановление движения происходило быстрее и полнее. Показано, что разница в сроках восстановления двигательных функций у крыс в этом случае обусловлена протекторным действием бактериального меланина.

Ключевые слова: инструментальный условный рефлекс, крысы, кортикоспинальная система, бактериальный меланин.

Введение

Исследование восстановления двигательных функций после травмы структур ЦНС является весьма актуальным в связи с ростом причин, их вызывающих. Процесс полной и скорейшей реабилитации является задачей первостепенной важности, так как для восстановления поврежденных структур головного и спинного мозга у

взрослых млекопитающих эта возможность весьма ограничена. Известно, что для этого требуется компенсаторный рост сохранившихся после повреждения нервных волокон, или истинный регенеративный рост поврежденных аксонов [1]. А эти процессы очень медленно протекают в нервной системе из-за наличия в ней открытых в последние годы росттормозящих протеинов в миелине

* Статья подготовлена по результатам работы Международной научно-практической конференции «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине» (1-4 октября 2013 г.) в рамках реализации Программы стратегического развития ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный педагогический университет» на 2012–2016 гг.

Петросян Тигран Размикевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры кинезиологии. Армянский государственный институт физической культуры.

E-mail: tigpetrosyan@mail.ru

Геворгян Ольга Вагаршакковна – научный сотрудник лаборатории физиологии ЦНС Института физиологии, Национальная академия наук Республики Армения.

волокон ЦНС и на поверхности олигодендроцитов, что являются сильными факторами, ограничивающими рост поврежденных аксонов и восстановление связей спинного и головного мозга. В литературе показано, что кортикоспинальные и рубро-спинальные нейроны сохраняются после их аксотомии достаточно долгое время [2] и с помощью нейротрофных факторов возможно приостановить или ликвидировать атрофию в кортикоспинальных или рубро-спинальных нейронах, аксотомированных год назад [3]. К таким факторам относятся и типичные ростосвязанные протеины, которые усиливают регенеративную способность нейронов в ЦНС взрослых млекопитающих [4]. Однако травма и посттравматические преобразования в структурах ЦНС являются динамичными процессами, которые требуют многостороннего вмешательства. Подтверждением могут служить результаты многочисленных поведенческих исследований. В большом количестве нейрофизиологических исследований [5–9] показано восстановление локомоции и движения конечностей у крыс и мышей после повреждения аксонов, в котором большую роль играла также каждодневная длительная тренировка, которая активировала специфические мишени новых связей после травмы [10], чем можно объяснить более раннее восстановление движений у крыс с заранее выработанными инструментальными условными рефлексам по сравнению с интактно оперированными животными.

Для успешного и быстрого восстановления двигательных функций травмированных структур ЦНС важен комплексный подход. С этой целью, в первую очередь, необходимо предотвратить вторичное перерождение аксотомированных нейронов и такой результат был получен в

наших исследованиях с помощью бактериального меланина. В данной работе исследовалось влияние поперечной односторонней перерезки бульбарной пирамиды у крыс на ход выработки ИУР у интактных животных, на восстановление предварительно выработанного ИУР, а также воздействие на этот процесс последующего постоперационного внутримышечного введения водорастворимого бактериального меланина, синтезируемого мутантом *Bacillus Thuringiensis*, полученного сотрудниками Института Биотехнологии.

Материал и методика

Исследование было проведено на 24 белых нелинейных крысах – самцах в возрасте 2,5–3 месяца, с массой тела 180–220 гр. Крысы были разделены на 4 группы. 12 крыс предварительно обучались инструментальному (оперантному) рефлексу балансирования на вращающемся (9 об/мин) горизонтальном бруске с диаметром 2 см и длиной 30 см, закрепленном на высоте 90 см над мягкой подушкой [11]. Испытание повторяли в день 10 раз, критерием выполняемости рефлекса было балансирование животного на вращающемся бруске не менее 250с, а интервал для отдыха составлял 60с.

Животных оперировали под нембуталовым наркозом (40мг/кг, внутривенно). Унилатеральную поперечную перерезку кортикоспинального тракта производили на бульбарном уровне чуть выше от его перекреста. На следующий день после операции одной группе (n=6) с предварительно выработанным условным рефлексом внутримышечно вводили водорастворимый бактериальный меланин в концентрации 6 мг/мл, из расчета 170 мг/кг. Другая группа служила контролем.

Остальных 12 интактных крыс после пирамидотомии тоже разделили на две равные группы. Одна из них служила контролем для второй группы, которой через сутки после операции так же вводили бактериальный меланин и на следующий день приступали к выработке рефлекса у всех 12-и крыс.

Пирамидотомию производили унилатерально при вентральном подходе. После разреза на средней линии в области вентрального отдела шеи отсепаровывали щитовидные железы и оттягивали в сторону. Осторожно смещали в сторону также трахею и пищевод, обнажая базо-затылочный отдел и кость, покрывающую пирамиды, скусывая ее ростральнее от большого затылочного отверстия. После этого открывались пирамиды с вентральной стороны продолговатого мозга [12]. Специальным острым ножом перерезали пирамиду с большой осторожностью, чтобы не повреждать базилярную мозговую артерию, расположенную между пирамидами. Выработку инструментального рефлекса начинали на следующий день после операции, или на следующий день после введения бактериального меланина. Неврологический статус этих животных восстанавливался в основном в первые дни, но флексорный тонус задней конечности испытываемой стороны восстанавливается значительно позже, особенно если у крыс заранее, до пирамидотомии, не вырабатывали условный рефлекс.

Для оценки уровня достоверности различий сроков восстановления ИУР и балансирующего движения задней парализованной конечности в постоперационном периоде, использовался t-критерий Стьюдента [13].

Результаты и обсуждение

Эксперименты на 24 крысах были проведены в следующих четырех сериях: серия 1 – у крыс с заранее выработанным инструментальным условным рефлексом производили унилатеральную поперечную пирамидотомию на бульбарном уровне. После операции у этих животных возобновляли выработку рефлексов до полного восстановления условного рефлекса и балансирующего движения задней конечности оперированной стороны. Эксперименты этой серии служили контролем для серии 2, в которой у животных производились те же процедуры, что и у крыс серии 1, только после операции, через 24 часа, им вводили внутримышечно бактериальный меланин, а на следующий день после этого возобновляли выработку условного рефлекса.

Серии 3 и 4. Предварительно у всех интактных крыс этих серий производили пирамидотомию, после чего животным серии 3 через сутки вводили бактериальный меланин и на следующий день приступали к выработке инструментального условного рефлекса. У крыс серии 4 на следующий день после пирамидотомии начинали выработку рефлекса и эта серия служила контролем для серии 3. На рисунке 1 приведена микрофотография места среза бульбарной пирамиды в каудальном отделе продолговатого мозга. Статистическая обработка полученных результатов показала, что у крыс серии 1 прочные инструментальные рефлексы вырабатывались в среднем за $2,5 \pm 1,1$ дня (рис. 2А, правая часть графика). В первое время после возобновления выработки ИУР после операции у крыс с восстановлением балансирующего движения задней конечности наблюдаемые маленькие

колебания вследствие скольжения лапы в пределах 10 секунд принято считать нормой. Восстановление движения парализованной

конечности (флексорный тонус) происходило за 14–17 дней после возобновления постоперационной выработки ИУР.

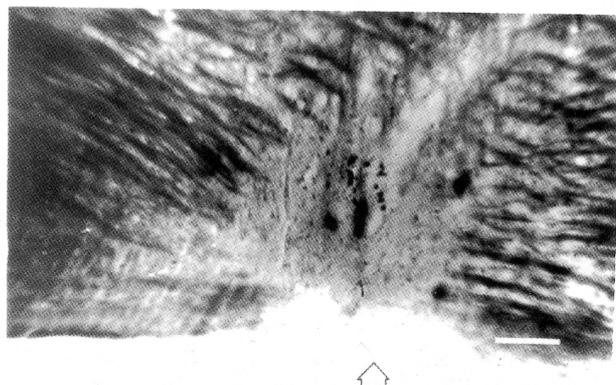


Рисунок 1.

Микрофотография сагитального среза места перерезки пирамиды на каудальном уровне продолговатого мозга. На рисунке виден ход миелинизированных волокон. Сторона перерезки показана светлой стрелкой.

Масштаб 175μм.

У крыс серии 2, получивших инъекцию бактериального меланина через 24 часа после операции, в норме ИУР вырабатывался в среднем за $2,5 \pm 0,83$ дня, а после возобновления выработки после операции и введения бактериального меланина – в среднем за $1,75 \pm 0,95$ дня (рис. 2 А и Б). Восстановление движения конечности у меланиновых крыс

происходило через 2 дня после возобновления выработки рефлекса. Сравнение сроков восстановления ИУР и флексорного тонуса мышц задней балансирующей конечности у животных этих двух серий показало, что у меланиновых крыс оба показателя составляют 2–4 дня, что в несколько раз меньше, чем у контрольных крыс.

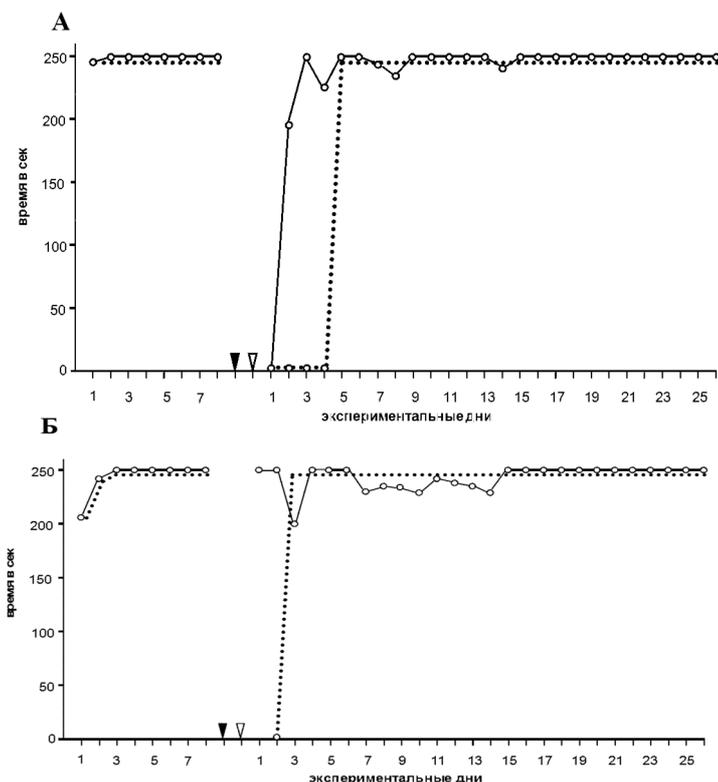


Рисунок 2.

Восстановление инструментального условного рефлекса (сплошная линия) у крыс после унилатеральной пирамидотомии (темный треугольник на оси абсцисс) и предварительной выработки ИУР (левая часть графика), а в правой части графика возобновление выработки рефлекса после введения бактериального меланина в концентрации 6 мг/мл (светлый треугольник на оси абсцисс).

- А – крыса № 1, серия 2;
- Б – крыса № 4, серия 2;
- В – крыса № 1, серия 1 (контроль).

По оси абсцисс – дни экспериментов; по оси ординат – среднее время нахождения животного на вращающемся бруске.

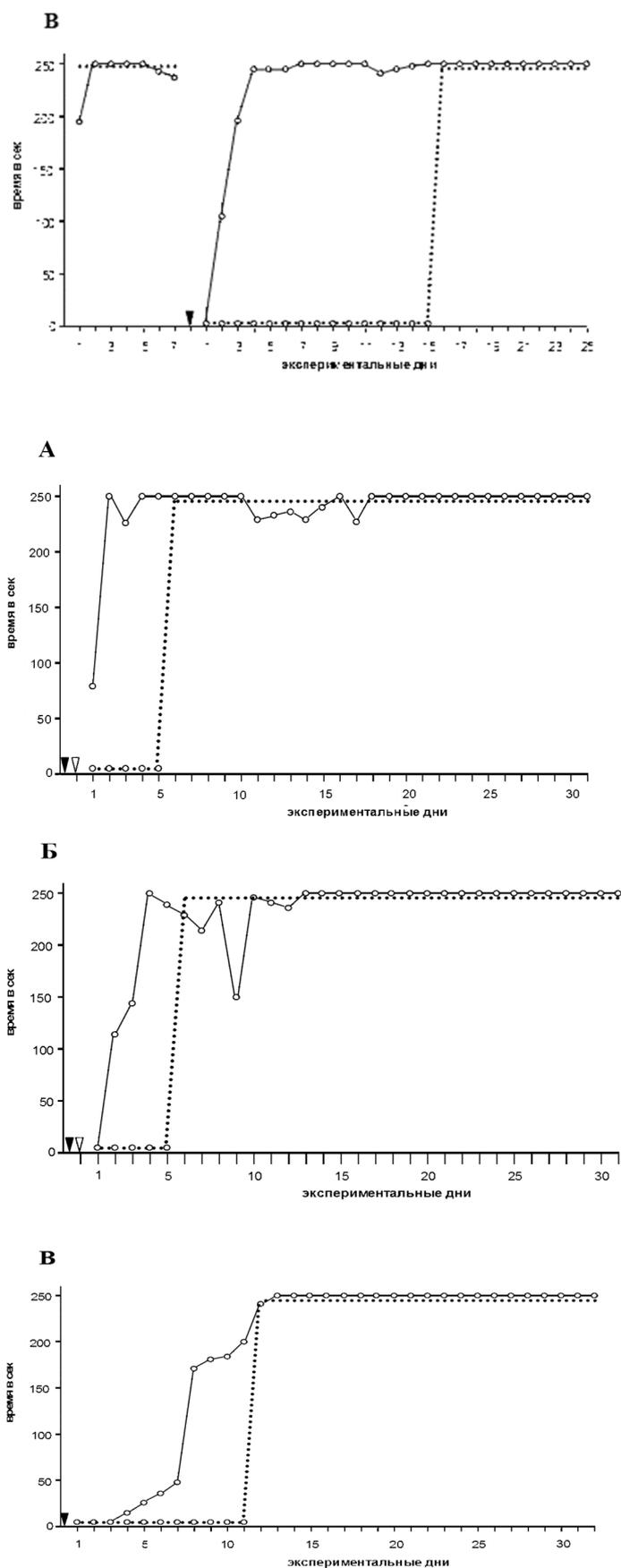


Рисунок 3.

Выработка инструментального рефлекса (сплошная линия) и восстановление движения парализованной конечности (пунктирная линия) у интактных крыс после предварительной пирамидотомии (темный треугольник на оси абсцисс) и введения раствора бактериального меланина в концентрации 6 мг/мл (светлый треугольник на оси абсцисс).

- А – крыса № 1, серия 3;
- Б – крыса № 2, серия 3;
- В – крыса № 1, серия 4 (контроль).

Более интересную картину наблюдали у интактно оперированных крыс. Животным серии 4 не вводили бактериальный меланин, а через день после операции начал вырабатываться условный рефлекс и только в среднем за $16,5 \pm 3,6$ дней был выработан ИУР, тогда как у меланиновых крыс серии 3 рефлекс вырабатывался в среднем за $2,7 \pm 1,15$ дн. (рис. 3). Восстановление балансирующего движения у меланиновых крыс (серия 3) произошло в среднем за $5,7 \pm 0,58$ дней, тогда как у безмеланиновых крыс – за 19 дней. Как видим, срок выработки рефлекса и срок восстановления движения балансирующей конечности укорачивается в несколько раз после введения бактериального меланина (7 и 3 раза соответственно).

Результатами экспериментов предыдущих лет показано, что по своим свойствам использованный нами бактериальный меланин в организме животных проявляет сходные с нейромеланином протекторные свойства. Прежде всего он улучшает трофику нервной ткани за счет усиления васкуляризации, угнетает образование глиального рубца, повышает регенеративную способность нейронов после аксотомии, предотвращая у них вторичное перерождение [14–15].

В литературе по нейромеланину, опубликованной в последние годы указывается, что он аккумулируется в допаминергических нейронах компактной части черной субстанции (SNC) и голубого пятна (nLC) и его истощение приводит к нейродегенерации и возникновению болезни Паркинсона (БП). Показано, что у многих видов млекопитающих, в том числе и у крыс, нейромеланин накапливается в допаминергических нейронах больше всего в указанных структурах мозга. Однако окончательно не выяснен вопрос

взаимосвязи между наличием нейромеланина и уязвимостью нейронов в нормальных физиологических условиях или в патогенезе развития нейродегенеративных болезней, но считается, что нейромеланин играет протекторную роль в мозге человека путем блокирования свободных металлов и токсических молекул [16–17]. В доступной нам физиологической литературе мы не встречали экспериментальных нейрофизиологических исследований, посвященных изучению свойств нейромеланина или бактериального меланина, поэтому вынуждены чаще обращаться к опубликованным работам нашей лаборатории.

Известно, что после травмы в ЦНС первой реакцией нервной системы у взрослых животных следствием быстрой пролиферации астроцитов является реактивный глиоз или образование глиального рубца, который тормозит рост аксона и его ремиелинизацию [18]. Но если в начальном периоде гибели или повреждения клеток использовать нейропротекторные средства, можно терапевтическим вмешательством восстановить травмированный участок ЦНС, предотвращая образование плотного глиального рубца и дегенерацию аксотомированных нейронов [19]. В экспериментах, выполненных на крысах, после удаления сенсомоторной коры на площади 15 мм^2 лунка, образовавшаяся в коре, по окончании эксперимента у получивших бактериальный меланин в концентрации 6 мг/мл крыс почти полностью была заполнена клеточными элементами нервной ткани коры и отсутствовал жесткий соединительнотканый рубец, обычно покрывающий поверхность такой же лунки у не получивших меланин контрольных крыс.

После электролитического разрушения латерального ядра мозжечка и введения через 24 часа бактериального меланина, той же концентрации морфогистохимическим методом показано, что после разрушения ядра полностью заполнен клетками трек электрода, а на участке повреждения сохранены нейроны. На стенках сосудов четко видны перициты, которые являются участвующими в ангиогенезе клетками, образованными в результате деления стволовых клеток, что предположительно имело место в данном случае [20]. Возможно, это является результатом благоприятного для деления стволовой клетки изменением трофики у меланиновых крыс [15].

Перерезка пирамидного тракта, который «является более специализированной формой структурной и функциональной организации мозга млекопитающих» [21], влечет за собой определенные двигательные нарушения и наиболее вероятной структурой, которая могла бы принять участие в ликвидации пирамидного дефицита, является кортико-рубро-спинальная система, которая берет начало в тех же областях коры мозга и выполняет сходные с кортикоспинальным трактом функции. Этот вопрос неоднократно обсуждался в публикациях нашей лаборатории [5–8, 14–15]. Эти две системы взаимозаменяют друг друга после травмы одной из них и переключение нисходящих влияний охватывает корковые, подкорковые, стволовые структуры с вовлечением нижней оливы и мозжечка. В экспериментах с применением бактериального меланина значительное ускорение процесса восстановления инструментального рефлекса и движения парализованной конечности происходит благодаря облегчению переключения двигательной функции с кортикоспинального на кортико-рубро-

спинальный тракт [14]. Внутримышечное введение бактериального меланина ускоряет восстановление ИУР и сгибательного движения конечности не только у крыс с заранее выработанными условными рефлексами (тренированные), но и у интактно оперированных животных. Во всех случаях, когда в структурах ЦНС, участвующих в нисходящем контроле движений вызывали травму (удаление сенсомоторной коры, разрушение латерального ядра мозжечка, перерезка пирамидного тракта), инструментальный рефлекс (поза) восстанавливался раньше, чем сгибательное движение задней балансирующей конечности, парализованной вследствие операции. Можно предположить, что после перерезки бульбарной пирамиды (или удаления сенсомоторной коры) вследствие повреждения пирамидных аксонов разрушаются контакты особенно быстропроводящих пирамидных волокон с мотонейронами мышц-сгибателей. Но после введения бактериального меланина восстановление флексорного тонуса дистальных мышц задней конечности крыс, участвующих в организации балансирующего движения после пирамидотомии, бывает быстрым и полным, наступая даже раньше (2–6 дней), чем у животных после удаления сенсомоторной коры (10–12 дней) и после введения раствора бактериального меланина в концентрации 6 мг/мл. В данном случае может иметь значение и маленький размер (не более 1 мм³) травмы по сравнению с удалением обширной (30мм³) области сенсомоторной коры [14]. Интересно, что у интактно пирамидотомированных крыс ИУР вырабатывался много позже, чем у получивших меланин крыс, а балансирующее движение – в 4 раза медленнее по сравнению с их контролем (рис. 3 Б и В). Это является

проявлением протекторного влияния бактериального меланина и тренированности животных благодаря каждодневному десятикратному повторению ИУР.

Таким образом, укорочение сроков компенсаторного восстановления ИУР у животных, получивших бактериальный меланин, свидетельствует о его протекторном действии. Кроме того, в экстраклеточных электрофизиологических экспериментах, выполненных на крысах [22] при раздражении хвостатого ядра была записана активность нейронов черной субстанции до и после внутрибрюшинного введения бактериального меланина, а также при комбинированном использовании ГАМК, ГАМК-амида, глутамина и этаноламин-О-сульфата. Выяснилось, что меланин оказывает четкое долгодлящее возбуждающее влияние при всех комбинациях с вышеуказанными веществами

и предварительное его введение упраздняло тормозящее влияние этих веществ.

Сравнение результатов экспериментов с пирамидотомией у животных контрольных групп с заранее выработанным ИУР и без его выработки убедительно показывает, что внутримышечное введение раствора бактериального меланина низкой концентрации благотворно влияет на восстановление движений, ускоряя посттравматическую реабилитацию после перенесенной травмы ЦНС у взрослых животных, возможно усилением процесса спраунтинга и формированием новых связей [3, 22] или быстрой активацией процесса деления стволовых клеток, так как бактериальный меланин проявляет те качества, которые необходимы для структурного и функционального восстановления ЦНС после травмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Chen R., Cohen L.G. Hallet M.** Nervous system reorganization following injury // *Neuroscience*, 2002. – Vol. 111. – Pp. 761–773.
2. **Barron D. H.** The results of unilateral pyramidal section in the rat // *J. Comp. Neurol*, 1934. – Vol. 60. – Pp. 45–56.
3. **Schwab M. and Brosamll Ch.** Regeneration of lesioned corticospinal tract fibers in the adult rat spinal cord under experimental conditions // *Spinal Cord*, 1997. – Vol. 35. – Pp. 469–473.
4. **Bomze H. M., Bulsara K. R., Iskander B. J., Caroni Pand Skene J. H.** Spinal axon regeneration evoked by replacing two growth cone proteins in adult neurons // *Nat. Neurosci*, 2001. – Vol. 4. – Pp. 38–43.
5. **Фанарджян В. В., Геворкян О. В., Маллина Р. К., Мелик-Мусян А. Б., Меликсетян И. Б.** Динамика изменений инструментальных условных рефлексов у крыс после перерезки кортикоспинального тракта и удаления сенсомоторной области коры мозга // *Российский физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, 2001. – Т. 87. – № 2. – С. 145–154.
6. **Фанарджян В. В., Геворкян О. В., Маллина Р. К., Мелик-Мусян А. Б., Меликсетян И. Б.** Эффекты пирамидотомии на инструментальные рефлексy у крыс в зависимости времени ее проведения // *Журн. высш. нерв. деятельности*, 2001. – Т. 51. – № 4. – С. 507–510.
7. **Fanardjian V. V., Gevorkyan O. V., Mallina R. K., Melik-Moussian A. B. and Meliksetyan I. B.** Enhanced Behavioral Recovery from Sensorimotor Cortex Lesions after pyramidotomy in Adult Rats // *Neural Plasticity*, 2000. – Vol. 7. – N 4. – Pp. 261–277.

8. **Fanardjian V. V., Papoyan E. V., Hovhannisyan E. A., Melik-Moussian A. B., Gevorkyan O. V. and Pogossian V. I.** The role of some Brain Structures in the Switching of the descending influences in operantly conditioned rats // *Neuroscience*, 2000. – Vol. 98. – N 2. – Pp. 385–395.
9. **Li S. and Strittmatter S. M.** Delayed systemic Nogo-66 receptor antagonist promotes recovery from spinal cord injury // *J. Neurosci*, 2003. – N 23. – Pp. 4219–4227.
10. **Maier I. and Schwab M.** Sprouting, regeneration and circuit formation in the injured spinal cord: factors and activity // *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2006. – Vol. 361. – Pp. 1611–1634.
11. **Kennedy P.R., Humphry D.R.** The compensatory role of the parvocellular divisions of the red nucleus in operantly conditioned rats // *Neurosci. Res.*, 1987. – Vol. 5. – Pp. 39–62.
12. **Barron K. D., Dentinger M. P., Popp A. I. and Mankes L.** Neurons of layer of Vb of rat sensorimotor cortex atrophy but do not die after thoracic cord transection // *Exp. Neurol*, 1988. – Vol. 47. – Pp. 63–74.
13. **Иванов Ю. И., Погорелюк О. Н.** Обработка результатов медикобиологических исследований. – М. : Медицина, 1990. – 224 с.
14. **Геворкян О. В., Меликсетян И. Б., Овсепян А. С., Сагиян А. С.** Эффекты ВТ-меланина на восстановление условных рефлексов у крыс, перенесших удаление сенсомоторной коры // *Ж. высшей нервной деятельности*, 2006. – Т. 56, № 3. С. 384–391.
15. **Геворкян О. В., Меликсетян И. Б., Петросян Т. Р., Аветисян С. В., Овсепян А. С., Агаджанян А. Е., Манвелян Л. Р.** Восстановление инструментальных условных рефлексов у крыс после разрушения латерального ядра мозжечка и при воздействии бактериального меланина // *Сб. структурно-функциональные, нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга*, Москва. – 2007. – С. 178–181.
16. **Faucheux V., Martin M., Beaumont C., Hauw J., Agid Y. and Hirsch E.** Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease // *Journal of Neurochemistry*, 2003. – Vol. 86. – Pp. 1142 – 1148.
17. **Sulzer D., Bogulavsky J., Larsen K., Behr G., Karatekin E., Kleinman M., Turro N., Krantz D., Edwards R., Greene L. and Zecca L.** Neuromelanin biosynthesis is driven by excess cytosolic catecholamines not accumulated by synaptic vesicles // *Proc. Natl. Acad Sci USA*, 2000. – Vol. 97. – Pp. 11869–11874.
18. **Mc Graw J., Hiebert G.W. and Steeves J.** Modulating astrogliosis after neurotrauma // *Journal of Neuroscience Research*, 2001. – Vol. 63. – Pp. 109–115.
19. **Fawcett J., Asher R.** The glial scar and central nervous system repair // *Brain research Bulletin* 1999. – Vol. 49. – N 6. – Pp. 377–391.
20. **Bianco R., Rimunicci M., Gronthos S. and Robey P.** Bone marrow stromal stem cells *Nature, Biology and Potential Applications* // *Stem Cells*, 2001. – Vol. 96. – Pp. 180–192.
21. **Карамян А. И.** Эволюция конечного мозга позвоночных / *Наука*, 1976. – 250 с.
22. **Саркисян Дж. С., Галоян А. А., Камалян Р. Г., Чавушян В. А., Меликсетян И. Б., Погосян М. В., Геворкян О. В., Овсепян А. С., Авакян З. Е., Казарян С. А. и Манучарян М. К.** Действие бактериального меланина на электрическую активность черной субстанции в условиях генерации ГАМК // *Нейрохимия*, 2007. – Т 24. – С. 239–247.
23. **Галоян А.А.** Стволовые клетки в генетических механизмах нейрогенеза и гематогенеза // *Нейрохимия*, 2004. – Т. 21. – №3. – С. 183–189.

© T. R. Petrosyan, O. V. Gevorgyan

UDC 616.8.092

EFFECTS OF BACTERIAL MELANIN ON POSTTRAUMATIC RECOVERY OF MOTOR TRACT CONDUCTION IN RATS

T. R. Petrosyan, O. V. Gevorgyan (Yerevan, Armenia)

Unilateral destruction of Pyramidal tract on the bulbar level, conducted in rats initially trained to an instrumental conditioned reflex (ICF) and in rats not trained to ICR, results in contralateral hemiparesis. On the next day of the surgery part of the trained and not trained animals was injected intramuscularly with bacterial melanin solution at the rate 6mg/ml (170mg/kg). Comparison of recovery periods for ICR and paralyzed hindlimb movements in rats treated with melanin and in control animals, not injected with bacterial melanin, showed significant acceleration of posttraumatic recovery in melanin treated group. This proves the neuroprotective action of bacterial melanin on the process of motor recovery.

Keywords: *instrumental conditioned reflex, rats, corticospinal system, bacterial melanin.*

REFERENCES

1. **Chen R., Cohen L. G. Hallet M.** Nervous system reorganization following injury // *Neuroscience*, 2002. – Vol. 111. – Pp. 761–773.
2. **Barron D. H.** The results of unilateral pyramidal section in the rat // *J. Comp. Neurol*, 1934. – Vol. 60. – Pp. 45–56.
3. **Schwab M. and Brosamll Ch.** Regeneration of lesioned corticospinal tract fibers in the adult rat spinal cord under experimental conditions // *Spinal Cord*, 1997. – Vol. 35. – Pp. 469–473.
4. **Bomze H. M., Bulsara K. R., Iskander B. J., Caroni Pand Skene J. H.** Spinal axon regeneration evoked by replacing two growth cone proteins in adult neurons // *Nat. Neurosci*, 2001. – Vol. 4. – Pp. 38–43.
5. **Fanardjian V. V., Gevorgyan O. V., Mallina R. K., Melik-Musyan A. B., Meliksetyan I. B.** Dynamics of instrumental reflex changes following transection of the corticospinal tract and ablation of the cerebral cortex sensorimotor region in rats. // *I. M. Sechenov Russian Physiological Journal*, 2001. – Vol. 87. – № 2. – Pp. 145–154.
6. **Fanardjian V. V., Gevorgyan O. V., Mallina R. K., Melik-Musyan A. B., Meliksetyan I. B.** Effects of pyramidotomy on instrumental reflexes in rats depend on the duration of its execution. // *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlov*, 2001. – Vol. 51. – № 4. – Pp. 507–510.
7. **Fanardjian V. V., Gevorgyan O. V., Mallina R. K., Melik-Moussian A. B. and Meliksetyan I. B.** Enhanced Behavioral Recovery from Sensorimotor Cortex Lesions after pyramidotomy in Adult Rats // *Neural Plasticity*, 2000. – Vol. 7. – N 4. – Pp. 261–277.
8. **Fanardjian V. V., Papoyan E. V., Hovhannisyan E. A., Melik-Moussian A. B., Gevorgyan O. V. and Pogossian V. I.** The role of some Brain Structures in the Switching of the descending influences in operantly conditioned rats // *Neuroscience*, 2000. – Vol. 98. – N 2. – Pp. 385–395.
9. **Li S. and Strittmatter S. M.** Delayed systemic Nogo-66 receptor antagonist promotes recovery from spinal cord injury // *J. Neurosci*, 2003. – N 23. – Pp. 4219–4227.

10. **Maier I. and Schwab M.** Sprouting, regeneration and circuit formation in the injured spinal cord: factors and activity // Phil. Trans. R. Soc. B, 2006. – Vol. 361. – Pp. 1611–1634.
11. **Kennedy P.R., Humphry D.R.** The compensatory role of the parvocellular divisions of the red nucleus in operantly conditioned rats // Neurosci. Res., 1987. – Vol. 5. – Pp. 39–62.
12. **Barron K. D., Dentinger M. P., Popp A. I. and Mankes L.** Neurons of layer of Vb of rat sensorimotor cortex atrophy but do not die after thoracic cord transection // Exp. Neurol, 1988. – Vol. 47. – Pp. 63–74.
13. **Ivanov Y., Pogorelyuk. O.** Data processing in biomedical research / M.: Medicina, 1990. pp. 224.
14. **Gevorgyan O. V., Meliksetyan I. B., Hovsepyan A. S., Saghyan A. S.** Effects of BT- melanin on recovery of conditioned reflexes after sensorimotor cortex ablation in rats. // Journal of Higher Nervous Activity, 2006. – Vol. 56. – № 3. – Pp. 384–391.
15. **Gevorkyan O. V., Meliksetyan I. B., Petrosyan T. R., Avetisyan S. V., Hovsepyan A. S. Agadjanyan A. E., Manvelyan L. R.** Recovery of instrumental conditioned reflexes in rats after destruction of lateral cerebellar nucleus and influence of bacterial melanin // Proceedings of conference: "Morphofunctional, neurochemical regularities of brain asymmetry and plasticity", 2007. – Moscow. – Pp. 178–181.
16. **Faucheux B., Martin M., Beaumont C., Hauw J., Agid Y. and Hirsch E.** Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease // Journal of Neurochemistry, 2003. – Vol. 86. – Pp. 1142–1148.
17. **Sulzer D., Bogulavsky J., Larsen K., Behr G., Karatekin E., Kleinman M., Turro N., Krantz D., Edwards R., Greene L. and Zecca L.** Neuromelanin biosynthesis is driven by excess cytosolic catecholamines not accumulated by synaptic vesicles // Proc. Natl. Acad Sci USA, 2000. – Vol. 97. – Pp. 11869–11874.
18. **Mc Graw J., Hiebert G.W. and Steeves J.** Modulating astrogliosis after neurotrauma // Journal of Neuroscience Research, 2001. – Vol. 63. – Pp. 109–115.
19. **Fawcett J., Asher R.** The glial scar and central nervous system repair // Brain research Bulletin 1999. – Vol. 49. – N 6. – Pp. 377–391.
20. **Bianco R., Rimunicci M., Gronthos S. and Robey P.** Bone marrow stromal stem cells Nature, Biology and Potential Applications // Stem Cells, 2001. – Vol. 96. – Pp. 180–192.
21. **Karamyan A. I.** The evolution of telencephalon in vertebrates, 1976. – Nauka. – Pp.250.
22. **Sargsyan J. S., Galoyan A. A., Kamalyan R, G., Chavushyan V. A., Meliksetyan I. B., Pogosyan M. V., Gevorgyan O. V., Hovsepyan A. S., Avagyan Z. E., Kazaryan S. A. and Manucharyan M. K.** Action of bacterial melanin on electrical activity of Substantia Nigra in conditions of GABA generation. // Neurokhimia, 2007. – T 24. – C. 239–247.
23. **Galoyan A. A.** Stem cells in genetic mechanisms of neurogenesis and hematogenesis. // Neurokhimia, 2004. – Vol. 21. – № 3. – Pp. 183–189.

Tigran R. Petrosyan – Associate professor at department of Kinesiology. Armenian State Institute of Physical Education.

Olga V. Gevorgyan – Research Associate. Laboratory of CNS. Institute of Physiology, National Academy of Sciences, Republic of Armenia.