

**АКТИВНОСТЬ СЕРТОНИНОВОЙ СИСТЕМЫ
ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ МОЗГА У КРЫС С ВЫСОКОЙ
И НИЗКОЙ ГЕНЕРАЛИЗАЦИЕЙ СТРАХА ОБСТАНОВКИ**

© Н. Б. Саульская, О. Э. Марчук

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия
E-mail: nbs@infran.ru

На крысах методом внутримозгового микродиализа показано, что выработка условно-рефлекторной реакции страха (сочетание звукового условного сигнала с болевым раздражением в камере А) сопровождается выбросом серотонина в медиальной префронтальной коре, который отсутствует у животных контрольной группы (те же процедуры, но без болевого раздражения). Выброс серотонина, наблюдаемый во время выработки реакции страха, был высоким у животных, демонстрировавших впоследствии значительное замирание (показатель страха) в камере Б, не ассоциируемой с болевым раздражением (высокая генерализация страха обстановки). У крыс, характеризующихся низким замиранием в камере Б (низкая генерализация страха обстановки) выброс серотонина был низким и не коррелировал с замиранием в камере А. Эти данные свидетельствуют, что активация серотонинергического входа медиальной префронтальной коры при выработке условно-рефлекторной реакции страха предсказывает степень генерализации обстановочного компонента этой реакции.

Ключевые слова: выброс серотонина, медиальная префронтальная кора, прижизненный внутримозговой микродиализ, генерализация страха обстановки.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 4. С. 466—476. 2018

N. B. Saulskaya, O. E. Marchuk. SEROTONERGIC ACTIVITY OF THE BRAIN PREFRONTAL CORTEX IN RATS WITH HIGH AND LOW CONTEXTUAL FEAR GENERALIZATION. I. P. Pavlov Institute of Physiology of the RAS, St. Petersburg, Russia; e-mail: nbs@infran.ru

It was shown in rats by means of in vivo microdialysis that an acquisition of a conditioned fear response (paired presentation of an auditory conditioned stimulus and inescapable footshock in box A) was accompanied by serotonin efflux in the medial prefrontal cortex that was not observed in control rats (same procedure no footshock). The efflux was high in rats showing later high freezing (the fear index) in box B previously not paired with footshock (high contextual fear generalization) and it was low in rats characterized by low freezing in box B (low contextual fear generalization), but it did not interfere with freezing in box A. The data obtained indicate that the medial prefrontal cortex serotonergic activation during the conditioned fear acquisition might predict the extent of contextual fear generalization.

Key words: serotonin efflux, medial prefrontal cortex, in vivo microdialysis, contextual fear generalization.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 4. P. 466—476. 2018

Способность распознавать опасность и вовремя на нее реагировать необходима для выживания. Вместе с тем не менее важно дифференцировать сигналы опасности от похожих, но безопасных стимулов. Дефицит этого процесса, предположительно связанный с дефицитом дифференцировочного торможения, приводит к генерализации вызываемого опасностью страха. Генерализация страха выражается в проявлениях страха не только на потенциально опасные, но и на нейтральные стимулы, являясь одной из центральных характеристик ряда социально значимых стрессовых расстройств [5–9]. Моделью генерализации страха на животных является дифференцировка по И. П. Павлову: животному после выработки условно-рефлекторной реакции страха (модель страха) на условный сигнал путем его сочетания с неизбежным болевым раздражением, предъявляют другой сигнал — дифференцировочный, не сочетавшийся с болевым раздражением [17, 20]. Возникающие при этом реакции страха отражают степень генерализации этой условно-рефлекторной реакции.

Исследования последних лет показали, что медиальная префронтальная кора, являющаяся одним из высших центров внутримозговой системы страха [10, 12, 17, 19], вовлечена в тормозный контроль генерализации условно-рефлекторной реакции страха [7, 9, 13, 14, 17, 20, 22], а недавно полученные нами данные свидетельствуют об участии в этом процессе нитергической системы этой области коры [1]. Однако вклад других нейромодуляторных систем медиальной префронтальной коры, в частности ее серотонинергической системы в регуляцию генерализации страха, ранее не изучался. Вместе с тем данные литературы свидетельствуют, что серотонинергические сигналы, приходящие из дорсального и медианного ядер шва [2], играют важную роль в организации функций медиальной префронтальной коры, регулируя нейронную возбудимость и синаптическую пластичность [4, 16].

Цель работы заключалась в проверке предположения, что серотонинергическая система медиальной префронтальной коры может принимать участие в контроле генерализации условно-рефлекторной реакции страха. Таких сведений в литературе нет. Для этого были изучены изменения уровня внеклеточного серотонина в медиальной префронтальной коре в ходе выработки условно-рефлекторной реакции страха (сочетание звуковых и обстановочных условных сигналов с неизбежным болевым раздражением) и исследована возможная взаимосвязь таких изменений с показателями формирования и генерализации этой условно-рефлекторной реакции.

МЕТОДИКА

Работа проведена на крысах-самцах линии Спрег—Доули массой 260—350 г ($n = 21$) из биocolлекции «Colлекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, поддержанной Программой биоресурсных коллекций ФАНО России.

В работе был использован метод прижизненного внутримозгового микродиализа. Крысам под наркозом (рометар, 1.4 мг/100 г массы и золетил, 5 мг/100 г массы, внутримышечно) унилатерально имплантировали концентрические диализные канюли в медиальную префронтальную кору (вперед от брегмы — 3 мм, латеральнее стреловидного шва — 0.5 мм, погружение — 4 мм от поверхности мозга), как ранее описано для прилежащего ядра [18]. На следующий день (экспериментальный день 1) крыс тестировали в установке

«открытое поле» (70×70×35 см) в течение 10 мин, регистрируя горизонтальную двигательную активность (пересечения секторов установки). Затем каждую крысу помещали в домашнюю клетку и начинали диализную перфузию медиальной префронтальной коры искусственной спинно-мозговой жидкостью [18] со скоростью 1 мкл/мин. Использовали шприцевой диализный насос SP-300 («Next Advance», США). После стабилизационного периода (1.5 ч) начинали сбор фоновых порций диализата (5 штук, по 15 мин каждая), после чего животных делили на группы: экспериментальную ($n = 14$) и контрольную ($n = 7$). Далее у животных экспериментальной группы вырабатывали условно-рефлекторную реакцию страха. Для чего каждую крысу помещали в условно-рефлекторную камеру с решетчатым покрытием пола (камера А, 30×30×35 см) на 5 мин и предъявляли условный сигнал (CS+) — непрерывный тон (1000 Гц, 5 раз по 10 с, интервал 1 мин), который сочетался на последней секунде звучания с электрокожным раздражением лап (1.5 мА, 1 с). После этого животное возвращали в домашнюю клетку. Спустя 2 ч проводили дифференцировочную сессию 1, целью которой было познакомить животное с безопасными сигналами: крысу помещали на 5 мин в камеру Б (30×30×35 см, белый гладкий пол, белые стены), где предъявляли дифференцировочный сигнал (CS-) — прерывистый тон (1000 Гц, 0.06 с — звук, 0.06 с — пауза; 5 раз по 10 с, интервал 1 мин), но без болевого раздражения. Через 5 мин крысу возвращали в домашнюю клетку на 70 мин, после чего эксперимент завершали. На этом этап обучения заканчивался. Диализат (15-минутные порции) собирали в течение всего экспериментального дня. На следующий день (экспериментальный день 2) животных помещали на 5 мин в крестообразный лабиринт (открытые рукава 50×14 см; закрытые рукава 50×14×40 см; центральная платформа 14×14 см) для определения уровня тревожности (время в открытых рукавах лабиринта). Спустя 2 ч крыс тестировали на генерализацию условно-рефлекторной реакции страха в ходе дифференцировочной сессии 2, которую проводили так же, как дифференцировочную сессию 1, а через 2 ч после нее — на выработанность условно-рефлекторной реакции страха. В ходе последнего теста каждую крысу помещали на 5 мин в камеру А, где 1 раз в мин предъявляли условный сигнал CS+ в том же временном стереотипе, что и при выработке реакции страха, но без болевого раздражения. После этого животное возвращали в домашнюю клетку и эксперимент завершали. Во время этих тестов регистрировали время замирания (с) на условный или дифференцировочный сигналы — параметр, отражающий степень выработанности реакции страха на звуковой сигнал и степень ее генерализации соответственно. Суммарное замирание (с) животного в ходе 5 предъявлений условного или дифференцировочного звуковых сигналов во время каждого теста выражали в процентах по отношению к суммарной длительности сигнала за тест (50 с). На следующий день (экспериментальный день 3) животных тестировали на проявления генерализованного страха обстановки, а затем на выработанность реакции страха обстановки при помещении сначала в дифференцировочную камеру Б, а через 2 ч — в условно-рефлекторную камеру А. Показателем генерализации условно-рефлекторной реакции страха обстановки в этих тестах было замирание (с) во время пребывания в дифференцировочной камере Б, а показателем выработанности реакции страха обстановки — замирание в условно-рефлекторной камере А. Длительность каждого теста была 5 мин. Звуковые сигналы в этих тестах не предъявляли. По результатам этих тестов были выделены 2 подгруппы животных: подгруппа «Высокая генерализация» ($n = 8$), характеризующаяся большим временем замирания в камере Б (больше 200 с за тест), и подгруппа

«Низкая генерализация» ($n = 6$), характеризующаяся меньшим замиранием в камере Б (меньше 200 с за тест).

С животными контрольной группы проделывали такие же процедуры, но без болевого раздражения в первый день экспериментов. Во время тестов проводили видеорегистрацию поведения на персональном компьютере с помощью веб-камеры («Logitech», Китай).

Уровень серотонина в диализате медиальной префронтальной коры определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Хроматографическая система состояла из насоса (LC-20AD, Shimadzu, Германия), инжектора образцов (7725 Rheodyne, США), хроматографической колонки для ультраэффективной жидкостной хроматографии (150×2.1 мм, зерно 2.6 мкм C18, Kinetex, Phenomenex, США) и электрохимического детектора (Proceder, Antec Leyden, Нидерланды). Напряжение на рабочем электроде было +0.61 В. Подвижная фаза содержала: 0.1 М $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 2 мМ КСl; 0.5 мМ ЭДТА; 0.26 мМ октилсульфоната натрия; 11 % карбинола; рН 5. Поток — 0.135 мл/мин при давлении около 170 бар. Регистрацию и обработку хроматограмм осуществляли в режиме реального времени (МультиХром 1.72, Амперсэнд, Россия). Содержание серотонина в каждой диализной пробе выражали в нМ/л, а затем — в процентах по отношению к собственному среднему фону перед тестом. В конце экспериментов осуществляли морфологический контроль попаданий. В обработку были включены крысы с локализацией канюль в медиальной префронтальной коре.

Статистическую обработку проводили с использованием статистического пакета SigmaStat (3.0). Сравнение изменений уровня внеклеточного серотонина относительно фона осуществляли методом однофакторного дисперсионного анализа для повторяющихся замеров (фактор — время, F-критерий). За ним следовало сравнение изменений в отдельных временных точках относительно фона по критерию Бонферрони, уровень значимости для которого устанавливался $p < 0.01$. Межгрупповое сравнение и сравнение между разными тестами проводили методом двухфакторного дисперсионного анализа (первый фактор — группа или тест, второй фактор — время, F-критерий) с последующим сравнением групп в конкретных временных точках по критерию Бонферрони. Сравнение параметров поведения осуществляли с помощью t -критерия Стьюдента или критерия Манна—Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фоновые уровни серотонина в диализате медиальной префронтальной коры в этих экспериментах составляли в экспериментальной группе — 0.21 ± 0.02 нМ ($n = 14$), а в контрольной группе — 0.20 ± 0.02 нМ ($n = 7$), что близко к данным других исследователей [15, 21]. Группы не различались по этому показателю ($t = 0.5$, $p = 0.6$).

Выработка условно-рефлекторной реакции страха (сочетание условного сигнала CS+ с болевым раздражением в камере А) приводила к длительному (30 мин) подъему уровня внеклеточного серотонина в медиальной префронтальной коре относительно собственного фона перед тестом (рис. 1, А; $F_{9,117} = 6.4$, $p < 0.001$). Межгрупповое сравнение показало, что такой подъем статистически значимо отличается от изменений уровня внеклеточного серотонина в этой области коры в ходе контрольного теста к выработке условно-рефлекторной реакции страха — те же процедуры, но без болевого раздражения (рис. 1, А; $F_{9,190} = 3.4$, $p < 0.001$).

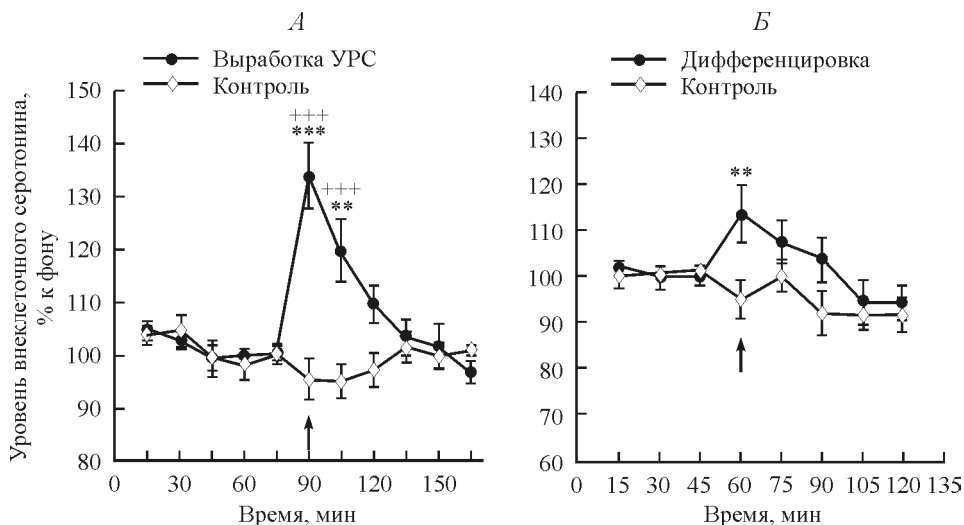


Рис. 1. Изменения уровня внеклеточного серотонина в медиальной префронтальной коре у животных экспериментальной группы (А) — в ходе выработки условно-рефлекторной реакции страха (Выработка УРС) и (Б) — в ходе дифференцировочной сессии 1 (Дифференцировка), а также у животных контрольной группы (Контроль). По оси абсцисс — время, мин; по оси ординат — уровень внеклеточного серотонина, % к фону; разброс на графиках — ошибка среднего. Стрелка — начало теста. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ — по сравнению с фоновым уровнем перед тестом. +++ $p < 0.01$ — по сравнению с контролем.

Предъявление животным дифференцировочного сигнала в камере Б без болевого раздражения в ходе дифференцировочной сессии 1 тоже вызывало небольшой ($114 \pm 6\%$), но статистически значимый рост уровня внеклеточного серотонина в медиальной префронтальной коре относительно собственного фонового уровня перед тестом (рис. 1, Б; $F_{7,91} = 2.7$, $p = 0.005$). Но этот подъем по данным двухфакторного дисперсионного анализа не отличался от изменений уровня серотонина у животных контрольной группы в ходе контрольного теста к дифференцировке 1 ($F_{7,152} = 1.4$, $p = 0.22$).

Предъявление животным контрольной группы условного сигнала в камере А (контроль к выработке условно-рефлекторной реакции страха) и дифференцировочного сигнала в камере Б (контроль к дифференцировке 1) не оказывали влияния на уровень внеклеточного серотонина в медиальной префронтальной коре (рис. 1, А, Б; $F_{9,54} = 1.8$, $p = 0.08$ и $F_{7,42} = 2.2$, $p = 0.06$ соответственно).

Анализ поведения животных через сутки после обучения (экспериментальный день 2) показал, что крысы опытной группы характеризуются значительным замиранием ($80 \pm 4\%$) на условный звуковой сигнал CS+ в камере А (рис. 2) и меньшим замиранием ($56 \pm 6\%$) на дифференцировочный сигнал CS- в камере Б ($t = 2.8$; $p = 0.01$), что свидетельствует о различии этими животными опасных и безопасных звуковых раздражителей через сутки после выработки реакции страха. При этом замирание животных опытной группы на условный и на дифференцировочный сигналы было выше, чем фоновый уровень неподвижности крыс контрольной группы во время соответствующих контрольных тестов (рис. 2; $t = 4.4$; $p < 0.001$ и $t = 2.5$; $p = 0.02$ соответственно).

Тестирование животных на проявления реакции страха, вызываемые обстановками стимулами (экспериментальный день 3) показало, что крысы

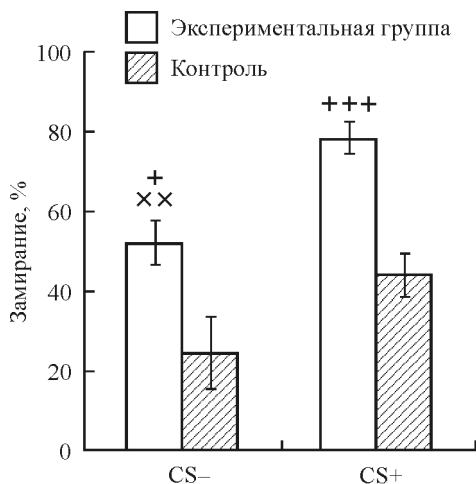


Рис. 2. Замирание (% к длительности звукового сигнала) на условный (CS+) и дифференцировочный (CS-) звуковые сигналы (экспериментальный день 2) у животных экспериментальной группы, а также уровень неподвижности животных контрольной группы.

+ $p < 0.05$; +++ $p < 0.001$ — по сравнению с контролем. xx $p < 0.01$ — по сравнению с замиранием на CS+.

экспериментальной группы характеризовались значительным замиранием в условно-рефлекторной камере А (195 ± 16 с), статистически значимо превосходящим уровень неподвижности животных контрольной группы ($t = 2.9$; $p = 0.01$). При этом уровень замирания в дифференцировочной камере Б значительно варьировал у отдельных животных (от 64 до 297 с за тест), что свидетельствовало о разном уровне генерализации реакции страха обстановки. По этому критерию были выделены 2 подгруппы животных: подгруппа «Высокая генерализация» ($n = 8$), характеризующаяся большим временем замирания в камере Б (больше 200 с за тест), и подгруппа «Низкая генерализация» ($n = 6$), характеризующаяся меньшим замиранием в камере Б (меньше 200 с за тест) (рис. 3, А). Уровень замирания в камере Б у животных обеих подгрупп был выше, чем уровень неподвижности крыс контрольной группы во время соответствующего контрольного теста (рис. 3, А; $t = 6.5$, $p < 0.001$ — для подгруппы «Высокая генерализация» и $t = 2.2$, $p = 0.049$ для подгруппы «Низкая генерализация»).

Животные выделенных подгрупп характеризовались одинаковой выработкой условно-рефлекторной реакции страха обстановки, поскольку они не различались по замиранию в условно-рефлекторной камере А (рис. 3, А; $t = 0.1$, $p = 0.9$). Данный показатель был выше в обеих подгруппах, чем уровень неподвижности крыс контрольной группы в ходе соответствующего контрольного теста (рис. 3, А; $t = 2.8$, $p = 0.02$ — для подгруппы «Высокая генерализация» и $t = 2.7$, $p = 0.02$ для подгруппы «Низкая генерализация»).

Анализ изменений уровня серотонина во время выработки условно-рефлекторной реакции страха у животных выделенных подгрупп показал, что у крыс обеих подгрупп выработка условно-рефлекторной реакции страха сопровождалась подъемом уровня внеклеточного серотонина в медиальной префронтальной коре относительно фона (рис. 3, Б; $F_{10, 70} = 12.4$, $p < 0.001$) для подгруппы «Высокая генерализация», $F_{10, 50} = 2.2$, $p = 0.03$ для подгруппы «Низкая генерализация»). Но выраженность такого подъема у животных этих подгрупп была разной. А именно, по данным двухфакторного дисперсионно-

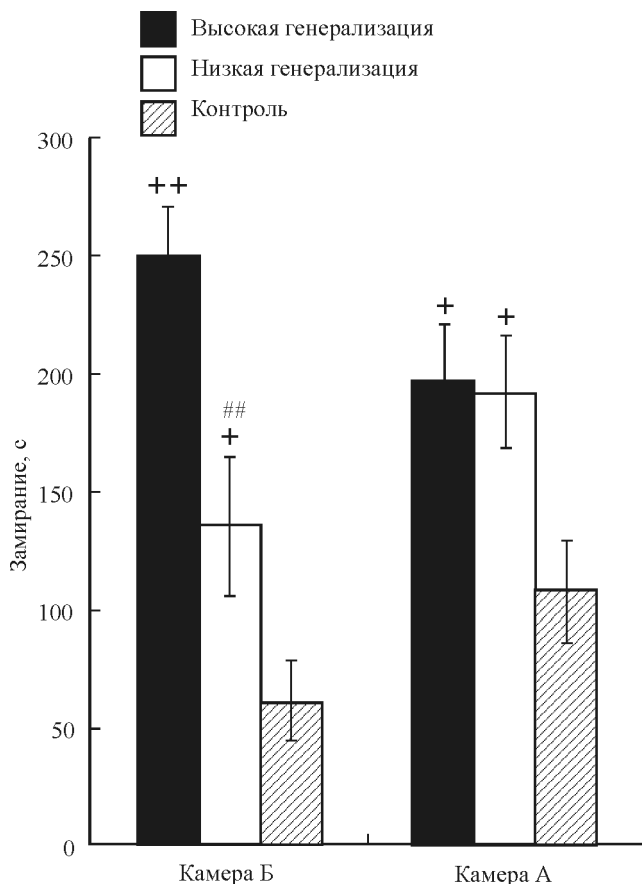


Рис. 3. Замирание (с) в дифференцировочной камере Б и в условно-рефлекторной камере А животных подгрупп «Высокая генерализация» и «Низкая генерализация» (экспериментальный день 3), а также уровень неподвижности крыс контрольной группы.

$p < 0.01$ — по сравнению подгрупп между собой; + $p < 0.05$; ++ $p < 0.001$ — по сравнению с контролем.

го анализа, животные подгруппы «Высокая генерализация» характеризовались более значительным ростом уровня внеклеточного серотонина в медиальной префронтальной коре во время выработки условно-рефлекторной реакции страха по сравнению с крысами подгруппы «Низкая генерализация» (рис. 3, Б; $F_{10, 132} = 2.9$, $p = 0.003$). Межгрупповое сравнение показало, что подъем уровня внеклеточного серотонина в медиальной префронтальной коре во время выработки реакции страха у животных обеих подгрупп был выше, чем изменения уровня серотонина в этой корковой области в ходе контрольного теста к выработке у животных контрольной группы (рис. 3, Б; $F_{10, 143} = 10.0$, $p < 0.001$ для подгруппы «Высокая генерализация», $F_{10, 50} = 3.1$, $p = 0.002$ для подгруппы «Низкая генерализация»). Фоновый уровень внеклеточного серотонина в медиальной префронтальной коре перед выработкой условно-рефлекторной реакции страха составлял в подгруппе «Высокая генерализация» 0.21 ± 0.03 нМ ($n = 8$), а в подгруппе «Низкая генерализация» — 0.22 ± 0.02 нМ ($n = 6$). Подгруппы не различались по этому показателю ($t = 0.2$, $p = 0.8$) (рис. 4).

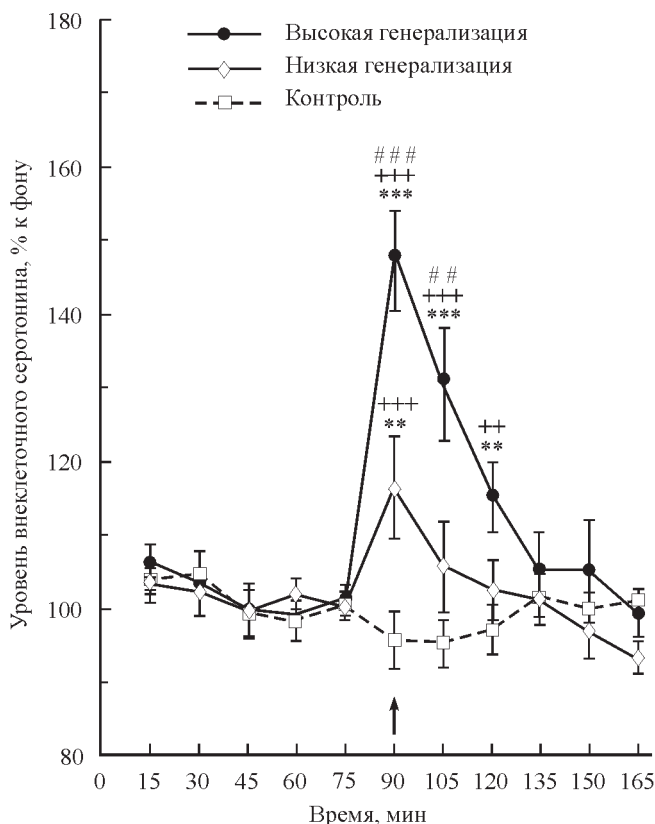


Рис. 4. Изменения уровня внеклеточного серотонина в медиальной префронтальной коре в ходе выработки условно-рефлекторной реакции страха у животных подгрупп «Высокая генерализация» и «Низкая генерализация», а также у крыс контрольной группы.

** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ — по сравнению с фоновым уровнем перед тестом; ++ $p < 0.01$; +++ $p < 0.01$ по сравнению с контролем; ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$ при сравнении подгрупп между собой. Остальные обозначения как на рис. 1.

Крысы подгрупп «Низкая генерализация» и «Высокая генерализация» не различались по времени замирания на дифференцировочный звуковой сигнал CS- (рис. 5, А; $t = 1.0$, $p = 0.4$) и на условный звуковой сигнал CS+ (рис. 5, А; $t = 0.5$, $p = 0.6$) (экспериментальный день 2). Не было выявлено различий между подгруппами по величине горизонтальной двигательной активности в тесте «Открытое поле» (рис. 5, Б; $t = 0.5$, $p = 0.7$) и по показателю тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте (время пребывания в открытых рукавах) (рис. 5, В; $t = 0.2$, $p = 0.9$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Серотонинергическая система ЦНС играет важную роль в контроле формирования, проявлений и угасания страха в норме, а также в дисфункции этих процессов при патологии [3]. Вместе с тем вклад серотонинергической нейротрансмиссии в механизмы генерализации страха исследован значительно меньше. Нам известна всего одна работа, в которой показано, что мыши,

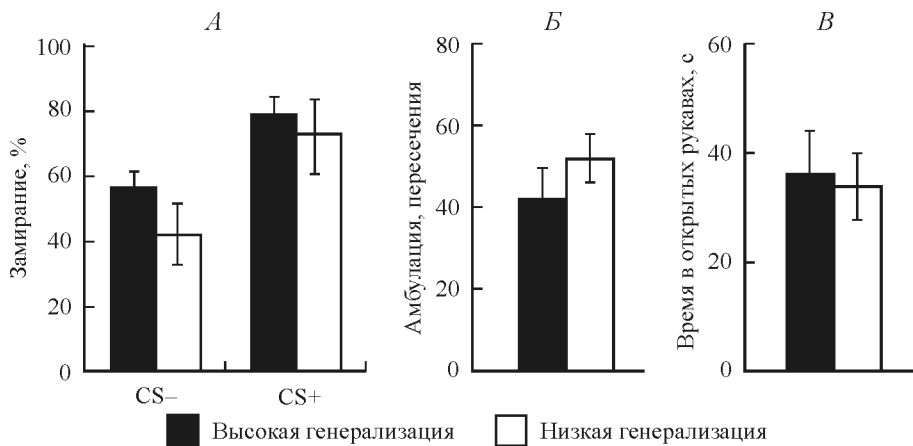


Рис. 5. Сравнение параметров поведения животных подгрупп «Высокая генерализация» и «Низкая генерализация».

A — замирание (% к длительности звукового сигнала) на условный (CS+) и дифференцировочный (CS-) звуковые сигналы (экспериментальный день 2), *Б* — горизонтальная двигательная активность в открытом поле (пересечения), *В* — время пребывания в открытых рукавах крестообразного лабиринта, с.

нокаутные по гену *5HT1A* рецепторов серотонина, характеризуются усилением проявлений специализированного и генерализованного страха обстановки (увеличением длительности замирания в условно-рефлекторной камере и в дифференцировочной камере соответственно, ранее сочетавшейся и не сочетавшейся с болевым раздражением) [11]. Эти данные свидетельствуют, что серотонинергическая система мозга в целом участвует в контроле генерализации страха обстановки, хотя такое участие, видимо, не селективно.

Результаты настоящей работы позволяют предполагать, что серотонинергические механизмы медиальной префронтальной коры могут вносить вклад в этот процесс. Мы показали, что животные, демонстрирующие высокую генерализацию условно-рефлекторной реакции страха обстановки (длительное время замирания в дифференцировочной камере *Б*), характеризуются во время ее выработки более значительным выбросом серотонина в медиальной префронтальной коре по сравнению с крысами, демонстрирующими впоследствии низкую генерализацию страха обстановки (небольшое время замирания в камере *Б*). Эти данные впервые свидетельствуют, что степень активации серотонинергической системы медиальной префронтальной коры во время выработки условно-рефлекторной реакции страха (модель формирования страха) предсказывает степень последующей генерализации обстановочного компонента этой реакции: чем выше серотонинергическая активация, тем выше будет последующая генерализация. При этом мы не обнаружили взаимосвязи выброса серотонина в медиальной префронтальной коре во время обучения и степени выработанности реакции страха. Все это позволяет предположить, что серотонинергическая нейротрансмиссия данной области коры не вносит заметный вклад в формирование условно-рефлекторной реакции страха обстановки, но участвует в ее генерализации.

При использовании методов разрушений и инактивации медиальной префронтальной коры показано, что эта область играет важную роль в тормозном контроле генерализации страха, вызываемого звуковыми и обстановочными сигналами опасности [20, 22]. Сдерживающее влияние медиальной

префронтальной коры на генерализацию страха подтверждают данные магниторезонансных томографических исследований на людях [7, 9, 14]. Более того, наши недавние исследования продемонстрировали, что торможение медиальной префронтальной корой генерализации условно-рефлекторной реакции страха осуществляется при участии нитрергической системы этой области [1]. Результаты настоящей работы свидетельствуют в пользу того, что активация серотонинергического входа медиальной префронтальной коры, напротив, может усиливать генерализацию реакции страха на этапе формирования этой условно-рефлекторной реакции. Эти данные позволяют предположить, что серотонинергический вход медиальной префронтальной коры, возможно, уменьшает тормозное действие этой области на генерализацию страха.

Следует подчеркнуть, что обнаруженные в наших экспериментах различия по уровню замирания в дифференцировочной камере между животными подгрупп «Высокая генерализация» и «Низкая генерализация» не являются следствием исходных двигательных различий между ними и различий в уровне тревожности, поскольку животные этих подгрупп не различались по двигательной активности в тесте «открытое поле» и по времени пребывания в открытых рукавах крестообразного лабиринта. Более того, животные выделенных подгрупп не различались по способности замирать при появлении явных признаков опасности, поскольку они демонстрировали примерно равное замирание в потенциально опасной камере А, а также при предъявлении условных звуковых сигналов, ранее сочетавшихся с болевым раздражением. Также не было выявлено различий между подгруппами по времени замирания на дифференцировочный звуковой сигнал, не ассоциируемый с болевым раздражением. Все это свидетельствует, что различия между подгруппами по времени замирания в дифференцировочной камере, по всей видимости, связаны с различиями в генерализации обстановочного компонента условно-рефлекторной реакции страха.

Таким образом, полученные в работе данные свидетельствуют, что выработка условно-рефлекторной реакции страха, моделирующая формирование страха, сопровождается активацией серотонинергической системы медиальной префронтальной коры, которая, возможно, способствует генерализации обстановочного компонента этой условно-рефлекторной реакции, не влияя на ее формирование. Эти данные, рассмотренные вместе с нашими прежними результатами о тормозном действии нитрергической системы медиальной префронтальной коры на генерализацию реакции страха [1], позволяют предположить, что медиальная префронтальная кора обладает нейрхимическими механизмами, позволяющими двунаправленно влиять на процессы генерализации страха на этапе его формирования, тормозя или усиливая генерализацию в зависимости от обстоятельств.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 16-04-00449.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Саульская Н. Б., Судоргина П. В. Активность нитрергической системы медиальной префронтальной коры крыс с высокой и низкой генерализацией условнорефлекторной реакции страха. Журн. высш. нерв. деятельности. 65(3): 372—381. 2015.

[2] Azmitia E. C., Segal M. An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. J. Comp. Neurol. 179(3): 641—667. 1978.

- [3] *Bauer E. P.* Serotonin in fear conditioning processes. *Behav. Brain Res.* 277(15): 68—77. 2015.
- [4] *Celeda P., Puig V., Artigas F.* Serotonin modulation of cortical neurons and networks. *Front. Integr. Neurosci.* doi: 10.3389/fnint.2013.00025. 7. Article 25. 2013.
- [5] *Dusmoor J. E., Mitroff S. R., LaBar K. S.* Generalization of conditioned fear along a dimension of increasing fear intensity. *Learn. Mem.* 16(7): 460—469. 2009.
- [6] *Gotlib I. H., Joormann J.* Cognition and depression: current status and future directions. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 6: 285—312. 2010.
- [7] *Greenberg T., Carlson J. M., Cha J., Hajcak G., Mujica-Parodi L. R.* Ventromedial prefrontal cortex reactivity is altered in generalized anxiety disorder during fear generalization. *Depress. Anxiet.* 30(3): 242—250. 2013.
- [8] *Jovanovic T., Kazama A., Bachevalier J., Davis M.* Impaired safety signal learning may be a biomarker of PTSD. *Neuropharmacology.* 62(2): 695—704. 2012.
- [9] *Kaczkurkin A. N., Burton P. C., Chazin S. M., Manbeck A. B., Espenses-Sturges T., Cooper S. E., Sponheim S. R., Lissek S.* Neural substrates of overgeneralized conditioned fear in PTSD. *Am. J. Psychiatry.* 174(2): 125—134. 2017.
- [10] *Kim J. J., Jung W. J.* Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: a critical review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 30(2): 188—202. 2006.
- [11] *Klemenhagen K. C., Gordon J. A., David D. J., Hen R., Gross C. T.* Increased fear response to contextual cues in mice lacking the 5-HT_{1A} receptor. *Neuropsychopharmacology.* 31(1): 101—111. 2006.
- [12] *LeDoux J. E.* Emotional circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 23: 155—184. 2000.
- [13] *Likhtik E., Stuenkel J. M., Topivala M. A., Xarris A., Gordon J. A.* Prefrontal entrainment of amygdala activity signals safety in learned fear and innate anxiety. *Nat. Neurosci.* 17(1): 106—113. 2014.
- [14] *Lissek S., Bradford D. E., Alvarez R. P., Burton P., Espenses-Sturges T., Reynolds R. C., Grillon C.* Neural substrates of classically conditioned fear-generalization in human: a parametric fMRI study. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 9(8): 1134—1142. 2014.
- [15] *Mork A., Russel R. V., de Jong I. E. M., Smagin G.* Effects of the 5-HT₆ receptor antagonist idalopiridine on extracellular levels of monoamines, glutamate and acetylcholine in the rat medial prefrontal cortex. *Eur. J. Pharmacol.* 799: 1—6. 2017.
- [16] *Puig M. V., Artigas F., Celada P.* Modulation of the activity of pyramidal neurons in rat prefrontal cortex by raphe stimulation in vivo: Involvement of serotonin and GABA. *Cerebral Cortex.* 15(1): 1—14. 2005.
- [17] *Rozeske R. R., Valerio S., Chaudun F., Herry C.* Prefrontal neuronal circuits of contextual fear conditioning. *Genes Brain Behav.* 14(1): 22—36. 2015.
- [18] *Saulskaya N. B., Fofonova N. V.* Effects of N-Methyl-D-aspartate on extracellular citrulline level in the rat nucleus accumbens. *Neurosci. Lett.* 407(1): 91—95. 2006.
- [19] *Sotres-Bayon F., Quirk G. J.* Prefrontal control of fear: more than just extinction. *Curr. Opin. Neurobiol.* 20(2): 231—235. 2010.
- [20] *Xu W., Sudhof T. C.* A neural circuit for memory specificity and generalization. *Science.* 339(6125): 1290—1295. 2013.
- [21] *Yoshitake S., Kuteeva E., Hokfelt T., Mennicken F., Theodorson E., Yamaguchi M., Kehr J., Yoshitake T.* Correlation between the effects of local and intracerebroventricular infusions of the galanin on 5-HT release studied by microdialysis, and distribution of galanin and galanin receptors in prefrontal cortex, ventral hippocampus, amygdala, hypothalamus, and striatum of awake rats. *Synapse.* 68(5): 179—193. 2014.
- [22] *Zelikowsky M., Bissiere S., Hast T. A., Bennett R. Z., Abdipranoto A., Vissel B., Fanselow M. S.* Prefrontal microcircuit underlies contextual learning after hippocampal loss. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 110(24): 9938—9943. 2013.

Поступила 7 XII 2017
После доработки 18 I 2018