

УДК 57.024:57.042/615.916

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ АГРЕССИВНОСТИ КРЫС НА ФОНЕ ИНТОКСИКАЦИИ СОЛЯМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

Шулина В.В., Коренюк И.И., Хусаинов Д.Р., Чертаев И.В.

*Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: langrevik@gmail.com*

В работе была изучена агрессивность крыс после интоксикации солями тяжелых металлов и при изменении функциональной активности дофамин- и серотонинергической систем. Экспериментально было показано, что после интоксикации сульфатом ртути у крыс наблюдается снижение агрессивности вызванной болевым раздражителем, а интоксикация хлоридом кадмия не оказывает существенного влияния на уровень агрессии. Также была показана важная роль D₂- и 5HT₃-рецепторов в формировании вызванной агрессии у крыс без интоксикации. Интоксикация организма крыс сульфатом ртути не оказывала существенного влияния на функции D₂-рецепторов в формировании агрессии, а роль 5HT₃-рецепторов снижалась на фоне интоксикации хлоридом кадмия.

Ключевые слова: агрессия, сульфат ртути, хлорид кадмия, D₂-рецепторы, 5HT₃-рецепторы.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с широким распространением тяжелых металлов в окружающей среде было проведено немало исследований их влияния на многие системы организма [1, 4, 9]. Представители этой группы металлов не включены в физиологические процессы в норме, однако выявлена их способность встраиваться в различные белковые структуры, что приводит к патологическим процессам [11]. Следствием таких повреждений является изменение функционирования многих систем организма. Наиболее чувствительной к их поступлению является нервная система, что приводит к нарушению поведения и когнитивных функций [12, 18, 23]. Так некоторые исследования показали, что при накоплении свинца в организме был обнаружен повышенный уровень агрессивности [10, 19]. Однако для других тяжелых металлов, таких как ртуть и кадмий, подобные сведения либо отсутствуют, либо не всегда однозначны [1, 9, 18]. Немаловажно, что для тяжелых металлов обнаружена способность нарушать функционирование ряда рецепторов нейромедиаторных систем мозга [7]. В контексте данного исследования интерес вызывают дофамин- и серотонинергическая системы, функциональная активность которых определяет особенности агрессивного поведения [3, 14, 22]. В ряде работ было показана важная роль дофаминовых рецепторов [21, 22], а также некоторых серотониновых рецепторов в формировании агрессии защиты и нападения при нормальном физиологическом состоянии [8, 20, 22]. В силу того, что рецепторы одной и той же системы могут иметь различное влияние на формирование реакций организма, одним из актуальных направлений исследований в настоящее время

является изучение функций отдельных их типов [8, 20]. Поэтому целью данной работы было выяснить, как изменяется уровень агрессивности на фоне интоксикации организма крыс сульфатом ртути и хлоридом кадмия, а также определить участие D₂- и 5HT₃-рецепторов в формировании агрессии у неинтоксигированных и интоксигированных крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на белых беспородных крысах самцах массой 230-250 грамм, животные были разделены на группы по 10 особей в каждой. Крысы контрольной группы не подвергались воздействию активных веществ, им вводили эквивалентный объем физиологического раствора. Согласно методике формирования интоксикации, животным в течение семи дней внутривентриально инъецировали HgSO₄ или CdCl₂. Для выяснения механизмов формирования агрессии изменяли функциональную активность моноаминергических систем мозга: интоксигированным и неинтоксигированным крысам вводили в течение трех дней блокатор D₂-рецепторов - галоперидол, или же блокатор 5HT₃-рецепторов – осетрон. В зависимости от введенных веществ, каждая группа крыс получила условное обозначение, что отражено в таблице.

Таблица.

Группы животных, дозы и период введения веществ

Группы крыс	Введенные вещества, их доза и период проведения инъекций									
	Дни									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
«контроль»	Физраствор									
«Hg»	HgSO ₄ 20 мг/кг								физраствор	
«Cd»	CdCl ₂ 1 мг/кг									
«D ₂ »	Физраствор								Галоперидол 2,5 мг/кг	
«Hg/D ₂ »	HgSO ₄ 20 мг/кг									
«Cd/D ₂ »	CdCl ₂ 1 мг/кг									
«5HT ₃ »	Физраствор								Осетрон 2 мг/кг	
«Hg/5HT ₃ »	HgSO ₄ 20 мг/кг									
«Cd/5HT ₃ »	CdCl ₂ 1 мг/кг									

На десятый день в тесте «вызванная агрессия» [2] двух крыс помещали в камеру 20x30x20 см с медным решетчатым полом, через который пропускали электрический ток от электростимулятора ЭСЛ-2, генерирующего прямоугольные одинарные импульсы длительностью 10 мс с частотой 40 Гц. Измеряемым показателем служило напряжение, которое плавно увеличивали до нападения одной особи на другую - порог агрессии (ПА). Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Mann-Whitney для

независимых совокупностей. Изменение показателей оценивали относительно контроля - 100%, медиана его значений составляла 30,0 В.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение агрессии у животных на фоне интоксикации сульфатом ртути и хлоридом кадмия

После интоксикации сульфатом ртути у крыс наблюдалось увеличение ПА до уровня 166,7 % ($p < 0,05$) относительно контроля, а интоксикация хлоридом кадмия не вызвала достоверных изменений показателя (Рис.1).

Полученные данные свидетельствуют, что сульфат ртути приводит к снижению агрессивности вызванной болевым раздражителем, а введение хлорида кадмия не оказывает влияние на агрессию крыс. Такие различия в эффектах после поступления тяжелых металлов могут быть обусловлены особенностями их физико-химических свойств [6, 13]. Прежде всего, необходимо отметить, что многие соединения тяжелых металлов диссоциируют, попадая в организм, и токсическое действие оказывают в виде катионов [6, 11]. Далее характер патологий, часто, определяется спецификой накопления металлов в тканях организма. Так для ртути, которая обладает высокой липофильностью, обнаружена способность накапливаться во многих структурах центральной нервной системы [17]. Особого внимания заслуживает ее кумуляция в таких структурах как средние ядра гипоталамуса, лобная доля коры головного мозга, что и может служить причиной значительного влияния ее на формирование агрессивности [17, 22]. Относительно же кадмия известно, что его накопление в центральной нервной системе незначительно [1].

Одновременно с вышеизложенным, различия могут быть связаны с типом использованной модели, которая основана на болевом раздражении. Так в наших предыдущих исследованиях было установлено увеличение болевого порога после поступления сульфата ртути [5], что и может служить основанием увеличения порога агрессии. Отсутствие же достоверных изменений агрессивности на фоне интоксикации хлоридом кадмия, вероятно, связано с незначительным его влиянием на болевую чувствительность [16].

Изменение агрессии после блокирования D₂-рецепторов

В результате настоящего эксперимента было установлено, что у неинтоксигированных крыс блокирование D₂-рецепторов вызывало увеличение показателя ПА до 160 % ($p < 0,01$) (Рис. 1). На фоне же интоксикации животных сульфатом ртути снижение функциональной активности D₂-рецепторов (группа «Hg/D₂») приводило к повышению показателя ПА до 200 % ($p < 0,01$), что достоверно превышает также уровень данного показателя в группе «Hg». В то же время, у крыс группы «Cd/D₂» зафиксировали незначительное повышение показателя, которое достигло уровня 126 % ($p < 0,01$).

Следовательно, у неинтоксигированных крыс после блокирования рецепторов дофаминергической системы наблюдается снижение агрессивности, что согласуется с предыдущими исследованиями, в которых показана значительная роль этой системы в формировании агрессии защиты и нападения [22]. В настоящей же работе

определена зависимость агрессии вызванной раздражением от активности D₂-рецепторов, что служит дополнением к имеющимся данным.

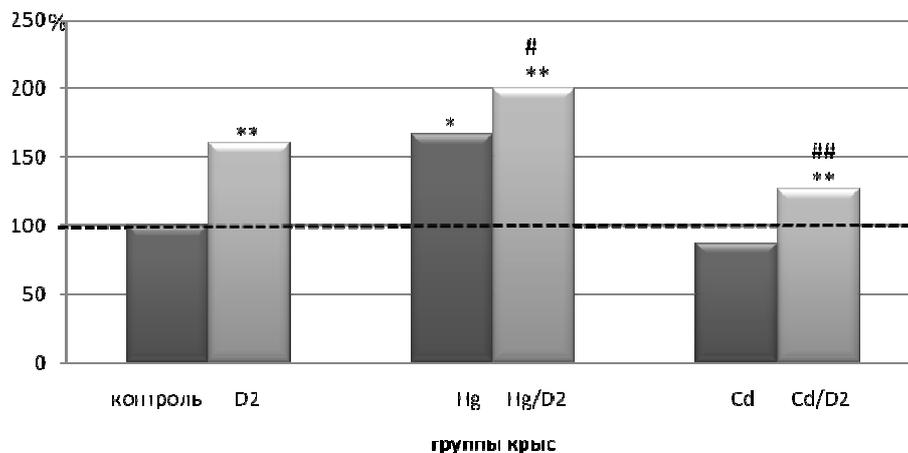


Рисунок 1. Изменение показателя порога агрессии после блокирования D₂-рецепторов у неинтоксцированных и интоксцированных сульфатом ртути и хлоридом кадмия крыс.

Примечание: данные выражены в процентах, за 100 % принят контроль. «*» (p<0,05), «**» (p<0,01) – достоверность отличий по сравнению с контролем; «#» (p<0,05), «##» (p<0,01) – достоверность относительно группы после введения соли металла.

Вначале рассмотрим эффект, наблюдавшийся у крыс группы «Hg/D₂», где на фоне существенного влияния на уровень агрессии самой интоксикации наблюдалось еще большее повышение ПА после блокирования рецепторов. Вероятно, это является следствием общих механизмов действия ионов ртути и блокатора, т.к. наблюдалась «суммация» их однонаправленных эффектов. В тоже время, снижение функциональной активности D₂-рецепторов у крыс интоксцированных хлоридом кадмия приводило к увеличению ПА, однако не к столь существенному как у крыс без интоксикации (Рис. 1), что, по всей видимости, связано с подавляющим действием катионов кадмия на структурные элементы дофаминергической системы. Одновременно с этим необходимо заметить, что эффекты блокирования D₂-рецепторов наблюдалось как в группе «D₂», так и «Hg/D₂» и «Cd/D₂». Поэтому мы полагаем, что дофаминергическая система играет существенную роль в формировании агрессии, как при нормальном, так и при измененном физиологическом состоянии под действием солей тяжелых металлов.

Изменение агрессии после блокирования 5HT₃-рецепторов

Блокирование рецепторов серотонинергической системы у неинтоксцированных крыс вызвало повышение уровня ПА до 181,7 % (p < 0,05) (Рис. 2). У крыс группы «Hg/5HT₃» ПА достигал 195 % (p < 0,01) относительно контроля, что однако не имело достоверных отличий от уровня «Hg». Подобный эффект обнаружили и у крыс группы «Cd/5HT₃», где достоверного изменения ПА не наблюдалось относительно «Cd», а соответственно и контроля. Очевидно,

рецепторы серотонинергической системы играют существенную роль в формировании акта агрессии в норме. Однако в условиях интоксикации различными солями тяжелых металлов данная система избирательно влияет на формирование агрессивности. Так у крыс группы «Hg/5HT₃» эффект сохранялся на уровне «5HT₃», а на фоне интоксикации хлоридом кадмия не наблюдалось достоверного отличия ПА от контроля.

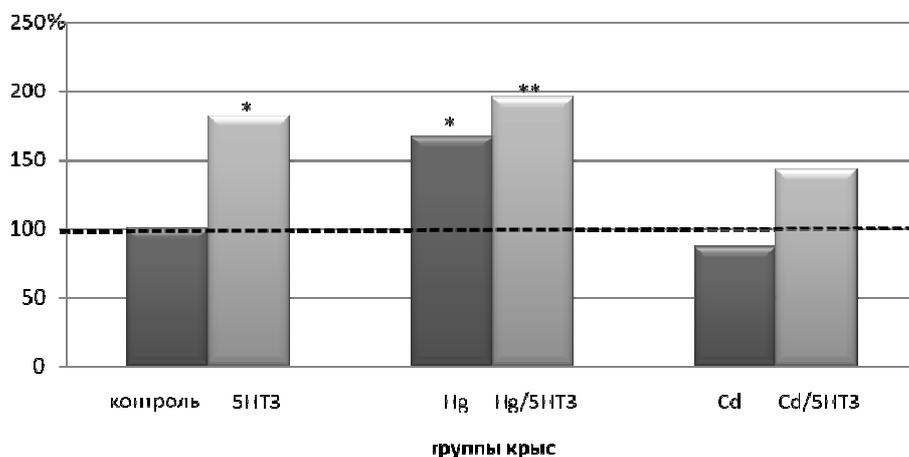


Рисунок 2. Изменение показателя порога агрессии после блокирования 5HT₃-рецепторов у неинтоксцированных и интоксцированных сульфатом ртути и хлоридом кадмия крыс.

Примечание: как в Рис.1.

Как известно, существует несколько типов агрессивности животных, каждый из которых имеет свои особенности нейротрансмитерного механизма [22]. Результаты настоящей работы показали немаловажную роль 5HT₃-рецепторов в формировании агрессии вызванной раздражением.

При интоксикации сульфатом ртути роль 5HT₃-рецепторов не изменялась, и на уровне тенденции наблюдался аналогичный эффект «суммации» как при блокировании D₂-рецепторов. На фоне же интоксикации хлоридом кадмия влияние серотонинергической системы на формирование агрессивного поведения ослаблялось что проявилось в отсутствии выраженного эффекта после блокирования 5HT₃-рецепторов (Рис. 2). Важно отметить, что подобное действие хлорид кадмия оказывал и на дофаминергическую систему, где было отмечено более слабое повышение ПА группы «Cd/D₂» по сравнению с «D₂». Обнаруженный эффект может быть связан с уязвимостью под действием хлорида кадмия, таких компонентов моноаминергических систем, как рецепторы и ионные каналы мембран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. После интоксикации сульфатом ртути у крыс наблюдается снижение агрессивности вызванной болевым раздражителем, а интоксикация хлоридом кадмия не оказывает существенной роли на уровень агрессии.
2. У крыс без интоксикации D₂- и 5HT₃-рецепторы играют важную роль в формировании вызванной агрессии.
3. Интоксикация организма крыс сульфатом ртути не приводит к изменению участия рецепторов дофаминергической системы в формировании акта агрессии.
4. Роль рецепторов серотонинергической системы в формировании агрессивности ослабляется после интоксикации животных хлоридом кадмия.

Список литературы

1. Антоняк Г. Л. Кадмії в організмі людини і тварин. II. Вплив на функціональну активність органів і систем / Г. Л. Антоняк, Н. О. Бабич, Л. П. Білецька [та ін.] // Біологічні студії. – 2010. - Т. 4, № 3. – С. 125–136.
2. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон П.; [Пер. с англ. Под ред. Батуева А. С.]. - М.: Высш. шк., 1991. - 399 с.
3. Бэрн Р. Агрессия / Р. Бэрн, Д. Ричардсон; [Пер. с англ. Под ред. Е. Строгоновой]. - СПб. : Питер, 2001. – 352 с.
4. Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы во внешней среде / И.М. Трахтенберг, В.П. Луковенко. - Минск.: Наука и техника, 1994. - 285 с.
5. Шиліна В.В. Зміна болювого порогу на тлі інтоксикації ртуттю / В.В. Шиліна, Д.Р. Хусаїнов, І.І. Коренюк [та ін.] // Молодь і поступ біології : VIII Міжнар. наук. конф. студентів і аспірантів, 3–6 квітня 2012 р. : тези доп. – Львів, 2012. – С. 384-385.
6. Bridges C.C. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metal / C.C. Bridges, R.K. Zalups // Toxicol Appl Pharmacol. – 2005. –Vol. 204. – P. 274–308.
7. Castoldi A.F. Interaction of mercury compounds with muscarinic receptor subtypes in the rat brain / A.F. Castoldi, S.M. Candura, F. Costa, L. Manzo, L.G. Costa // NeuroToxicol. – 1996. – Vol. 17. - P. 735-741.
8. Cervantes M.C. Serotonin 5-HT1A and 5-HT3 receptors in an impulsive-aggressive phenotype / M.C. Cervantes, Y. Delville // Behav. Neurosci. – 2009. – Vol. 123, No 3. – P. 589-598.
9. Clarkson Th.W. The Toxicology of Mercury - Current Exposures and Clinical Manifestations / Th.W. Clarkson, L. Magos, G.J. Myers // N engl j med. – 2003. – Vol. 349. - P. 1731-1737.
10. Delville Y. Exposure to lead during development alters aggressive behavior in golden hamsters Delville Y. Neurotoxicology and Teratology. – 1999. - Vol. 21, No. 4. - P. 445–449.
11. Duruibe J.O. Heavy metal pollution and human biotoxic effects / J.O. Duruibe, M.O. Ogwuegbu, J.N. Egwurugwu // Int. jour of phys sci. – 2007. - Vol. 2, No. 5. – P. 112-118.
12. Fix A.S. Mercury neurotoxicity in rats and humans emphasizes current trends in neurotoxicology / A.S. Fix, J.F. Ross // Toxicol. Pathol. – 1997. – Vol. 25, No. 6. – P. 632-634.
13. Garza A. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity / A. Garza, R. Vega, E. Soto // Med. Sci. Monit. – 2006. – Vol. 12, No. 3. – P. 57-65.
14. Geyer M. Shock-induced aggression opposite effects of intraventricularly infused dopamine and norepinephrine / M. Geyer, D. Segal // Behav. Biol. – 1974. –Vol. 10. – P. 99-104.
15. Kaoud H.A. Neurobehavioural, neurochemical and neuromorphological effects of cadmium in male rats / H.A. Kaoud, M.M. Kamel [et al.] // J. Of Am. Sci. – 2010. Vol. 6, No. 5. – P. 189-202.
16. Koreniuk I. I. Effect of concentration ultralow 1,5-benzodiazepinona-2 on the pain threshold in rats intoxicated with their organism cadmium chloride / I. I. Koreniuk, T.V. Gamma, O.V. Katiushyna [et al.] // European Journal Of Natural History. – 2013. – № 1. – P. 16.
17. Moller-Madsen B. Localization of mercury in the CNS of rats: mercuric chloride per os / B. Moller-Madsen, G. Danscher // Environ. Res. – 1986. – Vol. 41. – P. 29- 43.

18. Olympio K Neurotoxicity and aggressiveness triggered by low-level lead in children: a review / Olympio K, C. Gonsalves [et al.] // *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health.* – 2009. – Vol. 26, No. 3. – P. 266-275.
19. Pihl R.O. Lead and cadmium levels in violent criminals / R.O. Pihl, F. Ervin // *Psych. Reports.* – 1990. – Vol. 66. – P. 839-844.
20. Rudissaar R. Modulatory role of 5-HT₃ receptors in mediation of apomorphine-induced aggressive behaviour in male rats / R. Rudissaar, K. Pruus [et al.] // *Behav. Brain Res.* – 1999. – Vol. 106, No. 1-2. – P. 91-96.
21. Siegel A. Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression / A. Siegel, T.A.P. Roeling [et al.] // *Neurosci. and Biobeh. Reviews.* – 1999. – Vol. 23. – P. 359-389.
22. Siegel A. The neurobiology of aggression and rage / Siegel A. - CRC press, BR, Florida, 2005. - 312p.
23. Viaene M.K. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study / M.K. Viaene, R. Masschelein [et al.] // *Occ. Env. Med.* – 2000. – Vol. 57. – P. 19-27.

Шилина В.В. Зміна рівня агресивності щурів на тлі інтоксикації солями важких металів / **В.В. Шилина, І.І. Коренюк, Д.Р. Хусаинов, І.В. Черетаєв** // *Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”.* – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 206-214.

У роботі була вивчена агресивність щурів після інтоксикації солями важких металів, а також після зміни функціональної активності дофамін- та серотонінергической систем. Експериментально було показано, що після інтоксикації сульфатом ртуті у щурів спостерігається зниження агресивності викликаной больовим подразником, а інтоксикація хлоридом кадмію не викликає змін рівня агресії. Також була показана важлива роль D₂- та 5HT₃-рецепторів у формуванні викликаной агресії у щурів без інтоксикації. Інтоксикація організму щурів сульфатом ртуті не надавала суттєвого впливу на функції D₂-рецепторів у формуванні агресії. Інтоксикація ж тварин хлоридом кадмію знижувала роль 5HT₃-рецепторів у формуванні агресивності.

Ключові слова: агресія, сульфат ртуті, хлорид кадмію, D₂-рецептори, 5HT₃-рецептори.

AGGRESSION OF RATS AGAINST A BACKGROUND OF HEAVY METAL SALTS INTOXICATION

Shylina V.V., Koreniuk I.I., Khusainov D.R., Cheretaev I.V.

*Taurida National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Crimea, Ukraine
E-mail: langrevik@mail.ru*

Nowadays pollution of the environment is one of the major problems of mankind. Long-term observations show that pollution by heavy metals occurs not only in anthropogenic areas but also in the distance from the sources of pollution. Their toxic effect both on separate organs and on physiological and mental state of an organism is well known.

In our work we investigated shock-induced aggression. The investigations were carried out on white outbred male rats weighing between 230-250 grams. Then rats were divided into 4 groups, 10 rats in each group. Each group of rats received a symbol, depending on the injection of the solution of several substances: «control» - saline solution, «Hg» - HgSO₄, «Cd» - CdCl₂, «D₂» - haloperidol, antagonist D₂-receptros, «Hg/D₂» - HgSO₄ then haloperidol, «Cd/D₂» - CdCl₂ then haloperidol, «5HT₃» - osetron, antagonist 5HT₃-receptros, «Hg/5HT₃» - HgSO₄ then osetron, «Cd/5HT₃» - CdCl₂ then osetron.

The purpose was to explore the level of aggression of rats against the background of mercury sulfate and cadmium chloride intoxication. The other part of the work was dedicated to studying the role of D₂- and 5HT₃-receptors in the formation of aggression of unpoisoned and poisoned rats.

The threshold of aggression (TA) increased to the level of 166,7 % (p < 0,05) relative to control after intoxication by sulfate mercury, but cadmium chloride intoxication did not cause any significant changes of the index. The data indicated that mercury sulfate reduced the aggressiveness caused by painful stimulus, and the introduction of cadmium chloride did not effect on aggression of rats. Such differences in the effects of heavy metal salts may be caused both by the specific of their accumulation in the nervous tissue and by the type of used experimental model.

It was found that antagonist of the D₂-receptor caused the increase of the TA unpoisoned rats up to 160% (p < 0,01). Rats of group «Hg/D₂» had an increase of TA to 200 % (p < 0,01). Meanwhile, an increase of level TA up to 126% (p < 0,01) was observed in group «Cd/D₂». Consequently, after blocking dopaminergic receptors the aggression of unpoisoned rats decreased. It was also observed a greater increase of TA of rats against the background of mercury sulphate intoxication; it's probably a consequence of the unidirectional action of mercury ions and antagonist. At the same time, the decrease of the functional activity of D₂-receptors in rats poisoned by cadmium chloride resulted in an increase of TA, but not so significant as in rats without intoxication that is likely due to toxic effects of cadmium cations on structural elements dopaminergic system.

Antagonist of the serotonergic receptors caused an increase of TA to 181,7 % (p < 0,05) in unpoisoned rats. In the same way TA reached 195% (p < 0,01) in the group «Hg/5HT₃» relative to control, which, however, had no significant difference from the level «Hg». A similar effect was found in the rats «Cd/5HT₃», where no significant change TA in relation to «Cd», and therefore to control was observed. Obviously, serotonergic receptors play an essential role in the formation of aggression in unpoisoned rats. However, we registered the change in the role of these receptors depending on the kind of injected metal salts, so TA level of the rats group «Hg/5HT₃» was maintained at the level of «5HT₃», and against the background of cadmium chloride intoxication no significant differences from the control were observed.

Keywords: aggression, mercury sulfate, cadmium chloride, D2-receptor, 5HT3-receptor.

References

1. Antonyak H. L., Babych N. O., Biletska L. P., Panas N. E., Zhylishchych Y. V., Cadmium in human and animal organism. II. Effect on functional activity of organs and systems, *Studia Biologica*, **4**, 125 (2010).
2. Bures J., Bureshova O., Houston J. P. *Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior*, - 399 p. (High school, 1991).
3. Baron R., Richardson D. *Human aggression*, 352 p.(Plenum, 1994).
4. Trachtenberg I.M., Lukovenko V.P. *Heavy metals in the environme*, 285 p. (Sci and tech, 1994).
5. Shylina V.V., Khusainov D.R., Korenyuk I.I. Change of pain threshold against a background mercury intoxication, *Youth and Progress of Biology: VIII Intern. sci. conf. stud and PhD*, 384 (2012).
6. Bridges C.C., Zalups R.K., Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metal, *Toxicol Appl Pharmacol*, **204**, 274 (2005).
7. Castoldi A.F., Candura S.M., Costa F., Manzo L., Costa L.G.. Interaction of mercury compounds with muscarinic receptor subtypes in the rat brain, *NeuroToxicol*, **17**, 735 (1996).

8. Cervantes M.C., Delville Y., Serotonin 5-HT1A and 5-HT3 receptors in an impulsive-aggressive phenotype, *Behav. Neurosci*, **123**, 589 (2009).
9. Clarkson Th.W., Magos L., Myers G.J., The Toxicology of Mercury - Current Exposures and Clinical Manifestations, *N engl j med*, **349**, 1731 (2003).
10. Delville Y., Exposure to lead during development alters aggressive behavior in golden hamsters, *Neurotoxicology and Teratology*, **21**, 445 (1999).
11. Duruibe J.O., Ogwuegbu M.O., Egwurugwu J.N., Heavy metal pollution and human biotoxic effects, *Int. jour of phys sci*, **2**, 112 (2007).
12. Fix A.S., Ross J.F., Mercury neurotoxicity in rats and humans emphasizes current trends in neurotoxicology, *Toxicol. Pathol*, **25**, 632 (1997).
13. Garza A., Vega R., Soto E., Cellular mechanisms of lead neurotoxicity, *Med. Sci. Monit*, **12**, 57 (2006).
14. Geyer M., Segal D., Shock-induced aggression opposite effects of intraventricularly infused dopamine and norepinephrine, *Behav. Biol.*, **10**, 99 (1974).
15. Kaoud H.A., Kamel M.M., Neurobehavioural, neurochemical and neuromorphological effects of cadmium in male rats, *J. Of Am. Sci.*, **6**, 189 (2010).
16. Koreniuk I. I., Gamma T. V., Katiushyna O. V., Effect of concentration ultralow 1,5-benzodiazepinona-2 on the pain threshold in rats intoxicated with their organism cadmium chloride, *European Journal Of Natural History*, **1**, 16 (2013).
17. Moller-Madsen B., Danscher G., Localization of mercury in the CNS of rats: mercuric chloride per os, *Environ. Res.*, **41**, 29 (1986).
18. Olympio C., Gonsalves K., Neurotoxicity and aggressiveness triggered by low-level lead in children: a review, *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health.*, **26**, 266 (2009).
19. Pihl R.O., Ervin F., Lead and cadmium levels in violent criminals, *Psych. Reports.*, **66**, 839 (1990).
20. Rudissaar R., Pruus K., Modulatory role of 5-HT3 receptors in mediation of apomorphine-induced aggressive behaviour in male rats, *Behav.brain Res.*, **106**, 91 (1999).
21. Siegel A., Roeling T.A.P., Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression, *Neurosci. and Biobeh. Reviews*, **23**, 359 (1999).
22. Siegal A. *The neurobiology of aggression and rage*, 312p (CRC press, 2005).
23. Viaene M.K., Masschelein R., Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study, *Occ. Env. Med.*, **57**, 19 (2000).

Поступила в редакцию 22.11.2013 г.