

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.171.1: 063

ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ НА ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ЧАСТОТУ СЕРДЦЕБИЕНИЙ НЕЛИНЕЙНЫХ КРЫС

Трещева Елена Андреевна, магистрант, Астраханский государственный университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1, trescheva@mail.ru

Курьянова Евгения Владимировна, доктор биологических наук, доцент, профессор, Астраханский государственный университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1, fyzevk@rambler.ru

Трясучев Андрей Валерьевич, кандидат биологических наук, доцент Астраханский государственный университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1, tryandval@mail.ru

Ступин Виктор Олегович, аспирант, Астраханский государственный университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1, neverforgettoday@bk.ru

Исследовали показатели ориентировочно-исследовательского поведения (ОИП) в «открытом поле» и ЧСС у самцов и самок крыс при введении веществ, стимулирующих серотонинергическую систему (СРС, 5-гидрокси-L-триптофан, 50 мг/кг и флуоксетин, 3 мг/кг) и дофаминергическую систему (ДФС, L-Допа, 20 мг/кг и амантадин, 20 мг/кг). Стимуляция СРС вызывает резкий рост ЧСС (до 400 и более уд./мин) и существенное снижение числа локомоций на периферии и особенно в центре «открытого поля», резкое ослабление вертикальной исследовательской активности в виде стоек в центре и на периферии «поля» у животных обоих полов, тем не менее самки, в сравнении с самцами, проявляют большую активность в «открытом поле». Выявленные изменения свидетельствуют о повышении тревожности животных, что может быть результатом избыточного накопления серотонина в мозге и сдвигами в нейрогуморальной регуляции кровообращения, ухудшающими вегетативное обеспечение поведенческих проявлений. Стимуляция ДФС сопровождается умеренным повышением ЧСС (до 350-380 уд./мин), при этом число локомоций на периферии «поля» остается высоким (более 20 шт.), однако четко прослеживается тенденция к снижению выходов и стоек в центре «поля» у крыс обоих полов, половые особенности ОИП нивелируются. Поведение животных носит черты стереотипности и повышенной осторожности, но признаки тревожности и депрессивности поведения выражены слабо. Таким образом, наибольшее влияние на поведенческую активность и ЧСС оказывает стимуляция серотонинергической системы, нежели стимуляция дофаминергической системы. Характер изменений ОИП и ЧСС свидетельствуют об антагонизме, но в некоторых случаях – о синергизме эффектов серотонинергических и дофаминергических механизмов.

Ключевые слова: показатели ориентировочно-исследовательского поведения, частота сердцебиения, стимуляция и блокада центральной серотонинергической системы, стимуляция и блокада центральной дофаминергической системы.

INFLUENCE OF STIMULATION OF SEROTONINERGIC AND DOPAMINERGIC SYSTEMS ON ROUGHLY-RESEARCH BEHAVIOUR AND HEART RATE FREQUENCY IN NONLINEAR RATS

Treshcheva Elena A., student, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russian Federation, fyzevk@rambler.ru

Kuryanova Eugenia V., D.Sc. (Biology), Associate Professor, Professor, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russian Federation, fyzevk@rambler.ru

Tryasuchev Andrey V., PhD in Biological sciences, Associate Professor, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russian Federation, tryandval@mail.ru

Stupin Victor O., post-graduate student, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russian Federation, neverforgettoday@bk.ru

The indicators of roughly-research behavior (RRB) were studied in the «open field» and heart rate frequency (HRF) in male and female rats with the injection of substances that stimulate the serotonergic system (SRS 5-hydroxy-L-tryptophan, 50 mg/kg and fluoxetine, 3 mg/kg) and the dopaminergic system (DPS, L-Dopa, 20 mg/kg and amantadine, 20 mg/kg). Stimulation of SRS causes a sharp increase in HRF (up to 400 or more beats per minute) and a significant decrease in the number of locomotion on the periphery and especially in the center of the «open field», a sharp weakening of the research activity in the form of vertical racks in the center and on the periphery of the «field» in females and males, nevertheless females, in comparison with males are more active in the «open field». The identified changes indicate an increase in anxiety of animals, this may be the result of excessive accumulation of serotonin in the brain and shifts in the neurohumoral regulation of blood circulation, worsening the vegetative provision of behavioral manifestations. Stimulation of DPS was with a moderate increase in heart rate (up to 350-380 beats/min), while the number of locomotion on the periphery of the “field” remains high (more than 20 pcs.), but there is a clear tendency to a decrease in outputs and racks in the center of the “field” in male and female rats, the sexual characteristics of RRB are leveled. The behavior of animals has features of stereotype and increased caution, but signs of anxiety and depressive behavior are weak. Thus, stimulation of the serotonergic system has the greatest impact on behavioral activity and HRF than stimulation of the dopaminergic system. The nature of changes in RRB and HRF indicates antagonism, but in some cases the synergistic effect of serotonergic and dopaminergic mechanisms.

Keywords: indicators of roughly-research behavior, heart rate, stimulation and blockade of the central serotonergic system, stimulation and blockade of the central dopaminergic system.

В последние годы появляется все больше работ, посвященных роли серотонинергических и дофаминергических механизмов в регуляции поведения и висцеральных функций [3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 18]. Выявлены достаточно разнообразные эффекты дофамина и серотонина на центральном уровне и отношении функций кровообращения, состояния форменных элементов крови и др. [1, 3, 4, 8, 9, 12, 13, 17]. Рецепторы к серотонину и дофамину весьма разнообразны и представлены как в ЦНС [1], так и на периферии [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 19, 20]. Обсуждаются анксиолитические и антидепрессивные эффекты серотонинергической и

дофаминергической нейромедиации, а препараты, воздействующие на эти процессы внедрены в практику лечения депрессивных состояний, болезни Паркинсона и др. [9, 11, 12, 13], Вместе с тем, результаты воздействий на нейромедиаторные процессы не всегда однозначны, имеют побочные последствия, в том числе в виде изменений в поведении, в работе сердца и других органов. Это определяется разнообразием рецепторов к серотонину и дофамину, сложностью межнейрональных взаимодействий в ЦНС. Поэтому изучение роли серотонинергической и дофаминергической систем в регуляции функций остается актуальным [9, 12, 13]. Для более четкого понимания роли в организме важно сопоставлять эффекты их стимуляции или блокады на центральном и периферическом уровнях. **Целью** настоящей работы стало изучение ориентировочно-исследовательского поведения и частоты сердцебиений у самцов и самок крыс при стимуляции серотонинергической (СРС) и дофаминергической систем (ДФС).

Методика и организация исследования

Эксперименты выполнены на 48 самцах и 48 самках нелинейных белых крыс 3,5-4 месячного возраста в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. №755). Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и корму, и были приручены. Опыты выполнены в весенне-летний период. У каждой особи показатели ориентировочно-исследовательского поведения (ОИП) и частоты сердцебиений (ЧСС) регистрировались с интервалом не более 30 мин.

Стимуляцию активности центральной серотонинергической системы (СРС) вызывали путем введения 5-гидрокси-L-триптофана (50 мг/кг) и флуоксетина (3 мг/кг), блокаду СРС – с применением блокаторов 5-НТ₂A/2C- и 5-НТ₃- рецепторов (кетансерин и гранисетрон, по 0,1 мг/кг) [10, 17, 19].

Стимуляцию центральной дофаминергической системы (ДФС) создавали комбинацией L-Допа (20 мг/кг) и амантадина (20 мг/кг), блокаду ДФС моделировали введением блокаторов D₁-и D₂-рецепторов (сульпирид, 10 мг/кг и SCH-2339, 0,1 мг/кг). Все препараты производства «Sigma» (Германия) вводились внутривенно четырехкратно [4, 11, 16].

Исследование ориентировочно-исследовательского поведения (ОИП) выполняли по методике [2, 6]. «Открытое поле» представляло собой круглую площадку с непрозрачным бортиком. Диаметр поля составлял 100 см, высота бортика 40 см. Поверхность «открытого поля» была разделена линиями на квадраты со стороной 20 см. В местах пересечения линий располагались отверстия (всего 16 шт.) диаметром 3 см. Это так называемые «норки». Поле равномерно освещалось люминесцентной лампой, расположенной над полем на высоте 1 м. Время экспозиции каждой особи в «открытом поле» составляло 2 минуты. Животные тестировались в исходном состоянии и после завершения введения препаратов, воздействующих на нейромедиаторные системы.

Крыса помещалась в центр «открытого поля». Фиксировали латентный период первого движения – ЛП1 (сек), и подсчитывали число основных поведенческих проявлений:

- пересеченные периферические квадраты – ПК. Пересеченным считали квадрат, если животное вступало в него обеими передними лапами,
- пересеченные центральные квадраты – ЦК,
- вертикальные стойки с опорой на бортик или периферические стойки – ПС,
- вертикальные стойки без опоры о бортик или центральные стойки – ЦС,
- заглядывание в «норки»,
- акты умывания или груминга,
- катышки помета или болюсы, количество которых расценивается как показатель эмоциональной реактивности и тревожности [14].

После тестирования животное возвращалось в клетку, а поверхность поля тщательно отмывалась перед помещением следующей крысы.

Основная активность каждой особи определялась по формуле [5]:

$$ОА = ПК + ЦК + ПС + ЦС, \text{ где}$$

ОА – основная активность, шт.; ПК – число пересеченных периферических квадратов, шт.; ЦК – число пересеченных центральных квадратов, шт.; ПС – число периферических стоек, шт.; ЦС – число центральных стоек, шт.

Доля активности животных на периферии открытого поля определялась по формуле [5]:

$$ПА = (ПК + ПС) / ОА, \text{ где}$$

ПА – периферическая активность, %; ПК – число пересеченных периферических квадратов, шт.; ПС – число периферических стоек, шт.; ОА – основная активность, шт.

Доля активности животных в центре открытого поля определялась по формуле [5]:

$$ЦА = (ЦК + ЦС) / ОА, \text{ где}$$

ЦА – центральная активность, %; ЦК – число пересеченных центральных квадратов, шт.; ЦС – число центральных стоек, шт.; ОА – основная активность, шт.

Для учета индивидуальных особенностей поведения животных, при анализе результатов проводили ранжирование особей по величине ОА на 1) животных с низкой ОА (< 20 проявлений), 2) со средней ОА (от 20 до 30 проявлений), 3) с высокой ОА (>30 проявлений) [5].

Регистрацию ЭКГ осуществляли при помощи миниатюрных электродов-зажимов при местном обезболивании лидокаином (0,05 мл 0,5% раствора в/кожно) на аппаратно-программном комплексе «Варикард» (Рамена, Россия) у бодрствующих крыс [4] сразу после завершения тестирования поведения. Расчет ЧСС (уд./мин) производился автоматически в программе «ИСКИМ6» при анализе отрезков ЭКГ из 350 кардиоциклов.

У всех животных проводили тестирование поведения и регистрацию ЭКГ в исходном состоянии (до начала введения препаратов), через 1-1,5 ч после последнего введения препаратов, воздействующих на нейромедиаторные процессы.

Математический анализ массива данных с целью выявления границ варьирования показателей в выборке нелинейных крыс проводился с применением программы Statistica 10.0. Использовали функции базовой статистики и корреляционного анализа. Оценка достоверности различий при моделировании экспериментальных воздействий проводилась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Перед проведением экспериментальных исследований с введением препаратов, влияющих на центральные нейромедиаторные системы, нами были зарегистрированы ЧСС и параметры ориентировочно-исследовательского поведения (ОИП) у интактных животных. Эти данные мы рассматривали как исходные, с ними сопоставляли показатели, полученные на фоне стимуляции и блокады нейромедиаторных систем.

Средняя ЧСС у самцов крыс в исходном состоянии составила 293 уд./мин и варьировала в выборке из 84 особей от 227 до 349 уд./мин. У 43 самцов ЧСС была ниже 300 уд./мин, у 41 – выше 300 уд./мин. Средняя ЧСС у самок была равна 321 уд./мин, что существенно выше, чем у самцов ($p < 0,001$). Подобные различия выявлялись и ранее [5]. В группе самок ЧСС колебалась в пределах от 257 до 389 уд./мин (табл. 2). При этом только у 20 особей она была ниже 300 уд./мин, а у 64 самок – от 300 и выше уд./мин.

Крысы, оказавшись на поверхности «открытого поля», достаточно быстро начинали проявлять двигательную активность, латентный период первого перемещения (ЛП1) у самцов составил в среднем $2,5 \pm 0,9$ сек, у самок – $2,2 \pm 0,3$ сек. Большинство животных начинали двигаться сразу же после помещения в «открытое поле», у 45-49 особей ЛП1 был не более 1 сек, лишь 4 самца и 3 самки относительно долго не начинали движение (ЛП1 от 10 до 20 сек).

Основными проявлениями ОИП были локомоции по поверхности поля, оцениваемые по числу пересеченных квадратов. От общего числа проявлений ОИП они составляли до 80%. Вертикальная активность в виде стоек с опорой или без опоры на бортик составляла менее 20%. Животные двигались преимущественно по периферии «открытого поля», реже выходили в центральную его часть. Активность на периферии «открытого поля» у самцов и самок крыс достигала 75%, а в центре – до 25% от общего числа двигательных проявлений.

Периоды груминга были довольно редкими и непродолжительными как у самцов, так и у самок крыс. Болюсы на «поле» оставляли лишь единичные особи. Это свидетельствует о том, что уровень стрессированности обследованных крыс был достаточно низким, все животные были хорошо приучены до начала эксперимента.

Введение препаратов, повышающих активность СРС, у самцов крыс сопровождалось повышением ЧСС до 400 уд./мин и более или на 37,5% ($p < 0,001$). Тестирование поведения в «открытом поле» выявило у этих

животных снижение ОА почти на 40% ($p < 0,01$), а среднее значение ОА $20,9 \pm 1,6$ шт. соответствовало низкому уровню активности (согласно предложенной ранее классификации [5]). В снижение ОА внесло вклад уменьшение числа пересеченных периферических квадратов (на 25%, $p < 0,05$). Однако наибольшие изменения ОИП были связаны с уменьшением вдвое числа посещенных центральных квадратов ($p < 0,001$) и резким снижением числа периферических и центральных стоек (в 4 раза, $p < 0,001$). Среди самцов почти вдвое выросло число особей, которые не сделали ни одной стойки за время тестирования. Не столь резко, но почти на треть сократилось число заглядываний в норки ($p < 0,1$). При этом число актов груминга и количество болюсов практически не изменилось, что указывает на отсутствие признаков стрессового состояния или страха у крыс.

Анализ активности каждой особи в «открытом поле» выявил, если в исходном состоянии 12 самцов проявили высокую, 4 – среднюю и только 2 особи – низкую активность в «поле», то после введения препаратов, стимулирующих СРС лишь 2 самца показали высокий уровень ОИП, 11 – средний и 6 самцов – низкий уровень активности. Это вполне согласуется с направленностью изменений среднегрупповых показателей ОИП.

Таблица 1

Изменения ЧСС и показателей ОИП самцов и самок крыс при стимуляции серотонинергической системы ($M \pm m$)

Показатели	Группы	Контроль		Стимуляция СРС	
		Исходное	После введения ФР	Исходное	На фоне препаратов
ЧСС, уд/мин	Самцы	302,5±2,5	312,2±7,0	293,6±4,7	403,9±8,1 ***, ^^
	Самки	322,2±5,9	325,4±8,9	322,0±8,4	400,8±10,4 ***, ^^
ОА, шт.	Самцы	33,2±2,4	27,9±3,1	33,5±2,2	20,9±1,6 **, ^
	Самки	40,5±2,6	39,4±3,3	42,7±2,2	27,7±2,2 ***, ^
Число ПК, шт.	Самцы	19,4±2,3	16,5±2,2	20,7±1,8	15,9±1,5 *
	Самки	25,7±1,8	22,3±1,9	24,4±2,1	20,3±1,7
Число ЦК, шт.	Самцы	8,1±1,7	7,1±1,1	8,3±0,5	3,9±0,4 ***, ^^
	Самки	9,1±1,2	9,8±1,5	11,3±1,2	4,6±0,9 ***, ^^
Число ПС, шт.	Самцы	3,8±0,4	2,5±0,5	3,2±0,4	0,8±0,2 ***, ^^
	Самки	3,7±0,5	4,1±0,7	4,1±0,4	2,2±0,4 **, ^, ##
Число ЦС, шт.	Самцы	1,9±0,5	1,8±0,6	1,3±0,3	0,3±0,2 **, ^^
	Самки	2,1±0,6	3,3±0,6	2,9±0,6	0,6±0,3 **, ^^
Норки, шт.	Самцы	5,8±0,7	4,9±0,9	4,0±0,9	2,6±0,4 ^
	Самки	6,2±0,3	6,7±0,9	6,7±1,0	4,4±0,4 *, ^, ##
ЛПП, сек	Самцы	1,8±0,6	0,9±0,3	3,3±1,2	2,1±0,4 ^
	Самки	2,4±0,5	1,2±0,4	2,3±0,5	1,7±0,2
Груминг, шт.	Самцы	0,3±0,1	0,3±0,1	0,2±0,09	0,2±0,1
	Самки	0,4±0,2	0,6±0,2	0,3±0,1	0,2±0,1
Болюсы, шт.	Самцы	0,8±0,3	0,6±0,4	0,8±0,4	0,6±0,2
	Самки	0,2±0,2	0,7±0,4	0,2±0,1	0,3±0,1
ПА, %	Самцы	69,3±4,8	66,5±5,8	69,8±2,0	78,8±2,3 **, ^
	Самки	72,8±2,3	68,1±3,4	66,0±3,7	81,5±3,2 **, ^^
ЦА, %	Самцы	30,7±4,8	33,5±5,8	30,2±2,0	21,2±2,3 **, ^
	Самки	27,1±2,3	31,9±3,4	33,9±3,7	18,5±3,2 **, ^^

Примечание: В контрольной группе по 12 самцов и самок, в опытной группе – по 18 самцов и самок.

*, **, *** – $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ – по сравнению с исходным состоянием;

^, ^^, ^^ – по сравнению с контролем; #, ##, ### – по сравнению с самцами.

У самок крыс после введения 5-НТ и флуоксетина ЧСС в покое выросла до 400 уд./мин (на 24,2%, $p < 0,001$), то есть изменения были аналогичны выявленным у самцов (табл. 3). Тестирование поведения самок со

стимуляцией СРС выявило снижение общей активности в «открытом поле» на 35% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным состоянием. Среднее значение ОА $27,7 \pm 2,2$ шт. соответствовало среднему уровню активности (Курьянова Е.В. и соавт., 2013). Самки пересекали на 17% меньше периферических квадратов ($p < 0,05$) и на 59% реже выходили в центр «открытого поля» ($p < 0,001$). Исследовательская активность в виде периферических стоек снизилась вдвое ($p < 0,001$), а в виде центральных стоек – почти в 5 раз ($p < 0,001$). В этой связи доля проявлений активности в центре «поля» у самок упала ниже 20%, а доля активности на периферии стала выше 80% ($p < 0,01$). Заглядывания в норки у самок со стимуляцией СРС наблюдались на 35% реже ($p < 0,05$), чем в исходном состоянии. Изменения не отмечались лишь в проявлениях груминга и числе болюсов, что также как и в случае с самцами указывает на отсутствие признаков страха и стрессового состояния. ЛП1 мало изменился, хотя некоторый тренд к снижению прослеживался.

Оценка активности отдельных особей в «открытом поле» позволила увидеть, что если в исходном состоянии 17 самок из 18 проявили высокую активность и только 1 особь – среднюю активность, то на фоне стимуляции СРС лишь 6 самок сохранили высокий уровень ориентировочно-исследовательской активности, 8 особей проявили только среднюю активность и у 4 самок активность стала сниженной. Это соответствует направленности изменений средних показателей ОИП в группе.

Анализ ЧСС и показателей ОИП самцов и самок крыс показал, что стимуляция СРС вызвала весьма существенные изменения у животных обоих полов в виде резкого роста ЧСС, снижения общей активности в «открытом поле». При этом в наибольшей мере ориентировочная активность сократилась за счет уменьшения числа выходов в центр «поля». Исследовательская активность в форме стоек с опорой и без опоры о бортик сократилась весьма резко (в 2-5 раз), в то время как число заглядываний в норки снизилось не столь драматично – примерно на 30-40%. При общем сходстве изменений, вызванных стимуляцией СРС, самки в сравнении с самцами, сохраняли более высокий уровень исследовательской активности, выполняя больше периферических стоек и заглядываний в норки.

Таким образом, у крыс обоих полов на фоне стимуляции СРС основными изменениями стал резкий рост ЧСС и снижение ориентировочной двигательной активности преимущественно в центре «открытого поля», резкое ослабление вертикальной исследовательской активности в центре и на периферии «поля».

Введение препаратов, повышающих активность ДФС, вызвало у самцов крыс умеренный рост ЧСС до 370-380 уд./мин или на 19,3% от исходной ($p < 0,001$). Исследование ОИП тем не менее не выявило его значимого изменения. Средние значения основной активности и ее составляющих (число пересеченных ПК и ЦК, число периферических стоек) мало отличались от исходных величин, только число центральных стоек несколько снизилось. В исходном состоянии центральные стойки сделали 12 самцов из 18, причем 5

из них выполнили более 1 стойки за период тестирования. На фоне активации ДФС только у 7 самцов зафиксированы центральные стойки и лишь 3 из них сделали более одной стойки. Следовательно, тренд к снижению среднего числа центральных стоек после введения препаратов, стимулирующих ДФС, был обусловлен реальным изменением исследовательского поведения отдельных особей. Доля активности животных на периферии «поля» на фоне активации ДФС была выше 80%, в центре «поля» – менее 20% от основных проявлений ОИП.

Таблица 2

Изменения ЧСС и показателей ОИП самцов и самок крыс при стимуляции дофаминергической системы ($M \pm m$)

Показатели	Группы	Контроль		Стимуляция ДФС	
		Исходное	После введения ФР	Исходное	На фоне препаратов
ЧСС, уд/мин	Самцы	302,5±2,5	312,2±7,0	304,6±4,6	363,6±14,8 ***, ^
	Самки	322,2±5,9	325,4±8,9	326,9±7,2	378,2±13,5 **, ^^
ОА, шт.	Самцы	33,2±2,4	27,9±3,1	33,0±1,2	31,2±1,8
	Самки	40,5±2,6	39,4±3,3	33,1±1,2	30,8±2,1 ^
Число ПК, шт.	Самцы	19,4±2,3	16,5±2,2	24,7±1,3	22,2±1,2 ^
	Самки	25,7±1,8	22,3±1,9	24,6±1,1	22,3±1,3
Число ЦК, шт.	Самцы	8,1±1,7	7,1±1,1	4,2±0,6	4,9±0,7
	Самки	9,1±1,2	9,8±1,5	5,4±0,6	4,7±0,8 ^^
Число ПС, шт.	Самцы	3,8±0,4	2,5±0,5	2,9±0,6	3,4±0,7
	Самки	3,7±0,5	4,1±0,7	1,9±0,4	2,8±0,6
Число ЦС, шт.	Самцы	1,9±0,5	1,8±0,6	1,3±0,3	0,7±0,2 ^
	Самки	2,1±0,6	3,3±0,6	1,2±0,5	0,9±0,5 ^^
Норки, шт.	Самцы	5,8±0,7	4,9±0,9	4,3±0,7	4,1±0,8
	Самки	6,2±0,3	6,7±0,9	3,7±0,6	2,8±0,5 ^^
ЛПШ, сек	Самцы	1,8±0,6	0,9±0,3	1,9±0,6	1,3±0,3
	Самки	2,4±0,5	1,2±0,4	1,7±0,4	1,9±0,5
Груминг, шт.	Самцы	0,3±0,1	0,3±0,1	0,1±0,05	0,2±0,1
	Самки	0,4±0,2	0,6±0,2	0,1±0,1	0,1±0,05 ^^
Болюсы, шт.	Самцы	0,8±0,3	0,6±0,4	0,4±0,2	0,3±0,1
	Самки	0,2±0,2	0,7±0,4	0,3±0,1	0,1±0,07
ПА, %	Самцы	69,3±4,8	66,5±5,8	82,9±2,6 ^	82,5±1,7 ^^
	Самки	72,8±2,3	68,1±3,4	80,3±2,4	82,3±2,0 ^^
ЦА, %	Самцы	30,7±4,8	33,5±5,8	17,0±2,6 ^	17,5±1,7 ^^
	Самки	27,1±2,3	31,9±3,4	19,7±2,4	17,6±2,0 ^^

Примечание: В контрольной группе по 12 самцов и самок, в опытной группе – по 18 самцов и самок.
 *, **, *** – $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ – по сравнению с исходным состоянием;
 ^, ^^, ^^ – по сравнению с контролем; #, ##, ### – по сравнению с самцами.

Число заглядываний в норки у самцов также несколько снизилось, этот тренд был связан с повышением с 2 до 4 числа особей, не сделавших норки, однако сдвиг был недостаточным для существенного изменения показателя в среднем по группе. Количество болюсов и число актов груминга у самцов было низким как в исходном состоянии, так и на фоне активации ДФС, что указывало на отсутствие признаков стрессового состояния или страха у крыс.

Стимуляция ДФС привела к некоторым изменениям в соотношении числа самцов с разным уровнем ОА в «открытом поле». Среди самцов увеличилось с 4 до 10 число животных, проявивших на фоне активации ДФС среднюю активность, и сократилось с 14 до 8 количество особей с высоким уровнем ориентировочно-исследовательской активности. Следовательно,

стимуляция ДФС повлияла на индивидуальные черты поведения самцов крыс, способствуя некоторому снижению количества проявлений ОИП, однако эти изменения были не настолько резкими, как при стимуляции СРС, в итоге средние величины показателей изменились мало.

После введения препаратов, стимулирующих ДФС, у самок крыс ЧСС повысилась на 15,5% ($p < 0,001$) от исходной, величины находились в пределах 360-390 уд./мин. Как и у самцов, у самок количество проявлений основной активности в «открытом поле» на фоне стимуляции ДФС практически не изменилось. Число пересеченных квадратов на периферии и в центре поля не отличалось от исходного, но количество периферических стоек немного выросло, а центральных стоек – снизилось. Если в исходном состоянии 10 самок в группе не сделали ни одной центральной стойки, то после введения препаратов для активации ДФС таких самок стало 13. Также отмечено некоторое снижение числа заглядываний в норки. В исходном состоянии 3 самки не сделали в ходе тестирования ни одной «норки», но 6 особей заглядывали в норки по 5 и более раз. После введения препаратов 4 самки не сделали «норок», и только 4 были особенно активны и сделали по 5 и более заглядываний в норки. Длительность ЛПП, число актов груминга и болюсов не изменилось, что может свидетельствовать о низком уровне стрессированности животных, с учетом данных [6].

В результате стимуляции ДФС среди самок 3 особи проявили низкую активность, у 5 самок зафиксированы средние и у 10 – высокие показатели активности в «открытом поле», в то время как в исходном состоянии 14 самок демонстрировали высокие показатели ОИП, а низкая активность не отмечена ни у одной особи. Следовательно, стимуляция ДФС повлияла на индивидуальные особенности поведения самок, но эти изменения не были достаточно выраженными, чтобы повлиять на средние величины показателей ОИП в группе.

Анализ половых особенностей на фоне стимуляции ДФС показал, что ЧСС повышалась у особей обоих полов, причем существенной разницы между самцами и самками по ЧСС не наблюдалось. Средние величины ОА в «открытом поле» оставались достаточно высокими, в основном за счет несколько большего числа локомоций на периферии «поля», в сравнении с контрольными животными. Активность в центре «поля» в виде пересечений квадратов и стоек была снижена, в большей степени у самок, однако половые различия по этим показателям не прослеживались. В условиях стимуляции ДФС весьма редкими были проявления груминга. Доля животных с высокой активностью в «открытом поле» сократилась с 77% до 55% как среди самцов, так и среди самок. В целом, при стимуляции ДФС половые особенности ЧСС, ОИП стали менее выраженными, «сглаженными».

Таким образом, у крыс обоих полов на фоне стимуляции ДФС наблюдался умеренный рост ЧСС, тенденции к снижению проявлений ориентировочно-исследовательской активности в центре «открытого поля», в наибольшей мере снизилось число центральных стоек. Но число локомоций на

периферии «открытого поля» оставалось стабильно высоким. Изменения у самцов и самок в основном были однонаправленными, половые особенности не проявлялись или были «сглаженными». Корреляции ЧСС с показателями поведенческой активности остались слабыми, между показателями ОИП сопряженность стала менее тесной.

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить, что величины ЧСС и показателей ОИП животных согласуются с ранее полученными данными [4, 5].

Изменение состояния СРС и ДФС с помощью препаратов, стимулирующих синтез и обратный захват медиаторов, вызвало существенное повышение ЧСС и у самцов, и у самок крыс. Несмотря на кажущуюся неспецифичность роста ЧСС при стимуляции обеих нейромедиаторных систем, есть основания считать тахикардию в каждом случае непосредственно обусловленной специфическими изменениями регуляторных влияний. Так, более сильная тахикардия с повышением ЧСС до 400 и более уд./мин формировалась на фоне стимуляции СРС, умеренная тахикардия с поддержанием ЧСС на уровне 345-380 уд./мин отмечалась при стимуляции ДФС.

На поведение крыс в «открытом поле» в наибольшей мере повлияла стимуляция СРС, а стимуляция ДФС неожиданно слабо отразилась на ОИП. Если в исходном состоянии средние величины основной активности крыс в «открытом поле» соответствовали высокому уровню ОИП (согласно [5]), то в сериях со стимуляцией ДФС, основная активность крыс оставалась высокой, а при стимуляции СРС – существенно снизилась. Это подтверждают неравенства, отражающие соотношение ОА

в группах самцов: СДФС > Контроль > ССРС,

в группах самок: Контроль >= СДФС > ССРС.

Из неравенств следует, что на фоне стимуляции ДФС основная ориентировочно-исследовательская активность животных близка (у самок) и даже выше контрольной (у самцов), а при стимуляции СРС основная активность заметно снижена у особей обоих полов.

При стимуляции СРС резкое повышение ЧСС и снижение variability ритма сердца наблюдалось ранее [4, 17]. Значительная симпатизация ритма сердца могла определяться ростом концентрации катехоламинов в крови при введении флуоксетина, как показано [18]. Серотонин и норадреналин стимулируют работу сердца через локализованные на мембранах кардиомиоцитов серотониновые рецепторы (5-НТ_{2В}, 5-НТ₄, 5-НТ₇) и β₁-АР [7, 8]. Вклад в рост ЧСС мог внести рефлекторный механизм, обусловленный влияем серотонина на тонус сосудов. Известно, что повышение концентрации серотонина в мозге и на периферии вызывает стойкое снижение артериального давления [10]. Падение артериального давления вызывает компенсаторный рост ЧСС через усиление симпатических влияний на сердце, что наблюдалось в нашей работе.

Несмотря на мнение, что серотонинергические механизмы задействованы в формировании эмоционального поведения, исследования Федотовой Ю.О., Ордян Н.Э. и соавт. [9, 13]: свидетельствуют о том, что воздействия на серотонинергическую систему мало изменяют моторную активность животных и поведение в «открытом поле», и в большей степени модулируют проявления тревожности и депрессивности. Действительно, по нашим данным крысы с активацией СРС реже выходили в центр «поля», делают меньше стоек и норки. Вместе с тем, у крыс с активацией СРС снижалась активность и на периферии «поля», что свидетельствует о сдвигах в управлении общей локомоторной активностью. С учетом резко выраженной тахикардии, изменения поведения могли определяться дефицитом его вегетативного обеспечения. Об этом свидетельствует 1) снижение всех форм ОИП без выраженной специфичности изменений; 2) особенно резкое снижение числа стоек, реализация которых требует сложной двигательной координации и хорошего кровоснабжения мозга, поэтому при дефиците кровообращения их выполнение наиболее затруднено, 3) поведение изменилось однозначно у особей обоих полов, без заметной специфичности.

Таким образом, комплекс изменений ОИП и ЧСС в определенной мере согласуется с данными литературы [9, 13] о повышении тревожности при стимуляции СРС. Полагаем, что выявленные сдвиги явились результатом нейромедиаторного дисбаланса в ЦНС в связи с избыточным накоплением серотонина, а также нейрогуморальными влияниями на кровообращение, которые привели к ухудшению вегетативного обеспечения поведенческих проявлений.

Известно, что стимуляция ДФС введением L-DOPA повышает уровень дофамина и других катехоламинов в ЦНС [1, 3, 11, 19]. ДФС участвует в регуляции двигательной активности, формировании психического статуса и эмоций, взаимодействует с другими медиаторными системами мозга [1, 3]. По мнению Е.Л. Доведовой [3], ДФС является антагонистом серотонинергической и холинергической систем.

Стимуляция ДФС, как и стимуляция СРС, вызвала повышение ЧСС у крыс, однако тахикардия была умеренной, что в некоторой мере может подтверждать антагонизм между ДФС и СРС. Прирост ЧСС мог определяться общим повышением обмена катехоламинов (с учетом данных [3, 11], а также преобладающим проявлением эффекта стимуляции центральных D1-рецепторов, посредством которых дофамин потенцирует активацию симпатических центров [20]. Через D2-рецепторы в ЦНС и на периферии дофамин тормозит выброс норадреналина из синаптических терминалей, то есть ограничивает адренергические влияния [15]. Возможно, комбинация разнонаправленных эффектов дофамина в условиях стимуляции ДФС обусловила умеренный подъем ЧСС.

Стимуляция ДФС, по нашим наблюдениям, не оказала значительного влияния на ОИП. Поведение животных характеризовалось высокой частотой локомоций на периферии «поля», отмечались признаки стереотипии,

поскольку изменение траектории движения в направлении к центру «поля» и число пересеченных центральных квадратов было несколько ниже контрольного, что может трактоваться как проявление страха новизны, осторожности. В пользу этого свидетельствует число центральных стоек и норок, хотя оно не резко отличается от контрольных величин, но все же ниже. Очень низкими являются на фоне активации ДФС количества актов груминга и болюсов. Некоторое ослабление вертикальной исследовательской активности при стимуляции ДФС подтверждает мнение Е.Л. Доведовой [3] об усилении страха и угнетении исследовательской деятельности при введении L-DOPA.

Итак, стимуляция ДФС не сопровождалась резким изменением вегетативных влияний на сердце, но потенцировала умеренный рост ЧСС. При этом поведение животных отличалось высокой общей активностью за счет большого числа локомоций на периферии «поля» с чертами стереотипности поведения и повышенной осторожности. Признаки тревожности и депрессивности поведения были выражены слабо.

На фоне воздействий на СРС половые особенности поведения и ЧСС были выражены более четко, нежели при изменении активности ДФС. С учетом данных литературы [12, 13], эффекты серотонина в несколько большей степени сопряжены с эффектами стероидных гормонов в ЦНС и на периферии, в отличие от дофамина.

На основе проведенных исследований можно прийти к **заклучению**, что наибольшее влияние на поведенческую активность и ЧСС оказывает стимуляция серотонинергической системы, нежели стимуляция дофаминергической системы. Выраженность и направленность изменений поведения и ЧСС свидетельствуют преимущественно об антагонизме, но в некоторых случаях – о синергизме эффектов серотонинергических и дофаминергических механизмов. Наши данные подтверждают, что поведение и ритм работы сердца являются результатами сложного взаимодействия нейромедиаторных систем на центральном и периферическом уровнях. Выявленные закономерности могут послужить основой для продвижения в раскрытии механизмов этих взаимодействий.

Список литературы

1. **Белова Е.И.** Основы нейрофармакологии / Е.И. Белова. – М.: Аспект Пресс, 2006. – 176 с.
2. **Буреш Я.** Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.
3. **Доведова Е.Л.** Активность дофаминергической системы мозга при введении экзогенного ДОФА / Е.Л. Доведова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т.108, №9. – С.73-75.
4. **Курьянова Е.В.** Влияние стимуляции нейромедиаторных систем на вариабельность сердечного ритма и адренореактивность эритроцитов крови нелинейных крыс / Е.В. Курьянова, А.В. Трясучев, В.О. Ступин, Д.Л. Теплый // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.163, №1. – С. 40-45.

5. **Курьянова Е.В.** Половые и типологические различия поведенческой активности нелинейных крыс в тесте «открытое поле» / Е.В. Курьянова, А.С. Укад, Ю.Д. Жукова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №5, URL: <http://www.science-education.ru/111-10029>.
6. **Ломтева Н.А.** Влияние стресс-индуцирующих факторов и α -токоферола на поведение и свободнорадикальные процессы у самок белых крыс в разные фазы эстрального цикла: Автореф. дис. канд. биол. наук. / Ломтева Н.А. – Астрахань. – 2003. – 23 с.
7. **Надеев А.Д.** Серотонин и рецепторы серотонина в клетках сердечно-сосудистой системы / А.Д. Надеев, И.Л. Жарких, П.В. Авдонин, Н.В. Гончаров // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2014. – Т.77, №5. – С.32-37.
8. **Нигматуллина Р.Р.** Влияние блокатора мембранного переносчика серотонина флуоксетина на инотропную функцию миокарда в онтогенезе крыс / Р.Р. Нигматуллина, В.Л. Матвеева, М.Д. Чибирева // Росс. физиолог. журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т.100, № 3. – С.348-359.
9. **Ордян Н.Э.** Влияние флуоксетина и пароксетина на тревожное поведение молодых и взрослых пренатально стрессированных самцов крыс / Н.Э. Ордян, Ю.О. Федотова, С.Г. Пивина, В.К. Акулова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 4. – С.64-67.
10. **Свешников Д.С.** Серотонинергические механизмы регуляции просвета сосудов большого круга кровообращения / Д.С. Свешников, А.В. Кучук, В.М. Смирнов, Г.В. Черепанова // Казанский медицинский журн. – 2016. – Т.97, №1. – С.89-95.
11. **Тимофеева О.П.** Влияние изменения уровня активности катехоламинергических систем на двигательную, дыхательную и сердечную деятельность у плодов крыс / О.П. Тимофеева, Н.Д. Вдовиченко, С.В. Кузнецова // Журнал эволюц. биохимии и физиологии. – 2012. – Т.48, №3. – С.264-273.
12. **Федотова Ю.О.** Дофаминовые D2-рецепторы и тревожно-депрессивноподобное поведение самок крыс / Ю.О. Федотова // Эксп. и клинич. фармакология. – 2012. – Т.75, №2. – С.3-6.
13. **Федотова Ю.О.** Эффекты агонистов 5-HT₁ и 5-HT₂-серотониновых рецепторов на тревожно-депрессивное поведение самок крыс / Ю.О. Федотова // Эксп. и клинич. фармакология. – 2011. – Т.74, №3. – С.6-9.
14. **Чуян Е.Н.** Изменение двигательной активности животных с разным профилем моторной асимметрии в условиях гипокинезии / Е.Н. Чуян, О.И. Горная // Физика живого. – 2009. – Т.17, №2. – С.193-199.
15. **Alcantara-Vazquez O.** Pharmacological evidence that dopamine inhibits the cardioaccelerator sympathetic outflow via D2-like receptors in pitched rats / O. Alcantara-Vazquez, M.T. Villamil-Hernandez, A. Sanchez-Lopez, D. Centurion // J.Pharmacol.Sci. – 2013. – V.123. – P.380-391.
16. **Chattopadhyaya I.** Neuroprotective effect of Spirulina fusiform and amantadine in the 6-OHDA induced Parkinsonism in rats / I. Chattopadhyaya, S. Gupta, A. Mohammed, N. Mushtaq, S. Chauhan, S. Ghosh // BMC Complement Altern Med. – 2015. – N.15. – P. 1-11.
17. **Henze M.** Chronic fluoxetine reduces autonomic control of cardiac rhythms in rats with congestive heart failure / M. Henze, R. Tiniakov, A. Samarel, E. Holmes, K. Scrogin // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2013. – V. 304, N. 3. – P. H444-H454.
18. **Spasojevic N.** Effects of antidepressants maprotiline and fluxilan on sympathoadrenomedullary system in stressed rats / N. Spasojevic, L. Gavrilovic, I. Kovacevic, S. Dronjak // Auton. Neurosci. – 2009. – V.145, N.1-2. P. 104-107.
19. **Tronci E.** 5-Hydroxy-tryptophan for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia in the rat Parkinson's disease model / E. Tronci, C. Lisci, R. Stancampiano, C. Fidalgo, M. Collu, P. Devoto, M. Carta. // Neurobiol Dis. – 2013. – V.60. – P. 108-114.

20. **Velasco M.** Dopamine: pharmacologic and therapeutic aspects / M. Velasco, A. Luchsinger // *Am. J. Ther.* – 1998. – V.5, N.1. – P.37-43.

References

1. Belova E.I. *Osnovy neyrofarmakologii* [Basics of Neuropharmacology], Moscow: Aspect Press, 2006, 176 p.
2. Buresh Ya., Bureshova O., Houston D.P. *Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya* [Methods and main experiments on the study of the brain and behavior], Moscow: high school, 1991, 399 p.
3. Dovedova E.L. *Aktivnost' dofaminergicheskoy sistemy mozga pri vvedenii ekzogenogo DOFA* [The activity of the dopaminergic system of the brain with the introduction of exogenous DOPA]. *ZHurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry. Ss Korsakov], 2008, vol.108, no. 9, pp.73-75.
4. Kuryanova E.V., Tryasuchev A.V., Stupin V.O., Teply D.L. *Vliyanie stimulyacii nejromediatornykh sistem na variabel'nost' serdechnogo ritma i adrenoreaktivnost' eritrocitov krovi nelinejnykh krysov* [Effect of neurotransmitter stimulation on heart rate variability and adrenoreactivity of red blood cells of nonlinear rats]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2017, vol. 163, no. 1, pp. 40-45.
5. Kuryanova E.V., Ukad, A.S., Zhukova, Yu.D. *Polovye i tipologicheskie razlichiya povedencheskoy aktivnosti nelinejnykh krysov v teste «otkrytoe pole»* [Sexual and typological differences in the behavioral activity of nonlinear rats in the open field test]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2013, no 5, URL: <http://www.science-education.ru/111-10029>.
6. Lomteva N.A. *Vliyanie stress-induciruyushchih faktorov i α -tokoferola na povedenie i svobodnoradikalnye processy u samok belykh krysov v raznye fazy estralnogo cikla* [The influence of stress-inducing factors and α -tocopherol on the behavior and free radical processes in female white rats in different phases of the estrous cycle] Extended abstract of P.Hd. thesis / Lomteva N.A., Astrakhan, 2003, 23 p.
7. Nadeev A.D., Zharkikh I.L., Avdonin P.V., Goncharov N.V. *Serotonin i receptory serotoninina v kletkah serdechno-sosudistoy sistemy* [Serotonin and serotonin receptors in the cells of the cardiovascular system]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2014, vol.77, no. 5, pp.32-37.
8. Nigmatullina R.R., Matveeva V.L., CHibireva M.D. *Vliyanie blokatora membrannogo perenoschika serotoninina fluoksetina na inotropnyuyu funkciyu miokarda v ontogeneze krysov* [Effect of the blocker membrane transporter serotonin fluoxetine on the inotropic function of the myocardium in the ontogenesis of rats]. *Ross. fiziolog. zhurnal im. I.M. Sechenova* [Russian Journal of Physiology], 2014, vol.100, no. 3, pp.348-359.
9. Ordyan N.E., Fedotova Yu.O., Pivina S.G., Akulova V.K. *Vliyanie fluoksetina i paroksetina na trevozhnoe povedenie molodyh i vzroslykh prenatal'no stressirovannykh samcov krysov* [The effect of fluoxetine and paroxetine on the anxious behavior of young and adult prenatally stressed male rats]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological physiology and experimental therapy], 2013, no. 4, pp. 64-67.
10. Sveshnikov D.S., Kuchuk A.V., Smirnov V.M., CHerepanova G.V. *Serotoninergicheskie mekhanizmy regulyatsii prosveta sosudov bol'shogo kruga krovoobrashcheniya* [Serotonergic mechanisms of regulation of the lumen of blood vessels of the great circle of blood circulation]. *Kazanskiy medicinskiy zhurn* [Kazan Medical Journal], 2016, vol.97, no. 1, pp.89-95.
11. Timofeeva O.P., Vdovichenko, N.D., Kuznetsova, S.V. *Vliyanie izmeneniya urovnya aktivnosti katekholaminergicheskikh sistem na dvigatel'nyuyu, dyhatel'nyuyu i serdechnuyu deyatel'nost' u plodov krysov* [Effect of changes in the level of activity of catecholaminergic systems on motor, respiratory and cardiac activity in the fetuses of rats]. *ZHurnal evolyuc. biohimii i fiziologii* [Journal of evolution biochemistry and physiology], 2012, vol.48, no. 3, pp.264-273.

12. Fedotova Yu.O. *Dopamine Dofaminovye D2-receptory i trevozhno-depressivnopodobnoe povedenie samok kryys* [D2 receptors and anxiety-depressive-like behavior of female rats]. *Eksp. i klinich. Farmakologiya* [Exp. and clinic. pharmacology], 2012, vol.75, no 2, pp. 3-6.
13. Fedotova Yu.O. *Effekty agonistov 5-NT1 i 5-NT2-serotoninovykh receptorov na trevozhno-depressivnoe povedenie samok kryys* [Effects of 5-HT1 and 5-HT2-serotonin receptor agonists on anxiety-depressive behavior of female rats]. *Eksp. i klinich. Farmakologiya* [Exp. and clinic. pharmacology], 2011, vol.74, no. 3, pp. 6-9.
14. Chuyan E.N., Gornaya O.I. *Izmenenie dvigatel'noj aktivnosti zhitovnykh s raznym profilem motornoj asimetrii v usloviyah gipokinezii Fizika zhitovogo* [Changes in the motor activity of animals with a different profile of motor asymmetry under hypokinesia]. *Fizika zhitovogo* [Living physics], 2009, vol.17, no 2, pp.193-199.
15. Alcantara-Vazquez O., Villamil-Hernandez M.T., Sanchez-Lopez A., Centurion D. Pharmacological evidence that dopamine inhibits the cardioaccelerator sympathetic outflow via D2-like receptors in pitched rats. *J.Pharmacol.Sci.*, 2013, vol.123., pp.380-391.
16. Chattopadhyaya I., Gupta S., Mohammed A., Mushtaq N., Chauhan S., Ghosh S. Neuroprotective effect of Spirulina fusiform and amantadine in the 6-OHDA induced Parkinsonism in rats. *BMC Complement Altern Med.*, 2015, no.15, pp. 1-11.
17. Henze M., Tiniakov R., Samarel A., et al. Chronic fluoxetine reduces autonomic control of cardiac rhythms in rats with congestive heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2013, vol. 304, no. 3, pp. H444– H454.
18. Spasojevic N., Gavrilovic L., Kovacevic I., Dronjak S. Effects of antidepressants maprotiline and fluxilan on sympatho-adrenomedullary system in stressed rats. *Auton. Neurosci.*, 2009, vol.145, no.1-2, pp. 104-107.
19. Tronci E., Lisci C., Stancampiano R., Fidalgo C., Collu M., Devoto P., Carta M. 5-Hydroxytryptophan for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia in the rat Parkinson's disease model. *Neurobiol Dis.*, 2013, vol. 60, pp. 108-114.
20. Velasco M., Luchsinger A. Dopamine: pharmacologic and therapeutic aspects. *Am. J. Ther.*, 1998, vol.5, no. 1, pp.37-43.

