

УДК 612.8+612.826+611.815+611.813.2
<https://doi.org/10.17816/MAJ17532>

КИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫБРОСА И ОБРАТНОГО ЗАХВАТА ДОФАМИНА В ДОРЗАЛЬНОМ И ВЕНТРАЛЬНОМ СТРИАТУМЕ КРЫС

В.Н. Мухин, И.Р. Боровец, В.В. Сизов, К.И. Павлов, В.М. Клименко

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Мухин В.Н., Боровец И.Р., Сизов В.В., и др. Кинетические особенности выброса и обратного захвата дофамина в дорзальном и вентральном стриатуме крыс // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 4. – С. 47–54. <https://doi.org/10.17816/MAJ17532>

Поступила: 25.10.2019

Одобрена: 21.11.2019

Принята: 27.11.2019

Актуальность. Кинетика стимулированного выброса дофамина и последующего его обратного захвата в различных отделах стриатума крысы изучена недостаточно.

Цель — восполнить этот недостаток и провести исследование кинетики выброса и обратного захвата дофамина *in vivo*, позволяющее сравнить отделы дорзального и вентрального стриатума крыс, с учетом электрохимических факторов, нарушающих картину влияния дофамина.

Материалы и методы. В дорзальном стриатуме, сердцевине и оболочке прилежащего ядра крыс разных групп методом быстросканирующей циклической вольтамперометрии регистрировали волну повышения уровня дофамина вследствие электростимуляции дофаминергических ядер среднего мозга. Вольтамперометрические записи подвергали анализу главных компонент и для дальнейшего анализа оставляли только те, на которые влияет дофамин. Определяли значения параметров кривых выброса и обратного захвата дофамина. Проводили факторный и дисперсионный анализ полученных данных.

Результаты. Факторный анализ показал, что множество параметров волны выброса и обратного захвата дофамина может быть сведено к четырем факторам, которые сопоставимы с переменными известной из литературы математической модели на базе уравнения Михаэлиса – Ментен. Два из четырех факторов и соответствующие им параметры кривой выброса и обратного захвата дофамина различаются в пределах дорзального и вентрального стриатума. С фактором 1 связаны параметры HL, T, T80_20, T20_0, наклон T20T0, которые достоверно больше в сердцевине прилежащего ядра; с фактором 3 — параметры T50_2, AUC, FWHN, T100_80, которые достоверно меньше в дорзальном стриатуме.

Выводы. Наилучшим образом кривая выброса и обратного захвата дофамина характеризуется параметрами T50_1, DAc, T100_80 и T20_0. Кинетика стимулированного выброса и обратного захвата дофамина различается в пределах дорзального и вентрального стриатума. В сердцевине прилежащего ядра по сравнению с оболочкой и дорзальным стриатумом замедлена финальная фаза обратного захвата дофамина. В дорзальном стриатуме обратный захват дофамина отличается более крутой начальной фазой.

Ключевые слова: кинетика; дофамин; быстросканирующая циклическая вольтамперометрия; прилежащее ядро; дорзальный стриатум.

KINETIC FEATURES OF THE DOPAMINE RELEASE AND UPTAKE IN THE DORSAL AND VENTRAL STRIATUM OF RATS

V.N. Mukhin, I.R. Borovets, V.V. Sizov, K.I. Pavlov, V.M. Klimenko

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Mukhin VN, Borovets IR, Sizov VV, et al. Kinetic features of the dopamine release and uptake in the dorsal and ventral striatum of rats. *Medical Academic Journal*. 2019;19(4):47-54. <https://doi.org/10.17816/MAJ17532>

Received: October 25, 2019

Revised: November 21, 2019

Accepted: November 27, 2019

Kinetics of the evoked dopamine release and subsequent uptake in the parts of the rat striatum has not been studied sufficiently.

The aim of this study is to fill this gap and to investigate kinetics of dopamine release and uptake *in vivo* so that comparison can be made between the dorsal and the parts of the ventral striatum and with taking into account the overlapping electrochemical factors during the subsequent analysis of voltammetry recordings.

Materials and methods. The evoked wave of dopamine release and uptake in the dorsal striatum, core, and shell of the nucleus accumbens in the different groups of rats was recorded by the fast-scan cyclic voltammetry. Voltammetry recordings were subjected to principal component analysis and only the components associated with dopamine were

Список сокращений

СКО — среднее квадратическое отклонение; SN — черное вещество (лат. *substantia nigra*); VTA — вентральная область покрышки (от англ. ventral tegmental area); AP — стереотаксическая координата в переднезаднем направлении (лат. *anteroposterior*); ML — стереотаксическая координата в медиолатеральном направлении (лат. *mediolateral*); DV — стереотаксическая координата в дорзовентральном направлении (лат. *dorsoventral*); F — значение критерия Фишера.

taken for further analysis. The values of the parameters of the curves of dopamine release and uptake were defined. Then factor and variance analyses of the parameters were carried out.

Results. Factor analysis showed that the set of parameters of the dopamine wave can be reduced to the 4 factors that are comparable with the variables of the known from the literature mathematical model that describes the dopamine wave based on the Michaelis–Menten equation. Two of the factors and the corresponding parameters of the dopamine curve differ within the dorsal and ventral striatum. Factor 1 is associated with the parameters HL, T80_20, T20_0, slope_T20T0, which are significantly larger in the core of the nucleus accumbens. Factor 3 is associated with the parameters T50_2, AUC, FWHH, T100_80 which are significantly less in the dorsal striatum.

Conclusions. The parameters of the curve of dopamine release and uptake are determined by 4 factors. Among the dopamine curve parameters, the best measures of the factors are T50_1, DAC, T100_80 и T20_0. The kinetics of stimulated dopamine release and uptake varies within the dorsal and ventral striatum. The final phase of dopamine uptake is slowed in the core of the nucleus accumbens in comparison to the shell, and the dorsal striatum. The slope of initial phase of dopamine uptake in the dorsal striatum is steeper.

Keywords: kinetics; dopamine; fast-scan cyclic voltammetry; nucleus accumbens; dorsal striatum.

Крыса (*Rattus norvegicus domestica*) — лабораторное животное, широко используемое в качестве модели для изучения патогенеза болезней и разработки методов их лечения. В связи с этим необходимо глубокое знание нормальной анатомии и физиологии этого животного. В частности, для исследования болезней, связанных с функцией дофаминергических систем, необходимо детальное представление о кинетике выброса дофамина и обратного захвата дофамина в различных отделах мозга живого животного. Однако эти физиологические процессы изучены недостаточно. Исследования на животных *in vivo* единичны [1], а исследования, проведенные на срезах мозга *ex vivo*, лишь с большими оговорками могут претендовать на достоверное описание процессов, происходящих в мозге живого животного [2]. Опубликованные исследования, как правило, выполнены так, что возможность сравнения между дофаминергическими структурами мозга ограничена. Методика в большинстве работ несовершенна, так как не учитывает влияние электрохимических факторов, компрометирующих вольтамперметрическую картину кинетики дофамина (смещение постоянного тока, изменение pH). Таким образом, необходимо провести дополнительное исследование кинетики выброса и обратного захвата дофамина, лишенное указанных недостатков, то есть выполненное *in vivo* в различных отделах дорзального и вентрального стриатума крыс, с последующим учетом посторонних электрохимических факторов. В этом состоит цель данной работы.

Объект и методы исследования

Исследование проведено на 80 крысах-самцах линии Вистар средней массой 374 г (среднее квадратическое отклонение (СКО) — 57,4 г) в соответствии с этическими принципами работы с лабораторными животными, изложенными в директиве Европейского парламента

и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. и одобренными комиссией по биоэтике ФГБНУ ИЭМ. Крыс наркотизировали уретаном в дозе 1,5 г/кг. Затем выполняли электростимуляцию дофаминергических ядер среднего мозга (области черной субстанции и вентральной области покрышки, SN/VTA). Для этого стимулирующий электрод (биполярный металлический электрод) вводили в мозг стереотаксически по координатам от брегмы AP = -4,9 мм; ML = 1,2 мм; DV = 8,4 мм. На электрод подавали пачку из 60 прямоугольных импульсов (продолжительностью 2 мс и амплитудой 200 мкА), следующих с частотой 60 импульсов в секунду [3].

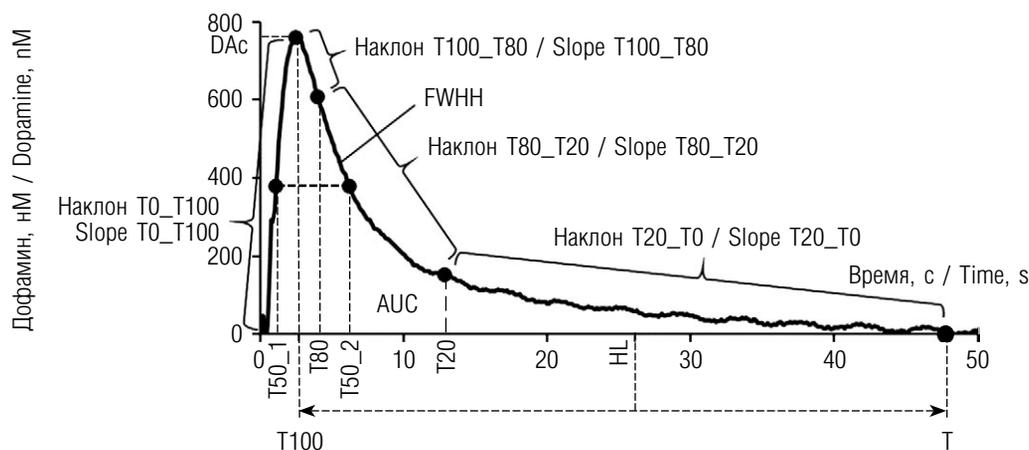
Кинетику возникающего в результате электростимуляции выброса и обратного захвата дофамина оценивали методом быстросканирующей циклической вольтамперметрии [4]. Данный метод позволяет наблюдать изменение уровня дофамина *in vivo* с частотой 10 раз в секунду, что полностью соответствует задачам исследования [5]. Сенсорный электрод, изготовленный на основе углеволокна, вводили в мозг крыс по координатам от брегмы AP +1,3 мм, ML (слева) 1,6 мм. У крыс первой группы измерения проводили в сердцевине прилежащего ядра, на глубине 7,3 мм ($n = 29$, средняя масса — 389 г, СКО = 49,6 г). У крыс второй группы сенсорный электрод погружали в оболочку прилежащего ядра на глубину 8,2 мм ($n = 42$, средняя масса — 363 г, СКО = 61,1 г). У крыс третьей группы регистрировали кинетику дофамина в дорзальном стриатуме на глубине 5,1 мм ($n = 9$, средняя масса — 376 г, СКО = 57,3 г). Референтный электрод — хлорированную серебряную проволоку — располагали в контралатеральном полушарии.

Известно, что во время вольтамперметрического сканирования, помимо дофамина, на силу тока влияют и другие факторы, такие как изменение pH и импеданса регистрирующей системы. В связи с этим прямая оценка изменений уровня дофамина на участках записи

продолжительностью более нескольких секунд невозможна. Для этого необходим хемометрический анализ записи, позволяющий выделить влияние дофамина из общей совокупности влияний. Такой анализ был осуществлен методом главных компонент на основе разложения по собственным значениям. Анализ проведен с помощью разработанного авторами приложения Voltammograph. Из всех компонент выбраны только те, которые связаны с влиянием дофамина. Критерий связи — наличие изменений тока после стимула на тех же участках вольтамперограммы, что и на исходной записи. С учетом выбранных компонент восстанавливали вольтамперограммы в исходной размерности (амперы). Восстановленные вольтамперограммы отражали только влияние дофамина (лишены влияния прочих электрохимических факторов). По восстановленным вольтамперограммам определяли кинетику уровня дофамина во времени исходя из силы тока при напряжении, соответствующем пику окисления дофамина на исходной записи. Значения силы тока были переведены в значения концентрации дофамина на основе калибровочных записей, выполненных *in vitro* после каждого эксперимента на растворах дофамина (Sigma) концентрацией 0,5; 1 и 2 мкМ.

Волна изменения уровня дофамина после стимула имеет восходящий и нисходящий участки (см. рисунок). Восходящий участок определяется главным образом повышением уровня дофамина вследствие его выброса из терминалей мезолимбического или nigrostriatного нервного пути мозга. Нисходящий участок соответствует периоду преобладания обратного захвата дофамина. Волну изменения уровня дофамина можно описать рядом параметров (см. рисунок), традиционно используемых в исследованиях такого рода [1, 6]. Параметры приведены в примечании к рисунку. Необходимо отметить, что вместо показателей времени T_{80} , T_{20} и T в анализе учитывали их разности ($T_{100} - T_{80}$, $T_{80} - T_{20}$ и $T_{20} - T$), характеризующие соответствующие сегменты кривой — их уклон в относительных единицах (%/с) — и позволяющие избежать проблемы плохо обусловленной матрицы при последующем факторном анализе.

Для нормализации распределений значения параметров кривой дофамина трансформированы логарифмически. Для выделения меньшего числа существенных переменных из большого разнообразия параметров кривой применен факторный анализ на основе анализа главных компонент. Число извлекаемых факторов



Параметры кинетики стимулированного выброса дофамина в мозге крыс. Сплошная линия — изменение уровня внеклеточного дофамина во времени. DAC — максимальный уровень дофамина, T_{100} — время достижения максимального уровня; T_{50_1} и T_{50_2} — время достижения уровня 50 % максимума на восходящем и нисходящем участке; T_{80} , T_{20} и T — время достижения уровня 80 и 20 и 0 % максимума на нисходящем участке; $T_0_T_{100}$ — наклон восходящего участка, обусловленный преобладанием выброса дофамина над его обратным захватом; $T_{100_T_{80}}$, $T_{80_T_{20}}$ и $T_{20_T_0}$ — наклоны соответствующих сегментов нисходящего участка кривой, обусловленные преобладанием обратного захвата дофамина и его фазами; FWHH (full width at half height) — время между восходящим и нисходящим участками кривой на половине ее высоты; HL (half-life) — половина времени от момента максимума до исходного уровня; AUC (area under the curve) — площадь под кривой

The parameters of dopamine release and uptake kinetics. Solid line — changes in extracellular dopamine level in time. DAC — maximal level of dopamine, T_{100} — time to reach the maximum level, T_{50_1} and T_{50_2} — time to reach the level of 50% of the maximum in the ascending and descending segment of the curve, T_{80} and T_{20} and T — time to reach the level of 80 and 20 and 0% of the maximum in the descending segment of the curve, $T_0_T_{100}$ — slope of the ascending segment, which is due to predominance of the release of dopamine over its uptake, $T_{100_T_{80}}$, $T_{80_T_{20}}$ and $T_{20_T_0}$ — slopes of the corresponding segments of the descending section of the curve, which is due to predominance of dopamine uptake and due to its various phases, FWHH — full width at half height, HL — half-life, AUC — area under the curve

определено по критерию «каменистой осыпи». Средние между группами сравнивали путем дисперсионного анализа на основе общих линейных моделей с последующим использованием апостериорного (post hoc) анализа Тьюки.

Результаты

В соответствии с общепринятой математической моделью, построенной на основе уравнения Михаэлиса – Ментен, кинетика дофамина определяется четырьмя переменными: DAp , частотой стимуляции, V_{max} и K_m [7, 8]. Каждая из переменных имеет физиологический смысл: DAp — величина удельного выброса дофамина на единицу стимулирующего воздействия, V_{max} — максимальная скорость обратного захвата дофамина, K_m — величина, характеризующая сродство дофамина к транспортеру [1].

На практике кинетику дофамина проще выражать не переменными модели, а параметрами выброса [1]. Для того чтобы определить, как в нашем исследовании параметры выброса соответствуют различным переменным модели, был проведен их факторный анализ [1]. По результатам анализа выделены четыре фактора.

Анализ распределения нагрузок переменных по факторам (табл. 1), а также сопоставление структуры нагрузок с данными литературы о корреляциях переменных модели и параметров выброса позволяют интерпретировать каждый из факторов.

Фактор 1 имеет высокие нагрузки на параметрах, которые, по данным литературы, тесно связаны с переменной K_m (HL, FWNN, T20_0) [1]. Кроме того, фактор 1 имеет большую нагрузку на параметрах, характеризующих интенсивность обратного захвата на финальном, пологом, участке, наклон которого также связан с переменной K_m (T80_20 и T20_0 и наклон T20T0), поэтому фактор 1, вероятнее всего, определяется сродством дофамина к транспортеру. Параметр T20_0 наилучшим образом характеризует данный фактор, так как обладает наибольшей нагрузкой (0,94) и общностью (0,89).

Фактор 2 имеет наибольшую нагрузку на переменной, характеризующей максимальную концентрацию дофамина (DAs), но не связан со скоростью ее достижения (то есть с переменными T100 и T50_1). Связь фактора не только с максимальным уровнем дофамина, но и со

Таблица 1 / Table 1

Факторная структура параметров кинетики выброса дофамина
Factor structure of the parameters of dopamine release and uptake kinetics

Параметр	Фактор 1 (K_m)	Фактор 2 (стимул)	Фактор 3 (V_{max})	Фактор 4 (DAP)
T20_0, с	0,94	0,24	—	—
HL, с	0,92	—	0,34	—
Наклон T20T0, нМ/с	-0,78	0,60	—	—
T80_20, с	0,71	—	0,59	—
DAs, нМ	—	0,99	—	—
Наклон T0T100, нМ/с	—	0,94	—	-0,25
Наклон T100T80, нМ/с	—	0,91	-0,37	—
Наклон T80T20, нМ/с	-0,35	0,86	-0,32	—
AUC, нМ × с	0,44	0,74	0,47	—
T100_80, с	—	—	0,88	—
FWNN, с	0,30	—	0,90	—
T50_2, с	0,37	—	0,85	—
T50_1, с	—	—	—	0,94
T100, с	—	—	0,60	0,68

Примечание. Приведены только значения факторных нагрузок с уровнем достоверности $p \leq 0,05$. В скобках — гипотетическая интерпретация факторов на основе корреляций параметров с членами уравнения модели (по данным литературы). Жирным шрифтом выделены максимальные для данной переменной факторные нагрузки, определяющие ее отношение преимущественно к соответствующему фактору. Обозначения параметров приведены в подписи к рисунку.

скоростью подъема и спуска свидетельствует, что этим фактором является эффективность стимула дофаминергических нейронов. Параметр DAc наилучшим образом характеризует данный фактор, так как обладает наибольшей факторной нагрузкой (0,99) и общностью (0,98).

Фактор 3 имеет большие нагрузки на переменных, характеризующих наклон начального участка кривой обратного захвата и связанных, по данным литературы, с V_{\max} (T100_80, T50_2, наклон T100T80, FWHN). Вероятнее всего, он соответствует переменной V_{\max} и связан с максимально возможной скоростью обратного захвата дофамина [1]. Параметр T100_80 лучше всего характеризует данный фактор среди параметров выброса и обратного захвата, так как одновременно имеет большую факторную нагрузку (0,88) и большое значение общности (0,74).

Фактор 4 связан с переменными, характеризующими наклон восходящего участка кривой (T50_1 и T100), но не связан с максимальным уровнем кривой дофамина. Это позволяет интерпретировать данный фактор как удельную реактивность дофаминергического нервного пути, обозначенную в формуле модели как DAp [8]. Наилучшей характеристикой данного фактора среди параметров выброса и обратного захвата является параметр T50_1, так как он имеет наибольшие значения факторной нагрузки (0,94) и общности (0,87).

Особенности действия выделенных факторов в каждой из трех структур стриатума можно оценить путем межгруппового сравнения средних величин факторных счетов. Дисперсионный анализ показал существенные различия только по первому и третьему фактору.

Таблица 2 / Table 2

Зависимость параметров кинетики выброса и обратного захвата дофамина от структуры мозга
Dependence of the parameters of dopamine release and uptake kinetics on the structure of the brain

Параметр	Дорзальный стриатум	Прилежащее ядро, сердцевина	Прилежащее ядро, оболочка	F	p
Фактор 1	-0,42	0,50^S	-0,30^C	3,72	0,029
HL, с	4,20 ^(C)	9,30^{S(D)}	5,52^C	4,16	0,019
T, с	9,8^C	19,9^{SD}	13,2^C	4,13	0,020
T80_20, с	2,91^C	4,12^{SD}	3,52^C	3,85	0,025
T20_0, с	4,67 ^(C)	13,28^{S(D)}	5,27^C	2,81	0,067
Наклон T20T0, нМ/с	2,39	1,80^S	3,93^C	3,74	0,028
Фактор 3	-0,96^{CS}	0,11^D	0,05^D	2,35	0,040
T50_2, с	1,41^{SC}	3,12^D	2,16^D	4,65	0,012
AUC, нМ × с	173^{SC}	576^D	454^D	4,72	0,012
FWHN, с	2,21^{SC}	4,02^D	3,27^D	3,82	0,026
T100_80, с	0,60^{SC}	0,90^D	0,80^D	3,47	0,036
Фактор 2	-0,29	-0,23	0,15	1,72	0,186
Фактор 4	0,13	0,22	0,28	0,01	0,994
T50_1, с	0,60	0,80	0,80	0,53	0,589
T100, с	1,41	1,71	1,86	1,26	0,289
DAc, нМ	72	89	106	2,16	0,122
Наклон T0T100, нМ/с	56,5	49,8	63,4	0,70	0,501
Наклон T100T80, нМ/с	23,8	19,8	24,5	0,62	0,538
Наклон T80T20 (нМ/с)	15,6	9,3	20,4	1,98	0,144

Примечание. Средние величины параметров выражены в медианах, так как распределение параметров отличалось от нормального. S — достоверно отличие от оболочки прилежащего ядра; C — достоверно отличие от сердцевины прилежащего ядра; D — достоверно отличие от дорзального стриатума ($p \leq 0,05$); F — коэффициент Фишера; p — уровень достоверности для дисперсионного анализа. Жирным шрифтом выделены результаты с уровнем $p \leq 0,05$. Обозначения параметров приведены в подписи к рисунку.

рам ($F(2, 77) = 3,92$; $p = 0,024$; $F(2, 77) = 5,14$; $p = 0,008$ соответственно).

Различие по фактору 1 обусловлено более высоким его уровнем в сердцевине прилежащего ядра по сравнению с оболочкой и дорзальным стриатумом ($p \leq 0,01$). Таким образом, в сердцевине прилежащего ядра финальная фаза обратного захвата дофамина замедлена по сравнению с оболочкой и дорзальным стриатумом. Дисперсионный анализ по отдельным параметрам выброса подтверждает этот вывод (см. табл. 2).

Различие по фактору 3 объясняется тем, что его величина в дорзальном стриатуме меньше, чем в каждом из отделов вентрального ($p \leq 0,01$). Таким образом, максимальная скорость обратного захвата дофамина, наблюдающаяся в начальной его фазе, выше в дорзальном стриатуме, чем в вентральном (см. табл. 2). Этот вывод подтверждают и результаты дисперсионного анализа по отдельным параметрам выброса (см. табл. 2).

Обсуждение

Результаты свидетельствуют, что множество параметров волны выброса и обратного захвата дофамина определяется несколькими факторами, которые, по-видимому, соответствуют переменным математической модели на основе уравнения Михаэлиса – Ментен [1]. При этом наилучшим образом характеризуют эти факторы следующие переменные: T50_1 для фактора удельной реактивности дофаминергического ядра на единицу стимула (переменная DA_p в модели), DA_c для фактора эффективности стимуляции (частота стимуляции в модели, но, по-видимому, и сила тока, и расположение стимулирующего электрода), T100_80 для фактора максимально возможной производительности системы обратного захвата дофамина (V_{\max} в модели), T20_0 для фактора минимальной производительности системы обратного захвата (переменная K_m в модели).

Вместе с тем кинетика вызванного выброса дофамина в различных структурах стриатума имеет свои особенности. В сердцевине прилежащего ядра особенность обратного захвата дофамина заключается в том, что его финальная фаза замедлена. Это характеризуется меньшим наклоном кривой на участке и комплексом отличий параметров кривой. Результат соответствует данным литературы [6]. Наклон этого участка кривой тесно связан с переменной K_m модели Михаэлиса – Ментен, во многом зависящей от сродства дофамина к его транспортеру [1]. Таким образом, можно пред-

положить, что сродство дофамина к транспортеру в сердцевине прилежащего ядра меньше, чем в его оболочке и в дорзальном стриатуме. Противоречие данным литературы [2] может быть связано с тем, что они получены в результате исследования, выполненного на срезах мозга, а не *in vivo*, как наше.

Обратный захват дофамина в дорзальном стриатуме отличается более крутой начальной фазой, что согласуется с данными литературы [9]. Эта фаза самая быстрая и тесно связана с переменной модели V_{\max} , характеризующей максимально возможную производительность системы обратного захвата дофамина [1].

Выводы

Наилучшим образом кривую выброса и обратного захвата дофамина описывают параметры T50_1, DA_c, T100_80 и T20_0. Кинетика стимулированного выброса и обратного захвата дофамина различается в пределах дорзального и вентрального стриатума. В сердцевине прилежащего ядра по сравнению с оболочкой и дорзальным стриатумом финальная фаза обратного захвата дофамина замедлена. Обратный захват дофамина в дорзальном стриатуме отличает более крутая начальная фаза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Yorgason JT, Espana RA, Jones SR. Demon voltammetry and analysis software: analysis of cocaine-induced alterations in dopamine signaling using multiple kinetic measures. *J Neurosci Methods*. 2011;202(2):158-164. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.03.001>.
2. Jones SR, O'Dell SJ, Marshall JF, Wightman RM. Functional and anatomical evidence for different dopamine dynamics in the core and shell of the nucleus accumbens in slices of rat brain. *Synapse*. 1996;23(3):224-231. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199607\)23:3<224::AID-SYN12>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199607)23:3<224::AID-SYN12>3.0.CO;2-Z).
3. Jones SR, Mathews TA, Budygin EA. Effect of moderate ethanol dose on dopamine uptake in rat nucleus accumbens *in vivo*. *Synapse*. 2006;60(3):251-255. <https://doi.org/10.1002/syn.20294>.
4. Мухин В.Н., Сизов В.В., Павлов К.И., Клименко В.М. β-Амилоид 25-35 подавляет секреторную активность дофаминергических систем мозга крыс // Российский физиологический журнал им И.М. Сеченова. – 2017. – Т. 103. – № 12. – С. 1350–1360. [Mukhin VN, Sizov VV, Pavlov KI, Klimenko VM. Amyloid β 25-35 downregulates phasic secretory activity of the brain dopaminergic systems

- in rats. *Russian journal of physiology*. 2017;103(12):1350-1360. (In Russ.)]
5. González-Mora JL, Salazar P, Martín M, Mas M. Monitoring extracellular molecules in neuroscience by *in vivo* electrochemistry: methodological considerations and biological applications. In: *In Vivo Neuropharmacology and Neurophysiology*. Ed. by A. Philippu. New York: Springer New York; 2017. P. 181-206.
 6. Sadoris MP. Terminal dopamine release kinetics in the accumbens core and shell are distinctly altered after withdrawal from cocaine self-administration. *eNeuro*. 2016;3(5). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0274-16.2016>.
 7. Wightman RM, Amatorh C, Engstrom RC, et al. Real-time characterization of dopamine overflow and uptake in the rat striatum. *Neuroscience*. 1988;25(2):513-523. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90255-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90255-2).
 8. Wightman RM, Zimmerman JB. Control of dopamine extracellular concentration in rat striatum by impulse flow and uptake. *Brain Res Rev*. 1990;15(2):135-144. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(90\)90015-g](https://doi.org/10.1016/0165-0173(90)90015-g).
 9. Harun R, Grassi CM, Munoz MJ, et al. Neurobiological model of stimulated dopamine neurotransmission to interpret fast-scan cyclic voltammetry data. *Brain Res*. 2015;1599:67-84. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.12.020>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Валерий Николаевич Мухин — канд. мед. наук, старший научный сотрудник Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-0999-6847>. SPIN-код: 3655-9126. E-mail: Valery.Mukhin@gmail.com.

Иван Романович Боровец — аспирант, младший научный сотрудник Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

Valery N. Mukhin — PhD, senior scientific researcher, I.P. Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0999-6847>. SPIN-code: 3655-9126. E-mail: Valery.Mukhin@gmail.com.

Ivan R. Borovets — postgraduate student, junior scientific researcher, I.P. Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Вадим Викторович Сизов — ведущий инженер Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

Константин Иванович Павлов — канд. психол. наук, старший научный сотрудник Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. SPIN-код: 4135-4264.

Виктор Матвеевич Клименко — д-р мед. наук, профессор, заведующий Физиологическим отделом им. И.П. Павлова, заведующий лабораторией нейробиологии интегративных функций мозга, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-9701-4537>. SPIN-код: 8709-5642.

Vadim V. Sizov — lead engineer, I.P. Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Konstantin I. Pavlov — PhD, senior scientific researcher, I.P. Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 4135-4264.

Victor M. Klimenko — MD, PhD, Professor and Head of I.P. Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9701-4537>. SPIN-code: 8709-5642.

✉ **Контактное лицо / Corresponding author**

Валерий Николаевич Мухин / Valery N. Mukhin
E-mail: Valery.Mukhin@gmail.com