

УДК 615.21-085

**Մեքսիդոլի և հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-
հիդրօքսիպիրիդինի ազդեցության ուսումնասիրումը
առնետների վարքագծային ռեակցիաների և
հիշողության վրա գլխուղեղի լոկալ պերմանենտ
իշեմիայի պայմաններում**

Ն. Ա. Բաղդասարյան

*ԵՊԲՀ կլինիկական ֆարմակոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կոռյունի, 2*

Բանալի բառեր. հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին,
մեքսիդոլ, տազնապ, հիշողության և ուսուցման
գործընթացներ, գլխուղեղի լոկալ իշեմիա

Արդի նյարդաբանության կարևոր խնդիրներից է գլխուղեղի անոթային ախտահարումը: Ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների հիմնախնդիրը խիստ արդիական է նաև Հայաստանի համար, որտեղ 2013 թվականի ընթացքում արձանագրվել է գլխուղեղի կաթվածի 16047 նոր դեպք, 2554-ը՝ մահվան ելքով [1]: Ուղեղի իշեմիայի հետևանքով կարող են զարգանալ հոգեմարդաբանական շեղումներ [13]՝ էմոցիոնալ խանգարումների ընդգրկումով, ներառյալ տազնապի զարգացում[9], հիշողության և ուսուցման գործընթացների թուլացում [15] և ընդհանուր շարժողական ակտիվության ընկճում [10]: Փորձարարական կենդանիների մոտ սուր իշեմիկ կաթվածից հետո գլխուղեղում զարգացող կենսաքիմիական փոփոխությունների ուսումնասիրումը վկայում է դրդիչ ամինաթթվային նյարդամիջնորդանյութերի՝ գլյուտամատի և ասպարտատի չափից ավելի ձերքագատման մասին, ինչն էլ նպաստում է էքսայտոտոքսիկ ներքջջային կալցիումի քանակության շատացմանը [19]: Ակնհայտ է, որ էքսայտոտոքսիկ գործընթացը կախված է դրդիչ և արգելակիչ մեխանիզմների հաշվեկշռից [20]: Ուղեղային հյուսվածքի իշեմիայի պայմաններում գլյուտամատային էքսայտոտոքսիկության [11,14,18] հետ մեկտեղ նկատվում է նաև ազատ ռադիկալային գործընթացների ակտիվացում՝ լիպիդների գերօքսիդացման սուբստրատների խտության բարձրաց-

մամբ [12]: Ելնելով գլյուտամատային էքսայտոտքսիկության, ազատ ռադիկալների գերարտադրության և ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգի ընկճման միջև առկա կապից՝ կարելի է հիմնավորված համարել փորձարարական պայմաններում հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ և ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգը դրդող դեղամիջոցների ուսումնասիրումը [16,17]: Այդ առումով մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում օքսիպիրիդինի ածանցյալներից մեքսիդոլը, որն իր արտահայտված տագնապամարիչ և նոոտրոպ հատկությունների շնորհիվ լայն կիրառում է գտել գործնական բժշկության մեջ և նոր սինթեզված միացություն հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդինը, որը փորձարարական պայմաններում դրսևորել է ուղեղի արյունահոսքը մեծացնելու ունակություն և նյարդապաշտպան ակտիվություն [2, 3, 6]:

Նյութն ու մեթոդները

Փորձերն իրականացվել են 180-250 գր. կշիռ ունեցող 103 արու առնետների վրա: Կենդանիները պահվել են վիվարիումի ընդհանուր պայմաններում (Երևանի Մ. Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարանի էթիկայի կոմիտեի արձանագրություն N4 18.12.2012): Ուղեղի լոկալ իշեմիայի մոդելավորումն իրականացվել է միջին ուղեղային զարկերակի կապումով ըստ Tamura et al. [22] և A. B.Топчян-ի [5] մոդիֆիկացիայով՝ քլորալիդրատի 400 մգ/կգ դեղաչափով լուծույթի ներորոգմանային ներարկումով անզգայացնելուց հետո: Առնետները պահվել են լաբորատոր վիվարիումի պայմաններում՝ 12-ժամյա լուսային ռեժիմով՝ յուրաքանչյուր վանդակում 5-6 առնետ (վիվարիումի ջերմաստիճանը 22-24° C է): Առնետների կենսաադիթմերի խանգարումից խուսափելու համար բոլոր փորձերն իրականացվել են 9⁰⁰-14⁰⁰ ընկած ժամանակահատվածում [23]: Փորձերի ժամանակ օգտագործված հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդինը սինթեզել և մեզ են տրամադրել Զակուսովի անվան ԳՀԻ-ի փորձարարատեխնոլոգիական բաժնի աշխատակիցները (պրոֆ. Բ.Մ. Պյատին): Փորձերի համար օգտագործված կենդանիները տեսակավորվել են յոթ խմբերում: Առաջին խմբում ընդգրկվել են այն կենդանիները (n=26), որոնց վարքագծային փոփոխություններն ուսումնասիրվել են առանց միջին ուղեղային զարկերակի կապման (ինտակտ խումբ), երկրորդ խմբի կենդանիների մոտ (n=13) վարքագծային փոփոխությունները գրանցվել են միջին ուղեղային զարկերակի կապումից 6 օր հետո: Երրորդ խմբում (n=11) վարքագծային փոփոխություններն ուսումնասիրվել են միջին ուղեղային զարկերակի կապումից 12 օր հետո: Չորրորդ (n=14) և հինգերորդ (n=11) խմբերում ուսումնասիրվել են վարքագծային

փոփոխություններն այն կենդանիների մոտ, որոնց միջին ուղեղային զարկերակի կապումից հետո ն/ո ուղիով ներարկվել է հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդինը՝ 200 մգ/կգ դեղաչափով համապատասխանաբար 6 և 12 օրերի ընթացքում:

Վեցերորդ (n=16) և յոթերորդ (n=12) խմբերում ուսումնասիրվել է այն կենդանիների վարքագիծը, որոնց միջին ուղեղային զարկերակի կապումից հետո ն/ո ներարկվել է մեքսիդոլ պատրաստուկը՝ 200 մգ/կգ դեղաչափով 6 և 12 օրերի ընթացքում:

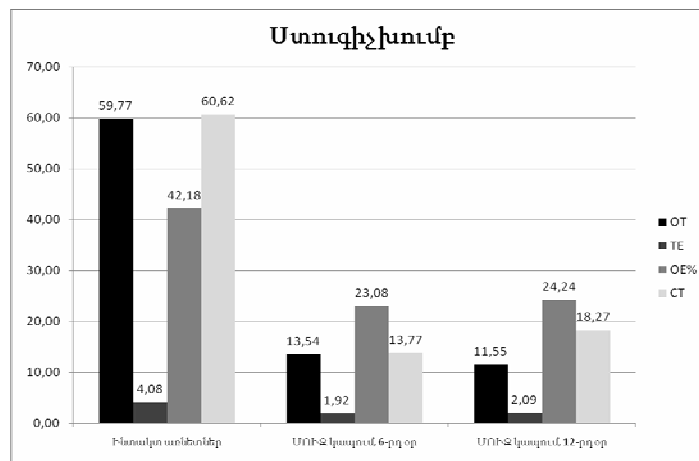
Կենդանիների մոտ տազնապի զարգացման ուսումնասիրությունն իրականացվել է *բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս* (ԲԽԼ) [21] թեստով: Գնահատվել են հետևյալ ցուցանիշները՝ բաց թևերում անցկացված ժամանակը (OT), ընդհանուր մուտքերի թիվը (TN), բաց թևերի հաճախումների տոկոսը (ON/TN), լաբիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակահատվածը (CT): Վարքագծի փոփոխությունները գրանցվել են միջին ուղեղային զարկերակի կապումից 6 և 12 օր անց, քանի որ համաձայն գրականության մեջ առկա տվյալների՝ հենց այդ ժամանակահատվածում են առնետների ուղեղային հյուսվածքում նկատվում առավել արտահայտված փոփոխությունները [4, 5]: Հիշողության և ուսուցման գործընթացների ուսումնասիրումը կատարվել է *պասիվ խուսափման պայմանական թեստի* միջոցով: Թեստն ուսումնասիրվել է պարզ *քայլ միջով* տեսակի պասիվ խուսափման իրավիճակում [7]: Ստացված արդյունքների վիճակագրական մշակումը կատարվել է ըստ ANOVA միագործոն դիսպերսված անալիտիկ մեթոդի [8]: Ստացված արդյունքների հավաստիությունը գնահատվել է ըստ Стьюдент-ի t-չափանիշի:

Արդյունքները և քննարկումը

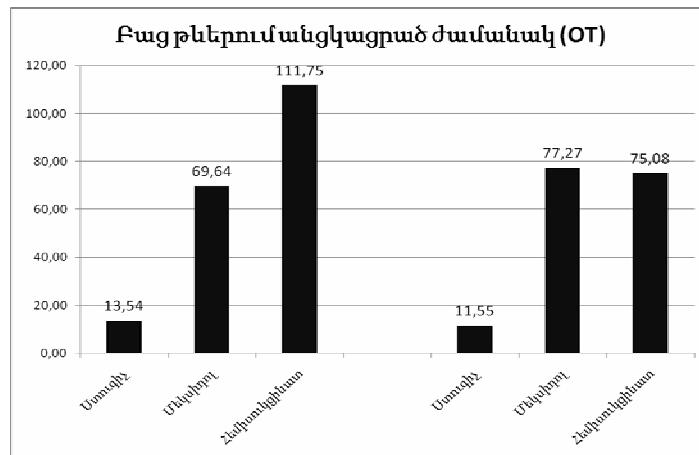
Միջին ուղեղային զարկերակի կապումից 6 օր հետո նկատվում է տազնապի ցուցանիշների աճ՝ համեմատած ինտակտ խմբի կենդանիների հետ (նկ. 1), որն արտահայտվում է հետևյալ ցուցանիշներով՝ օկյուզիայից 6 օր հետո բաց թևերում անցկացված ժամանակի նվազում 77,35%-ով ($59,77 \pm 59,24$ -ից $13,54 \pm 20,61$), ընդհանուր մուտքերի թվի նվազում 52,83%-ով ($4,08 \pm 1,92$ -ից $1,92 \pm 0,76$), բաց թևերի հաճախումների տոկոսի նվազում 45,29%-ով ($42,18 \pm 27,02$ -ից $23,08 \pm 23,11$), լաբիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակի նվազում 77,28%-ով ($60,62 \pm 34,67$ -ից $13,77 \pm 10,54$):

6 օր հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդինի կիրառման ֆոնի վրա համապատասխան ցուցանիշների փոփոխությունը համեմատած առանց պատրաստուկի ներարկման կապումից 6 օր անց

ցուցանիշների հետ այսպիսին է՝ (նկ. 2-5)՝ բաց թևերում անցկացված ժամանակի աճ 8,25 անգամ ($13,54 \pm 20,61$ -ից $111,75 \pm 76,66$), ընդհանուր մուտքերի թվի աճ 1,95 անգամ ($1,92 \pm 0,76$ -ից $3,75 \pm 2,21$), բաց թևերի հաճախումների տոկոսի աճ 2,27 անգամ ($23,08 \pm 23,11$ -ից $52,43 \pm 29,89$), լաբիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակի աճ 3,55 անգամ ($13,77 \pm 10,54$ -ից $48,94 \pm 34,63$):

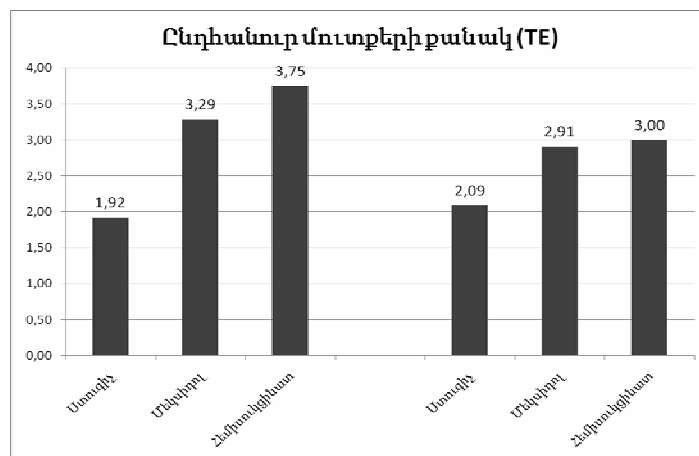


Նկար 1. Վարքագծային փոփոխությունները ստուգիչ խմբերի մոտ մինչ ՄՈԻՋ-ի կապումը և կապումից համապատասխանաբար 6 և 12 օր անց:



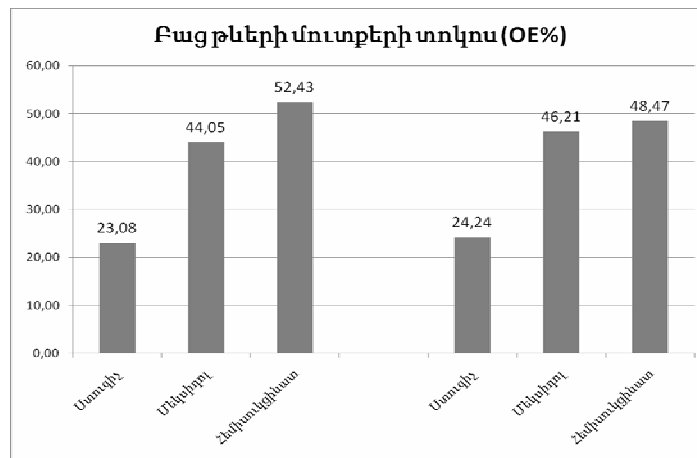
Նկար 2. Բաց թևերում անցկացրած ժամանակի (OT) փոփոխությունը ստուգիչ խմբերի համեմատ մեթիլի-6 և մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին հեմիսուկցինատ պատրաստուկներով բուժման ֆոնի վրա:

Ստուգիչ խմբի մոտ միջին ուղեղային զարկերակի կապումից 12 օր հետո արձանագրված փոփոխություններն են (նկ. 2-5)՝ բաց թերում անցկացված ժամանակի նվազում 71,14%-ով ($40,00 \pm 59,24$ -ից $11,55 \pm 14,39$), ընդհանուր մուտքերի թվի նվազում 48,71%-ով ($4,08 \pm 1,92$ -ից $2,09 \pm 0,94$), բաց թերի հաճախումների տոկոսի նվազում 42,53%-ով ($42,18 \pm 27,02$ -ից $24,24 \pm 23,99$), լարիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակի նվազում 69,85%-ով ($60,62 \pm 34,67$ -ից $18,27 \pm 14,64$): Այս ցուցանիշների համեմատ պատրաստուկի ներարկումից 12 օր հետո վարքագծի համապատասխան ցուցանիշները փոխվել են հետևյալ կերպ (նկ. 2-5)՝ բաց թերում անցկացված ժամանակն աճել է 6,5 անգամ ($11,55 \pm 14,39$ -ից $75,08 \pm 51,18$), ընդհանուր մուտքերի թիվը աճել է 1,43 անգամ ($2,09 \pm 0,94$ -ից $3,00 \pm 1,28$), բաց թերի հաճախումների տոկոսը աճել է 2 անգամ ($24,24 \pm 23,99$ -ից $48,47 \pm 25,99$), լարիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակն աճել է 5,36 անգամ ($18,27 \pm 14,64$ -ից $98,00 \pm 47,87$):



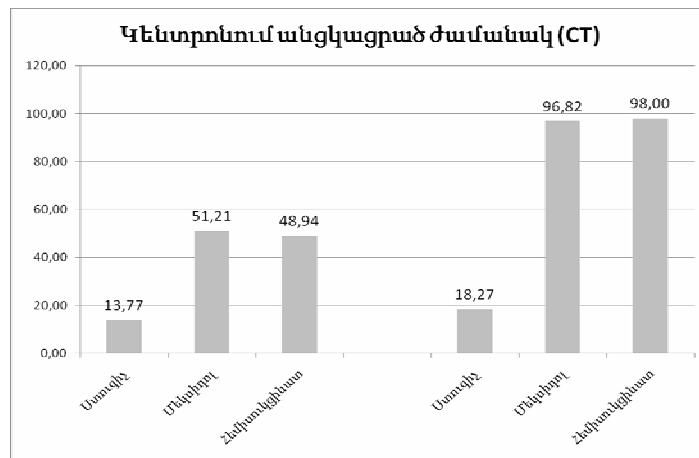
Նկար 3. Ընդհանուր մուտքերի քանակի (TE) փոփոխությունը ստուգիչ խմբերի համեմատ մեքսիդոլ և մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին հեմիսուկցինատ պատրաստուկներով բուժման ֆոնի վրա:

Հիշողության ուսումնասիրումը կատարվել է *պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս թեստի* միջոցով, որի արդյունքում առնետների հիշողությունը բնութագրող ցուցանիշը փոխվել է հետևյալ կերպ՝ 6 օր պատրաստուկի ն/ո ներմուծումից հետո հիշողության ցուցանիշը 53,85-ից դարձել է 87,50% (աճել է 62,49%-ով): 12 օր պատրաստուկի ներմուծումից հետո հիշողության ցուցանիշը 45,45-ից դարձել է 75% (աճել է 65,02%-ով) (նկ. 6):



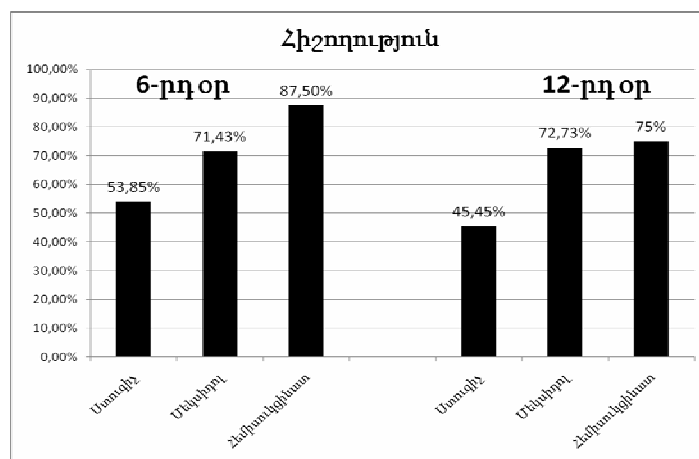
Նկար 4. Բաց թևերի մուտքերի տոկոսի (OE%) փոփոխությունը ստուգիչ խմբերի համեմատ մեքսիդոլ և մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին հեմիսուկցինատ պատրաստուկներով բուժման ֆոնի վրա:

Ըստ առնետների տազնապայնությունը բնութագրող բոլոր 4 ցուցանիշների՝ հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդինով բուժման ֆոնի վրա փորձարարական կենդանիների տազնապայնությունը զգալիորեն նվազել է, ընդ որում բացի լաբիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակի ցուցանիշից, մնացած երեք ցուցանիշների տվյալները վկայում են դեղի առավել արտահայտված տազնապամարիչ ազդեցության մասին՝ 6-օրյա բուժումից հետո: Նմանատիպ դինամիկա է նկատվում նաև հիշողության և՛ 6, և՛ 12 օր բուժման արդյունքում. բարելավվում է առնետների հիշողությունը, ընդ որում առավել արտահայտված՝ բուժման 6-րդ օրը: Մեքսիդոլ պատրաստուկի 6-օրյա ներարկումից հետո առնետների մոտ արձանագրվել են վարքագծային հետևյալ փոփոխությունները՝ բաց թևերում անցկացված ժամանակի աճ 5,14 անգամ ($13,54 \pm 20,61$ -ից $69,64 \pm 58,91$), ընդհանուր մուտքերի թվի աճ 1,71 անգամ ($1,92 \pm 0,76$ -ից $3,29 \pm 1,59$), բաց թևերի հաճախումների տոկոսի աճ 1,91 անգամ ($23,08 \pm 23,11$ -ից $44,05 \pm 21,65$), լաբիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակի աճ 3,72 անգամ ($13,77 \pm 10,54$ -ից $51,21 \pm 33,89$): Մեքսիդոլ պատրաստուկի 12 օրյա կիրառումից հետո առնետների մոտ արձանագրված վարքագծային փոփոխություններն են՝ բաց թևերում անցկացված ժամանակի աճ 6,69 անգամ ($11,55 \pm 14,39$ -ից $77,27 \pm 68,97$), ընդհանուր մուտքերի թվի աճ 1,39 անգամ ($2,09 \pm 0,94$ -ից $2,91 \pm 1,38$), բաց թևերի հաճախումների տոկոսի աճ 1,91 անգամ ($24,24 \pm 23,99$ -ից $46,21 \pm 30,13$), լաբիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակի աճ 5,3 անգամ ($18,27 \pm 14,64$ -ից $96,82 \pm 56,24$):



Նկար 5. Կենտրոնում անցկացրած ժամանակի (Շ) փոփոխությունը ստուգիչ խմբերի համեմատ մեքսիթրոլ և մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին հեմիսուլցինատ պատրաստուկներով բուժման ֆոնի վրա:

Մեքսիթրոլ պատրաստուկի ներարկումից հետո պասիվ խուսափման թեստի միջոցով հիշողության ուսումնասիրության ընթացքում արձանագրվել են փորձարարական կենդանիների հիշողությունը բնութագրող ցուցանիշի հետևյալ փոփոխությունները՝ 6 օր պատրաստուկի ներարկման ֆոնի վրա այն 53,85-ից դարձել է 71,43% (աճել է 32,65%-ով): 12 օր պատրաստուկի ներմուծումից հետո՝ 45,45-ից դարձել է 72,73% (աճել է 60,02%-ով):



Նկար 6. Հիշողության ցուցանիշի փոփոխությունը ստուգիչ խմբերի համեմատ մեքսիթրոլ և մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին հեմիսուլցինատ պատրաստուկներով բուժման ֆոնի վրա:

Ներկայացված տվյալների հիման վրա, համեմատելով մեքսիդոլ և հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին պատրաստուկների կիրառման ֆոնի վրա առնետների վարքագծային և հիշողության ցուցանիշները՝ կարելի է կատարել հետևյալ եզրահանգումները.

1. Երկու պատրաստուկներն էլ 12-օրյա բուժման արդյունքում ցուցաբերում են տազնապայնության բոլոր ցուցանիշների զգալի նվազում և հիշողության ցուցանիշի աճ՝ համեմատած փորձարարական իշեմիայի ենթարկված և բուժում չստացած ստուգիչ խմբի 12-րդ օրվա արդյունքների հետ
2. Ինչ վերաբերում է 6-օրյա բուժման արդյունքներին, ապա ըստ տազնապայնությունը բնութագրող 3 ցուցանիշների (բացառությամբ լաբիրինթոսի կենտրոնում գտնվելու ժամանակի), ինչպես նաև հիշողության ցուցանիշի՝ հեմիսուկցինատ մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին պատրաստուկը դրսևորում է առավել արտահայտված դրական փոփոխություններ, քան մեքսիդոլը: Սա կարող է վկայել հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին պատրաստուկի տազնապամարիչ հատկությունների առավել արագ հասունացման մասին:

Поступила 23.02.15

Изучение влияния мексидола и гемисукцината 2-метил-6-этил-3-гидроксипиридина на изменения поведенческих реакций и памяти крыс в условиях локальной перманентной ишемии головного мозга

Н.А.Багдасарян

Было изучено влияние мексидола и гемисукцината 2-метил-6-этил-3-гидроксипиридина (в дозах 200 мг/кг, в/б) на поведенческие изменения крыс после перевязки средней мозговой артерии. Для изучения тревожности и изменения памяти были использованы тесты приподнятого крестообразного лабиринта и рефлекса пассивного избегания. После 6- и 12-дневного курса лечения было выявлено, что оба препарата снижают тревожность и улучшают память, причем при применении гемисукцината 2-метил-6-этил-3-гидроксипиридина эффект достигается уже на 6-й день, а на 12-й день лечения изученные показатели почти одинаковы.

The study of influence of mexidol and hemisuccinate 2-methyl-6-ethyl-3-hydroxypyridine on rats' behavioral responses and memory in cerebral local permanent ischemia conditions

N.A.Baghdasaryan

The influence of mexidol and hemisuccinate 2-methyl-6-ethyl-3-hydroxypyridine (in doses 200 mg/kg, i/p) was studied on behavioral changes of rats after occlusion of left middle cerebral artery. Particularly, elevated plus maze test (EPM) and passive avoidance test were used to estimate anxiety and memory changes in animals. The comparative assessment of the influence of mexidol and hemisuccinate 2-methyl-6-ethyl-3-hydroxypyridine in courses of 6- and 12- day treatment showed that both compounds reduced anxiety criteria of elevated plus maze and improved the memory criteria of passive avoidance test after 6- and 12- day treatment. Moreover, hemisuccinate 2-methyl-6-ethyl-3-hydroxypyridine markedly revealed these improvements already on the 6th day of the treatment, while on the 12-th day of the treatment the studied criteria were similar for both compounds.

Գրականություն

1. ՀՀ ԱՆ «Առողջություն և առողջապահություն» վիճակագրական տարեգիրք, Երևան, 2014;
2. Ганьшина Т. С., Горбунов А. А., Гнездилова А. В. и соавт. Влияние гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на кровоснабжение мозга крыс при экспериментальной патологии. Эксперим. и клин. фармакол., 2011, т. 74, 8, с. 17- 22.
3. Кузин В. Б., Чечет И. В., Чечет О. Ю. Исследование антигипоксической активности некоторых новых производных 3-оксипиридина. Психофармакология и биологическая наркология, 7, Спец. выпуск, ч.1, 2007.
4. Мирзоян Р.С., Топчян А.В., Канаян А.С. и др., Влияние нимодипина на локальное ишемическое поражение мозга, Вестн. РАМН, 1998, 11, с. 46-51.
5. Топчян А. В., Мирзоян Р. С., Баласанян М. Г. Локальная ишемия мозга крыс, вызванная перевязкой средней мозговой артерии. Эксперим. и клин. фармакол., 1996, т. 59, 5, с. 62-64.
6. Чукунов А. В., Камчатнов П. Р., Михайлова Н. А. Коррекция свободнорадикального окисления – патогенетический подход к лечению острого ишемического инсульта, Журнал невро. и псих., 2009, т. 10, 2, с. 65-68.
7. Ader R., Weijnen J. A.W.M., Moleman P. Retention of a passive avoidance response as a function of the intensity and duration of electric shock. Psychon. Sci., 1972, Vol. 26, p. 125-128.
8. Analyzing ANOVA Designs, Biometrics Information Handbook 5, 9, 1995.
9. Astrom M. Generalized anxiety disorder in stroke patients. Stroke, 1996;27:270-275.
10. Béjot Y., Giroud M., Moreau T. et al. Clinical spectrum of movement disorders after stroke in childhood and adulthood. Eur. Neurol., 2012, 68(1):59-64.
11. Danbolt N.C.I., Glutamate uptake. Prog. Neurobiol., 2001, Sep;65, 1:1-105.
12. Gigun-Suerrki Y., Rosenbaum Z., Melamed E. et al. Pharmacol. Rev., 2002, 54, 2, p.271-84.

13. Hama S., Yamashita H., Yamawaki S. *et al.* Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. *Psychogeriatrics*, 2011, 11, 1:68-76.
14. Juurlink B.H., Sweeney M.I. Mechanisms that result in damage during and following cerebral ischemia. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1997, Mar., 21(2):121-8.
15. Karasawa N., Arai R., Isomura G. Phenotypic changes of AADC-only immunopositive premammillary neurons in the brain of laboratory shrew *Suncus murinus* by systemic administration of monoamine precursors. *Neurosci. Lett.*, 1994, 179(1-2):6. 5-70.
16. Kontos H.A. Oxygen radicals in cerebral ischemia: the 2001 Willis lecture. *Stroke*, 2011, Nov; 32(11):2712-6.
17. Lancelot E., Revaud M.L., Boulu R.G., Plotkine M., Callebort J. Alpha-Phenyl-N-tert-butyl nitron attenuates excitotoxicity in rat striatum by preventing hydroxyl radical accumulation. *Free Radic. Biol. Med.*, 1997, 23(7):1031-4.
18. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol. Rev.*, 1999, Oct; 79(4):1431-568.
19. Meldrum B., Evans M., Griffiths T., Simon R. Ischaemic brain damage: the role of excitatory activity and of calcium entry. *Br. J. Anaesth.* 1985, 57(1):44-6.
20. Meldrum B., Garthwaite J. Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1990, Sep; 11(9):379-87.
21. Pellow S., Chopin P., Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Meth.*, 1985, 14, p.149-167.
22. Tamura I., Graham J. *et al.* *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1981, 1, p. 53-60.
23. Warren P.F., Peat M.A., Gibb J.W. The effects of a single dose of amphetamine and iprindole on the serotonergic system of the rat brain. *Neuropharmacology*, 1984, Jul; 23(7A):803-6.