

**ВЛИЯНИЕ МИКРОИНЪЕКЦИЙ АГОНИСТА И АНТАГОНИСТА
РЕЦЕПТОРОВ СЕРОТОНИНА (5-НТ 2А/С) В МИНДАЛИНУ КРЫС
НА ТРЕВОЖНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНЫЙ СТРАХ**

© 2019 г. И. В. Павлова¹, *, Н. Д. Брошевицкая¹, М. П. Рысакова¹

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*E-mail: pavlovm@mail.ru

Поступила в редакцию 10.01.2019 г.

После доработки 28.03.2019 г.

Принята к публикации 19.04.2019 г.

Изучали роль 5-НТ 2А/С рецепторов миндалины при выработке, тестировании и угашении условнорефлекторного страха, а также при тревожном поведении животных. Микроинъекция антагониста (кетансерина, 0.5 мкг/0.5 мкл) рецепторов в базолатеральное ядро миндалины уменьшала проявление условнорефлекторного страха в виде замиранья и препятствовала повторному обучению, но не влияла на тревожное поведение крыс. Введение агониста (DOI, 1 мкг/0.5 мкл) приводило к увеличению двигательной активности, паникоподобному поведению и снижению тревожности, уменьшению проявления страха в виде замиранья. Воздействие как агониста, так и антагониста 5-НТ 2А/С рецепторов было способно ускорить угашение страха у крыс с длительным замираньем, который с трудом поддается угашению. Полученные результаты свидетельствуют о том, что 5-НТ 2А/С рецепторы миндалины играют существенную роль в возникновении и сохранении условнорефлекторного страха, проявляющегося в виде замиранья.

Ключевые слова: миндалина, 5-НТ 2А/С рецепторы, агонист, антагонист, тревожность, условнорефлекторный страх

DOI: 10.1134/S0869813919070070

В аверсивных ситуациях, при потенциальной и реальной угрозе у животных выявляются индивидуально-групповые особенности поведения. В тестах на тревожность выделяют низко- и высокотревожных особей, основываясь на способности животных выходить в потенциально опасные отсеки лабиринтов и камер. При выработке классического оборонительного рефлекса (fear conditioning) выделяют группы с разной длительностью замиранья — низко- или высокореактивные животные [1, 2], мало- и многозамирающие крысы [3]. Изучение нейромедиаторных механизмов, обеспечивающих разное проявление и скорость угашения условнорефлекторного страха, является актуальной задачей для понимания закономерностей возникновения и регуляции эмоциональных состояний. Особый интерес вызывает поиск препаратов, способных повлиять на поведение высокотревожных особей, а также скорость угашения и проявление страха у животных с высоким уровнем замиранья, поскольку такие животные могут служить моделью невротических расстройств у человека, возникающих при нарушениях в угашении страха (например, тревожных и посттравматических стрессовых расстройств).

Согласно данным литературы базолатеральное ядро миндалины является ключевой структурой в нейронных сетях, обеспечивающих как возникновение, так и

угашение условнорефлекторного страха и тревожного состояния [4]. Миндалина находится под модулирующим влиянием моноаминергических систем, в частности, серотонинергической системы. Серотонинергические проекции следуют к миндалине от дорзального ядра шва среднего мозга [5]. Согласно представлениям F.G. Graeff активация восходящих дорзальных серотонинергических путей от ядра шва, иннервирующих миндалину и фронтальную кору, приводит к облегчению выработки условнорефлекторного страха и усилению тревожности, в то время как активация перивентрикулярного пути к дорзальному серому околводопроводному веществу вызывает торможение врожденных реакций в виде бегства, борьбы, панических проявлений [6, 7]. Известно, что концентрация серотонина (5-НТ) увеличивается в миндалине при стрессе, при выработке и проявлении условнорефлекторного страха [8–10]. В миндалине обнаружено несколько подтипов рецепторов к 5-НТ, при этом роль 5-НТ 1А и 5-НТ 2А/С рецепторов в регуляции страха и тревожности может отличаться [11]. Ранее нами было показано участие 5-НТ 1А рецепторов миндалины крыс при выработке и угашении условнорефлекторного страха [12] и тревожности [13]. Особый интерес вызывают 5-НТ 2А/С рецепторы, которые широко представлены в базолатеральном ядре миндалины (BLA). С помощью иммуногистохимической техники была показана локализация 5-НТ 2А рецепторов на пирамидных проекционных нейронах, а также на парвальбумин- и соматостатин-содержащих интернейронах [14]. При системном введении агонисты 5-НТ 2А рецепторов улучшают выработку мигательного рефлекса [15], облегчают консолидацию и угашение памяти о страхе и консолидацию объектной памяти [16], улучшают память о социальном поражении (conditioned defeat) [17]. Введение антагонистов, наоборот, уменьшает признаки социального поражения [17], а также условнорефлекторный страх на обстановку [18] и замедляет угашение страха [16]. Системное введение агонистов 5-НТ 2С рецепторов приводило к анксиогенному эффекту на поведение в приподнятом крестообразном лабиринте и открытом поле [19]. Поскольку в данных работах применялось системное введение агонистов и антагонистов, оставалось не ясным, какие структуры опосредуют наблюдаемые эффекты, поскольку 5-НТ 2А/С рецепторы широко представлены не только в миндалине, но и в гиппокампе, гипоталамусе и коре мозга [11]. Работы с локальным введением агонистов или антагонистов 5-НТ 2А/С рецепторов непосредственно в миндалину малочисленны и касаются в основном тревожного поведения. Имеются сведения о влиянии введения в базолатеральную миндалину лигандов 5-НТ 2 рецепторов на поведение животных в открытом поле [20], в Т-образном лабиринте [21], а также в таких моделях как условнорефлекторная аверсия на место [22], условнорефлекторное поражение при социальных конфликтах [23]. Следует признать, что роль 5-НТ 2А/С рецепторов миндалины при условнорефлекторном страхе и его угашении изучена недостаточно. Данные литературы не дают ответа на вопрос о связи между степенью активности данных рецепторов в миндалине и проявлением индивидуально-групповых особенностей оборонительного поведения, в частности, с разным уровнем замирания у животных.

Целью данной работы было изучить роль 5-НТ 2А/2С рецепторов миндалины в тревожном поведении и при условных оборонительных рефлексах у крыс с различными индивидуально-групповыми особенностями поведения. В задачи нашей работы входило исследование влияния локального введения в базолатеральную миндалину агониста и антагониста 5-НТ 2А/С рецепторов на тревожное поведение животных, а также на проявление, угашение и повторную выработку условнорефлекторного страха у мало- и многозамирающих крыс.

Известно, что 5-НТ2А и 5-НТ2С рецепторы сходны по структуре, фармакологии и сигнальным путям, а активация как 5-НТ2А, так и 5-НТ2С рецепторов в отличие, например, от 5НТ 1А рецепторов приводит к деполяризации клеток [24]. В

связи с этим во многих работах используют неспецифические 5-НТ 2А/2С лиганды. Однако есть данные, что помимо стабильных гомодимеров 5-НТ2С и 5-НТ2А данные подтипы рецепторов могут образовывать гетеродимеры [25], в этом случае лиганды оказывают влияние преимущественно на 5-НТ2С рецепторы. В настоящее время гетеродимеры данных рецепторов исследованы в искусственно созданных условиях, а именно на культурах клеток (не нейронов), в миндалине они на сегодняшний день не обнаружены, хотя и отмечаются потенциально возможные для них локусы [24]. Исходя из этого, в работе применялись неспецифический агонист DOI и антагонист кетансерин.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования. Опыты проводили в условиях хронического эксперимента на 45 крысах-самцах Вистар массой 270–350 г, полученных из филиала “Столбовая” ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Животные содержались в виварии при обычном 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму в клетках по 5–6 крыс. В экспериментах соблюдали принципы гуманности, изложенные в директивах Европейского Сообщества (2010/63/EU), и положения ИВНД и НФ РАН о работе с экспериментальными животными.

Тестирование крыс на тревожность и паникоподобное поведение. В работе изучали поведение крыс в трех тестах на тревожность: в “открытом поле” (ОП), в “приподнятом крестообразном лабиринте” (ПКЛ), в “темно-светлой камере” (ТСК). Первый раз животных тестировали до операции в самом начале экспериментов после 4–5-дневного хендлинга, второй раз – через 3 недели на фоне введения препаратов в миндалину. Использовали общепринятые размеры и конфигурации лабиринта и камер, которые были подробно описаны ранее [2, 5]. Время наблюдения в каждом тесте составляло 5 мин. Для фиксирования траектории движения крыс и элементов поведения использовали программу Etho Vision, а также видеорегистрацию. Анализировали показатели, отражающие тревожность/смелость крыс (число и длительность выходов в центр ОП, в открытые рукава ПКЛ, в светлый отсек ТСК), двигательную активность крыс (пройденную дистанцию, скорость движения, время движения, число переходов между рукавами в ПКЛ или отсеками в ТСК), исследовательское поведение (стойки, выглядывания), поведение по оценке риска (свешивания в ПКЛ, вытягивания), элементы замещающего поведения (число и длительность груминга), а также ряд показателей, отражающих вегетативные реакции (число дефекаций и уринаций). В работе использовали три теста на тревожность, поскольку, как было ранее показано, поведение крыс линии Вистар не коррелирует между собой в разных тестах, что связано, по-видимому, с возникновением разных видов тревожности [3].

Для оценки тревожности и паникоподобного поведения в работе также использовался Т-образный приподнятый лабиринт (ТПЛ), в котором животных тестировали один день на фоне введения препаратов в миндалину. В трех пробах измеряли латентность выхода в открытый рукав из закрытого, в конце которого помещалась крыса экспериментатором в начале опыта (тест на тревожность). В трех пробах также определяли латентность входа в закрытый рукав при посадке крысы на конец открытого рукава (тест на паникоподобное поведение). За день до эксперимента животных помещали в открытый рукав на 20 мин, согласно рекомендациям [6].

Выработка, тестирование и угашение классического условного оборонительного рефлекса (УОР). Для выработки классического Павловского условного оборонительного рефлекса использовали камеру Startle and Fear Combined System производства PanLab Harvard apparatus (Испания, 2000). При обучении после 120 с интервала исследования камеры животным давали 5 сочетаний звука (30 с, 80 дБ, 2000 Гц) и

электрокожного раздражения (2 с, 0.8 мА, задержка 28 с от начала действия звука) с 20-секундными межсигнальными интервалами. Затем через 24 ч после обучения проводили тестирование условнорефлекторного страха (Тест 1), при этом предъявляли только звук (120 с, 80 дБ, 2000 Гц). На основании данных Теста 1 крысы были поделены на группы много- и малозамирающих животных, для этого использовали медианный тест. К группе малозамирающих животных были отнесены крысы, замирающие 20–70% времени, а к группе многозамирающих – более 70% времени. Через 24 ч проводили Тест 2, за 10 мин перед началом которого в миндалину вводили препараты. Далее в двух опытах с предварительным введением препаратов в миндалину проводили угашение условнорефлекторного страха, при этом давали 10 изолированных звуковых стимулов (30 с, 80 дБ, 2000 Гц) без электрокожных раздражений. После каждого опыта с угашением тестировали сохранность рефлекса (Тесты 3 и 4). На последнем этапе проводили повторное обучение на фоне введения препаратов в миндалину, что позволяло оценить их влияние на выработку условнорефлекторного страха. Перед и после повторного обучения следовали Тесты 5 и 6. Более подробно методика была описана ранее [26].

Поведение крыс анализировали в интервалы времени до, во время и после действия звука. Замирание (периоды неподвижности, когда можно было наблюдать только дыхательные движения животного) определяли с помощью амплитудного и временного порогов. Обработка проводилась с помощью стандартной программы, прилагающейся к установке фирмы Panlab.

Выработка условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) проходила в темно-светлой камере (аппаратно-программный комплекс Шелтер, ООО “Нейроботикс”, 2017). Через 30 с после помещения крысы в светлый отсек, открывалась дверца между светлым и темным отсеком, и в течение 180 с у крысы была возможность переходить из одного отсека в другой. После двух контрольных опытов, в которых замеряли латентность ухода из светлого отсека в темный, вырабатывали УРПИ путем подачи тока на пол темного отсека (3 с, 0.8 мА) после захода в него крысы. За 10 мин до опыта с обучением в миндалину вводили препараты. В последующих 5 опытах, проводимых каждый день, смотрели сохранность и угашение рефлекса. Определяли латентность ухода в темный отсек и время пребывания в нем, число заглядываний, стоек, актов груминга, число дефекаций и уринаций. Выделяли заглядывания с постановкой лап на пол темного отсека и заглядывания с засовыванием только головы в аверсивный отсек.

Хирургическая операция. За 10 дней до начала опытов с локальной инъекцией веществ крысам стереотаксически вживляли стальные направляющие (диаметром 0.6 мм) с находящимися внутри канюлями (диаметром 0.3 мм). Кончики канюль располагались в правом и левом базолатеральном ядре миндалины по координатам $AP = -2.8$, $L = 4.8$, $H = 8.5$ [27] и выступали из направляющих на 0.7–1.0 мм. Направляющие закреплялись на кости с помощью стоматологической пластмассы карбодент. На время пребывания животных в виварии канюли заменяли на мандрены такой же длины и диаметра как канюли. Во время операции для наркоза использовали хлоралгидрат (400 мг/кг, внутривенно). В конце операции крысам вводили антибиотик амоксициллин (0.2 мл, внутримышечно) и раствор глюкозы (2 мл, подкожно, в холку).

Введение препаратов. Вещества, растворенные в физиологическом растворе, вводили с помощью шприца Гамильтона и электронного инжектора Stoelting со скоростью 0.25 мкл/мин одновременно в правую и левую миндалину. После окончания введения канюля извлекалась из направляющей через 60 с. Вводили агонист 5-НТ 2А/С рецепторов DOI гидрохлорид (1 мкг/0.5 мкл, Sigma), антагонист кетансерин (0.5 мкг/0.5 мкл, Sigma), физиологический раствор (0.5 мкл, контроль). Дозировку препаратов подбирали, исходя из описанного в литературе эффективного

диапазона [22, 28–30]. Крыс делили на три подгруппы: одной на протяжении всех опытов вводили агонист (14 крыс), другой антагонист (12 крыс), третьей физиологический раствор (19 крыс). Интервалы времени между опытами с введением препаратов были не менее двух суток.

Морфологический контроль. После окончания опытов крыс умерщвляли путем внутрибрюшинного введения двойной дозы наркоза. Череп извлекали и помещали в 10%-ный раствор формалина на 3–5 суток. Срезы изготавливали на замораживающем микротоме. По результатам морфологического контроля оказалось, что из 90 канюль, вживленных 45 крысам, у 64 кончики располагались в различных отделах базолатерального комплекса миндалины (BLA, BLP, BLV), у 10 – в центральных ядрах (CeC, CeM), у 9 – в латеральных ядрах (LaVL, LaVM), у 7 – на границе CeC и BLA [27]. Результаты, представленные в статье, были получены на крысах с расположением обеих канюль в базолатеральных ядрах справа и слева, а также на животных с одной канюлей в центральном или латеральном ядре, а другой в базолатеральном ядре.

Статистическая обработка результатов. Для обработки результатов использовали стандартную программу STATISTICA 8.0. С применением *basic statistics* строили распределение крыс по различным показателям. Распределение параметров, проанализированных в статье, было проверено на нормальность по критерию Kolmogorov–Smirnov (Basic Statistics, раздел Descriptive Statistics). Процент времени замирания, анализируемый при классическом оборонительном рефлексе, удовлетворял данному критерию, в этом случае при сопоставлении групп крыс использовали дисперсионный анализ ANOVA, раздел для повторных измерений (*repeated measures ANOVA*) и многофакторный анализ (*factorial ANOVA*). При применении ANOVA с повторными измерениями ($R > 2$) использовали тест Mauchly's test of Sphericity. При отсутствии сферичности применяли Pillai's test из раздела Multivariate tests. При *post-hoc* анализе использовали критерий Newman-Keuls. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$, отмечали наличие тенденции при $0.05 \leq p \leq 0.1$. При отсутствии нормальности распределения поведенческих параметров использовали Kruskal-Wallis ANOVA, а также Mann–Whitney U test. При сравнении процентных соотношений использовали 2×2 Table (Non-parametric Statistics), применяли критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Влияние введения агониста и антагониста 5-HT 2A/C рецепторов в миндалину на тревожное и паникоподобное поведение крыс. Из всех проанализированных тестов на тревожность наибольшие изменения в поведении крыс под влиянием вводимых препаратов наблюдали в ТСК и ТПЛ. В ОП не было обнаружено изменений ни в одном из проанализированных параметров поведения крыс после введения кетансерина или DOI. При анализе сопоставляли данные при первом (без препаратов) и втором тестировании (на фоне введения препаратов) с помощью Mann–Whitney U test. В ТСК при втором тестировании после введения DOI по сравнению с первым опытом происходило увеличение времени выхода в светлый отсек камеры ($U = 30$, $p = 0.004$), длины пройденной дистанции ($U = 31$, $p = 0.006$) и числа стоек ($U = 16$, $p = 0.043$, рис. 1А–В). В контрольной группе после введения физиологического раствора данные параметры не менялись при втором тестировании (рис. 1А–В). Полученные данные можно рассматривать как свидетельство снижения уровня тревожности, увеличения двигательной и исследовательской активности крыс в ТСК под влиянием DOI. Все прочие показатели поведения крыс в ТСК не менялись после введения DOI. В ПКЛ под влиянием введения DOI в миндалину не происходило изменений времени и числа выходов в открытые рукава лабиринта, а

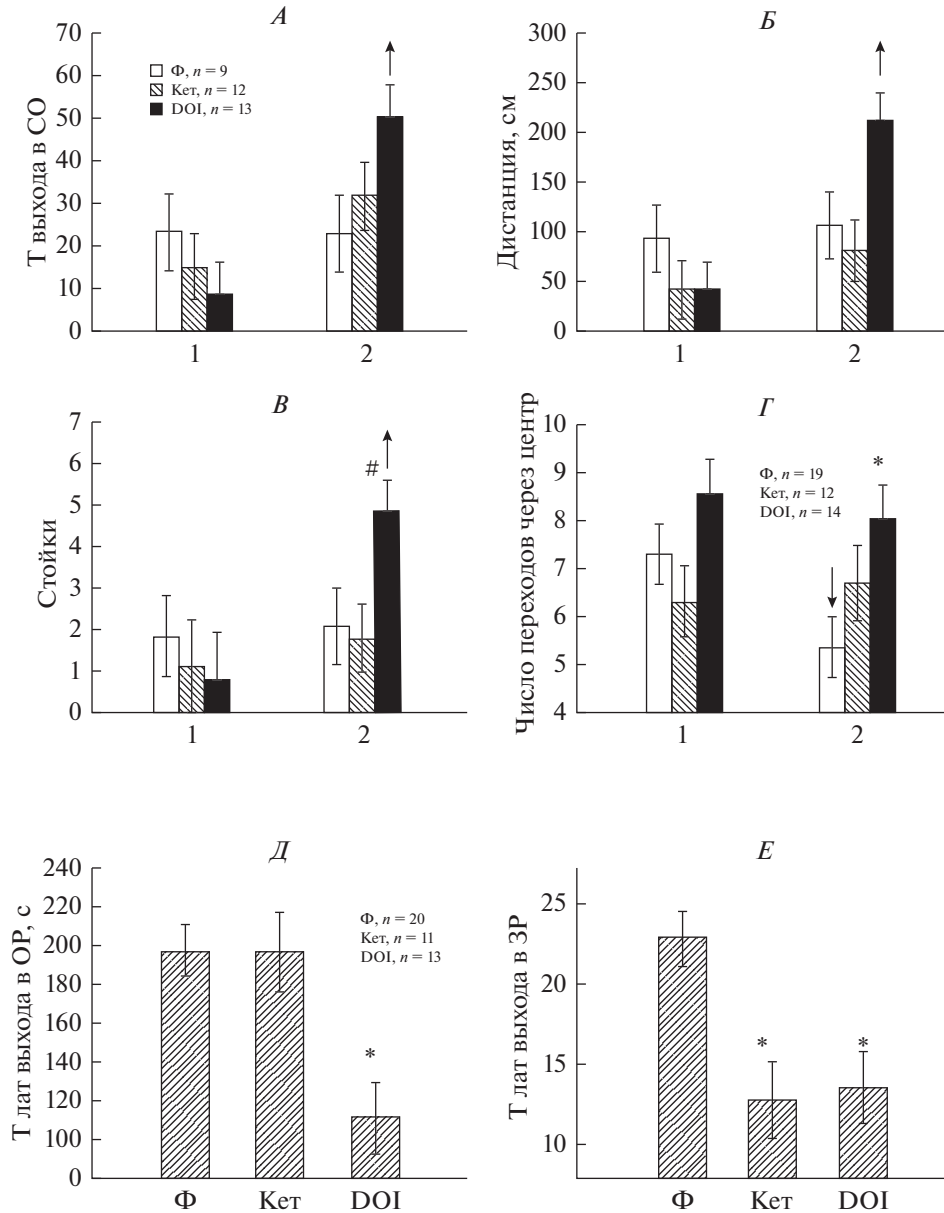


Рис. 1. Влияние введения кетансерина (Ket), DOI и физиологического раствора (Φ) в миндалину крыс на поведение в тестах ТСК (А, Б, В), ПКЛ (Г) и ТПЛ (Д, Е). По оси абсцисс на А–Г – 1 – первая посадка без препаратов, 2 – вторая посадка после введения препаратов, на Д–Е – вводимые препараты. Т – время, Т лат. – латентность, ОР – открытые рукава, ЗР – закрытые рукава, СО – светлый отсек. ↓↑ – снижение/увеличение на второй посадке по сравнению с первой ($p < 0.05$, Mann–Whitney U test). * – значимые отличия при введении агониста/антагониста по сравнению с введением физиологического раствора ($p < 0.05$) (Kruskal–Wallis ANOVA). n – число крыс в группе. Данные представлены в виде среднее \pm ошибка среднего.

также длины пройденной дистанции. Однако число переходов через центр при втором тестировании снижалось на фоне физиологического раствора ($U = 14$, $p = 0.021$), чего не происходило на фоне DOI (рис. 1Г). Число переходов через центр после введения DOI было статистически значимо больше, чем после введения физиологического раствора (Multiple Comparisons, $p = 0.016$; Kruskal–Wallis ANOVA, $H(2, N = 45) = 7.930$, $p = 0.019$, рис. 1Г), что свидетельствовало об увеличении двигательной активности. Введение кетансерина не вызывало изменений ни в одном из проанализированных параметров поведения крыс в ТСК и ПКЛ. После введения DOI отмечалось также увеличение агрессивноподобного поведения крыс по отношению к экспериментатору, стремление убежать и даже спрыгнуть с экспериментального стола, на котором проводилось вставление канюль в направляющие на голове крысы.

В ТПЛ (рис. 1Д) на фоне введения DOI латентность выходов в открытые рукава была ниже, чем на фоне физиологического раствора (Multiple Comparisons, $p = 0.012$; Kruskal–Wallis ANOVA, $H(2, N = 132) = 10.56$, $p = 0.005$), что указывало на снижение тревожности. На фоне DOI (Multiple Comparisons, $p = 0.019$), и кетансерина ($p = 0.009$) латентность входа в закрытый рукав из открытого была ниже, чем на фоне физиологического раствора (Kruskal–Wallis ANOVA, $H(2, N = 116) = 11.36$, $p = 0.003$, рис. 1Е), что можно рассматривать как проявление паникоподобного состояния.

Таким образом, судя по результатам тестирования в ТСК, ПКЛ и ТПЛ, микроинъекция DOI в миндалину вызывала увеличение двигательной активности, снижение тревожности, увеличение паникоподобного поведения крыс. Кетансерин оказывал меньшее влияние на поведение крыс в тестах на тревожность, приводя к сокращению латентности ухода в закрытый рукав ТПЛ.

2. Влияние введения агониста и антагониста 5-HT 2A/C рецепторов в миндалину на проявление условнорефлекторного страха. Сопоставление суммарных данных по времени замирания крыс в Тесте 1 и 2 (рис. 2А, Б) с помощью Repeated measures ANOVA выявило влияние факторов “препарат” ($F_{2,117} = 5.25$, $p = 0.007$), “группа крыс” ($F_{1,117} = 45.31$, $p < 0.001$), “№ теста” ($F_{1,117} = 71.23$, $p < 0.001$), взаимодействие всех трех факторов проявлялось на уровне тенденции ($F_{2,117} = 3.04$, $p = 0.052$). Подробный анализ по различным интервалам времени в опыте показал, что в Тесте 1 через 24 ч после обучения между подгруппами крыс, которым в дальнейшем вводили разные препараты, не было обнаружено различий в проценте времени замирания (фактор “препарат” $F_{2,105} = 0.96$, $p = 0.388$, Factorial ANOVA, рис. 2А, Б). Через 24 ч в Тесте 2 (рис. 2Г) после введения препаратов различия возникали, фактор “препарат” оказывал существенное влияние ($F_{2,105} = 10.09$, $p < 0.001$), было также обнаружено взаимодействие факторов “препарат”/“группа крыс” ($F_{2,105} = 4.67$, $p = 0.011$). Введение как кетансерина, так и DOI перед Тестом 2 по сравнению с физиологическим раствором вызывало снижение времени замирания в ответ на звук, причем это происходило только у малозамирающих крыс (рис. 2Г). Поведение многозамирающих крыс практически не менялось под влиянием препаратов. Таким образом, введение кетансерина и DOI в миндалину уменьшало проявление условнорефлекторного страха в виде замирания, причем препараты оказывали влияние только на малозамирающих крыс.

3. Влияние введения агониста и антагониста 5-HT 2A/C рецепторов в миндалину на угашение условнорефлекторного страха. Сопоставление суммарных данных по времени замирания крыс в Тесте 1, 3 и 4 (рис. 3А, Б) с помощью Repeated measures ANOVA выявило влияние факторов “препарат” ($F_{2,110} = 16.3$, $p < 0.001$), “группа крыс” ($F_{1,110} = 44.0$, $p < 0.001$), “№ теста” ($F_{2,220} = 201$, $p < 0.001$), а также взаимодействие всех трех факторов ($F_{4,220} = 5.4$, $p < 0.001$). Подробный анализ по различным

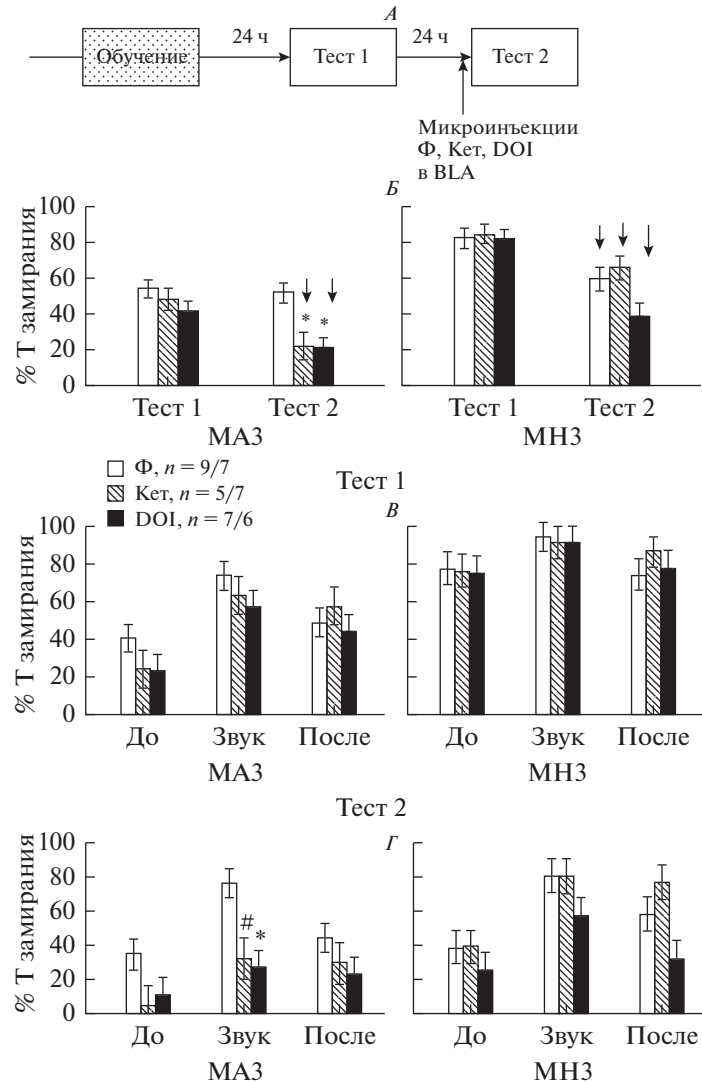


Рис. 2. Влияние введения кетансерина (Кет), DOI и физиологического раствора (Ф) в миндалину крыс на проявление условнорефлекторного страха. А – схема экспериментов, Б – сопоставление Теста 1 и 2 с помощью Repeated measures ANOVA, В – Тест 1, Г – Тест 2 после введения препаратов. По оси абсцисс на Б – номер Теста, на В и Г – интервалы времени в опыте, До – до, Звук – во время, После – после действия звука. По оси ординат – процент времени замирания крыс. МА3 – группа мало замирающих крыс, МН3 – группа много замирающих крыс. ↓↑ – уменьшение/увеличение по сравнению с Тестом 1 (post hoc анализ). * – статистически значимые отличия в подгруппах с введением кетансерина или DOI по сравнению с введением физиологического раствора ($p < 0.05$, Factorial ANOVA, post hoc анализ, критерий Newman-Keuls), # – тенденция ($0.05 \leq p < 0.1$). n – число крыс в группах МА3/МН3.

интервалам времени в опыте показал, что введение препаратов перед сеансами угашения оказывало влияние на замирание в последующих Тесте 3 (фактор “препарат” $F_{2,99} = 21.43$, $p < 0.001$) и Тесте 4 (фактор “препарат” $F_{2,99} = 17.35$, $p = 0.006$), причем в Тесте 4 было обнаружено взаимодействие факторов “препарат”/“группа

крыс” ($F_{2,98} = 4.41, p = 0.015$, Factorial ANOVA). В Тесте 3 (рис. 3А, В) в группе мало-замирающих крыс после введения кетансерина и DOI по сравнению с введением физиологического раствора наблюдался меньший процент времени замирания в ответ на звук (post hoc анализ). В группе многозамирающих слабое уменьшение времени замирания в Тесте 3 происходило только после введения DOI. В Тесте 4 (рис. 3А, Г) в группе многозамирающих значительное уменьшение времени замирания наблюдалось после введения DOI, слабое уменьшение (на уровне тенденции) происходило после введения кетансерина, в группе малозамирающих после введения препаратов не возникало различий с контролем, поскольку крысы этой группы хорошо угашали условнорефлекторный страх без каких-либо дополнительных воздействий. Таким образом, введение кетансерина и DOI в миндалину перед сеансами угашения приводило к ускорению угашения условнорефлекторного страха, причем это происходило не только в группе малозамирающих, но и у многозамирающих крыс, рефлекс которых с трудом поддается угашению.

4. Влияние введения агониста и антагониста 5-HT 2A/C рецепторов в миндалину на повторное обучение. Сопоставление суммарных данных по времени замирания крыс в Тесте 1, 5 и 6 показало (рис. 4А, Б), что существенное влияние на повторную выработку рефлекса оказывали фактор “препарат” (Repeated measures ANOVA, $F_{2,111} = 10.8, p < 0.001$), “группа крыс” ($F_{1,111} = 86.3, p < 0.001$), а также “номер теста” ($F_{2,222} = 162.4, p < 0.001$), взаимодействия трех факторов не наблюдалось ($F_{4,222} = 1.1, p = 0.359$). Введение кетансерина или DOI перед повторным обучением приводило к тому, что в Тесте 6 время замирания уменьшалось по сравнению с Тестом 1 (рис. 4А, Б) и оказывалось ниже, чем после введения физиологического раствора. В контрольной группе процент времени замирания в Тесте 6 не отличался от Теста 1 (Repeated measures ANOVA, Post hoc анализ, рис. 4А, Б). Подробный анализ времени замирания по интервалам времени в Тесте 6 показал (рис. 4В), что в группе малозамирающих животных на фоне препаратов в основном уменьшается время замирания в ответ на звук, в группе многозамирающих — преимущественно до действия звукового стимула (Factorial ANOVA, post hoc анализ). Таким образом, введение кетансерина и DOI в миндалину перед повторным обучением нарушало выработку условнорефлекторного страха.

5. Влияние введения агониста и антагониста 5-HT 2A/C рецепторов в миндалину на выработку и угашение рефлекса пассивного избегания. Фактор “препарат” оказывал слабое воздействие на латентность входа в темный отсек камеры ($F_{2,175} = 2.50, p = 0.085$, Factorial ANOVA), наибольшие отличия были получены только при сопоставлении крыс с введением физиологического раствора и DOI ($p = 0.059$). На следующий день после обучения число крыс, заходящих в темный отсек (рис. 5А, В), не отличалось после введения физиологического раствора (25%), кетансерина (33%) и DOI (33%), также не было отмечено различий и в латентности входов (рис. 5Б). Однако в первом опыте процент крыс, не входящих и не заглядывающих в темный отсек, т.е. с высоким качеством пассивного избегания, был выше у контрольных животных, чем у крыс после введения кетансерина ($\chi^2 = 4.1, p = 0.043$) и DOI ($\chi^2 = 4.1, p = 0.043$, рис. 5Г). Эти данные свидетельствовали о слабом влиянии препаратов на выработку УРПИ. В четвертом и пятом опытах при угашении УРПИ крысы, которым при выработке вводили DOI, начинали в два раза чаще (67 и 80% соответственно) заходить в темный отсек, чем животные с введением физиологического раствора (25 и 42% соответственно, рис. 5А, В). Из-за небольшого количества животных различия в процентных соотношениях проявлялись на уровне тенденции ($\chi^2 = 2.95, p = 0.086$). Крысы, которым при выработке вводили кетансерин, занимали промежуточное положение по скорости угашения между животными с физиологическим раствором и DOI (рис. 5А–В). В четвертом опыте при угашении

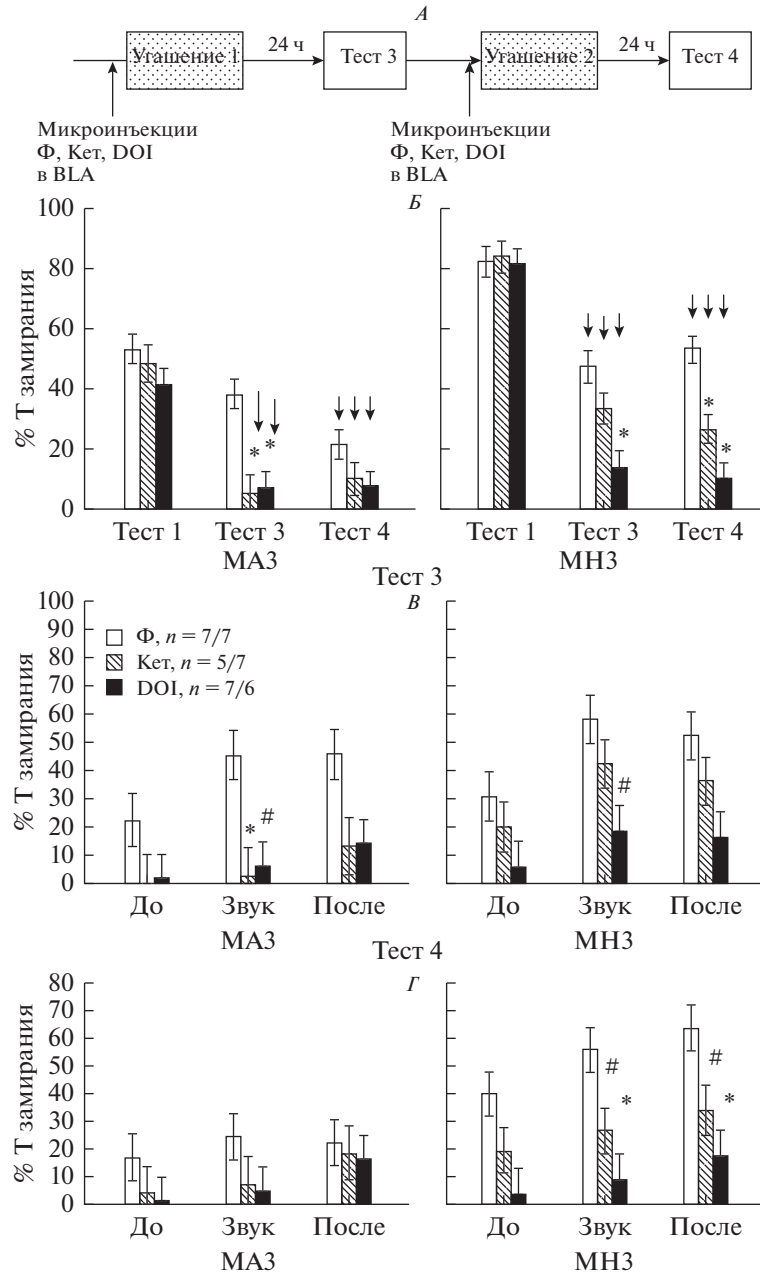


Рис. 3. Влияние введения кетансерина (Ket), DOI и физиологического раствора (Φ) в миндалину крыс на угашение условнорефлекторного страха. *А* – схема экспериментов, *Б* – сопоставление Теста 1, 3 и 4 с помощью Repeated measures ANOVA, *В* – Тест 3, *Г* – Тест 4. По оси абсцисс на *Б* – номер Теста, на *В* и *Г* – интервалы времени в опыте, До – до, Звук – во время, После – после действия звука. По оси ординат – процент времени замирания крыс. МА3 – группа мало замирающих крыс, MN3 – группа много замирающих крыс. Остальные обозначения как на рис. 2.

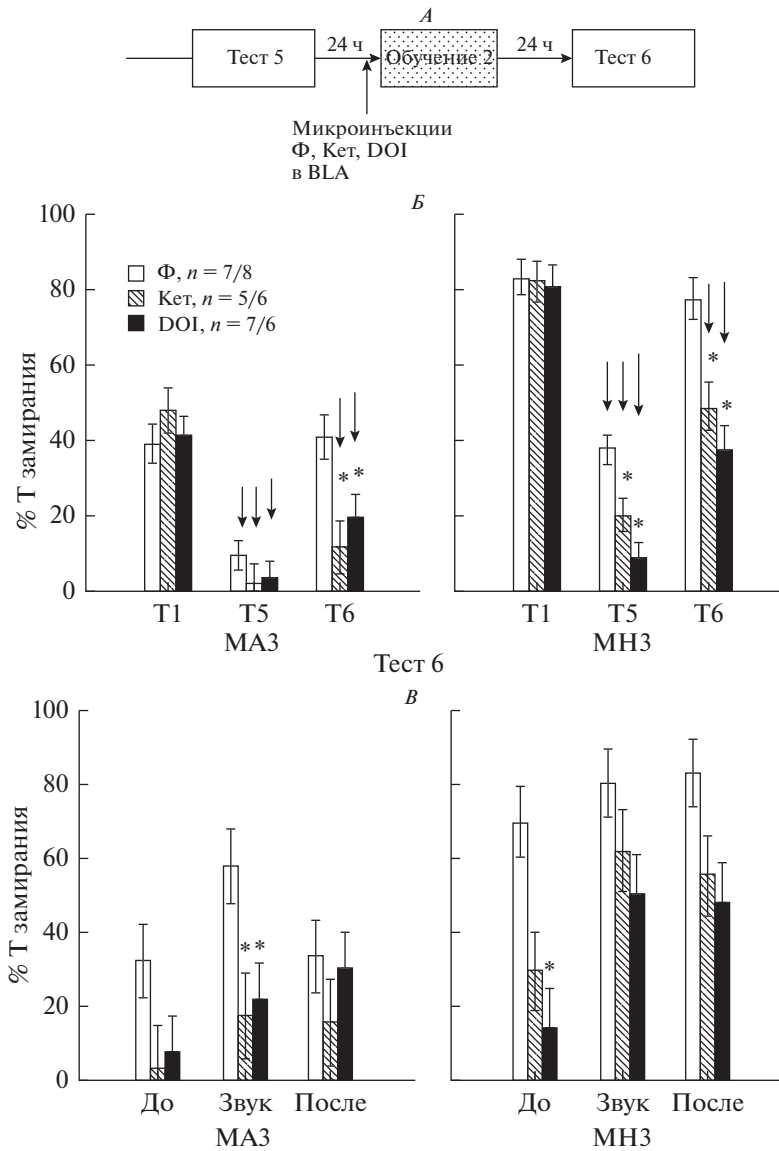


Рис. 4. Влияние введения кетансерина (Кет), DOI и физиологического раствора (Φ) в миндалину крыс на повторную выработку оборонительного рефлекса. *А* – схема экспериментов, *Б* – сопоставление процента времени замирания в Тестах 1, 5 и 6 (Repeated measures ANOVA), ↓ – снижение времени замирания по сравнению с Тестом 1, * – значимые отличия в подгруппах с введением кетансерина или DOI по сравнению с подгруппой с физиологическим раствором в этом же тесте. *В* – Тест 6 (Factorial ANOVA). По оси абсцисс на *Б* – номер теста, Т1 – Тест 1, Т5 – Тест 5, Т6 – Тест 6, на *В* – интервалы времени в опыте, До – до, Звук – во время, После – после действия звука. По оси ординат – процент времени замирания. МА3 – группа мало замирающих крыс, МНЗ – группа много замирающих крыс. Остальные обозначения как на рис. 2.

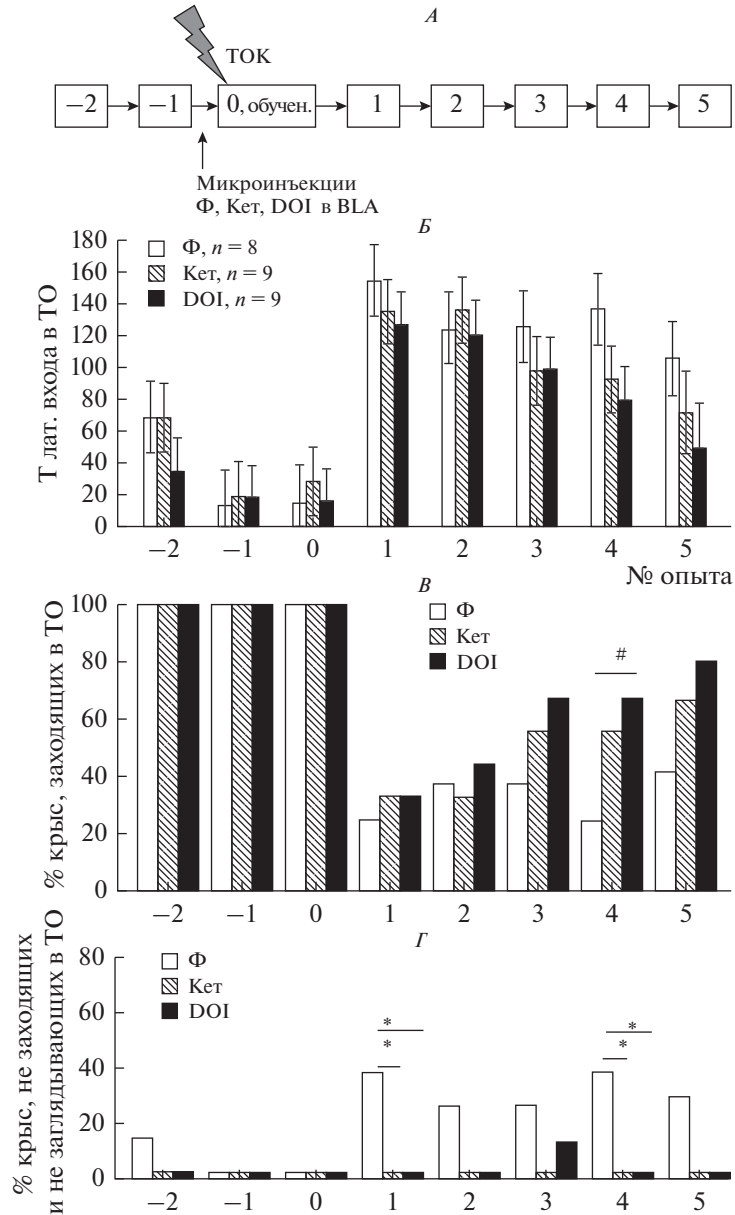


Рис. 5. Влияние введения кетансерина (Ket), DOI и физиологического раствора (Φ) в миндалину крыс на выработку и угашение УРПИ. А – схема экспериментов. Б – латентность входа в темный отсек камеры. В – число крыс (в процентах), заходящих в темный отсек. Г – число крыс (в процентах) не заходящих и не заглядывающих в темный отсек. По оси абсцисс – номер опыта, –2–1 – контрольные опыты до обучения, 0 – день выработки УРПИ, 1–5 опыты после обучения. # – тенденция ($0.05 \leq p < 0.1$), * – значимые отличия ($p < 0.05$) – Nonparametric Statistics, 2×2 Table.

УРПИ крысы с введением физиологического раствора чаще не заходили и не заглядывали в темный отсек, чем животные с введением агониста ($\chi^2 = 4.1$, $p = 0.043$) или антагониста ($\chi^2 = 4.1$, $p = 0.043$, рис. 5Г). Таким образом, введение DOI перед выработкой УРПИ способствовало все же более быстрому угашению рефлекса и уменьшало длительность его сохранения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Введение агониста 5-НТ 2А/С рецепторов DOI в ВЛА приводило к специфическому эффекту в тестах на тревожность: увеличению двигательной активности, увеличению времени нахождения в аверсивном отсеке ТСК, снижению латентности выходов в открытые рукава ТПЛ, т.е. оказывало анксиолитическое и двигательно-активирующее действие. Вместе с тем снижалась латентность входа в закрытый рукав из открытого в ТПЛ, т.е. увеличивалось паникоподобное поведение. Отмечалось увеличение агрессивноподобного поведения по отношению к экспериментатору. Введение антагониста кетансерина в наших опытах практически не оказывало влияния на поведение крыс в тестах на тревожность. Согласно данным литературы введение других агонистов 5-НТ 2А/С рецепторов (mCPP, IL-639, МК212) в миндалину дает анксиогенный эффект [20, 21], но может оказывать анксиолитическое действие при введении в гиппокамп или при системном введении [29]. Показано, что системное введение DOI мышам, нокаутным по гену белка TLX, вызывало увеличение частоты и длительности атак в тесте резидент-интродер, т.е. приводило к увеличению агрессивности, введение кетансерина имело обратный эффект [31]. Есть данные, что другой антагонист 5-НТ рецепторов (ритансерин) сам по себе, так же как кетансерин в наших опытах, не оказывал влияния на поведение животных в ПКЛ при введении в миндалину [19], но мог блокировать действие агониста. Сложный эффект от введения DOI в наших опытах может быть связан с тем, что 5-НТ 2А/С рецепторы располагаются как на основных проекционных, так и ГАМК-ергических интернейронах миндалины [14, 24], т.е. агонист способен активировать функционально разные группы клеток. В исследованиях с применением patch-clamp методики *in vitro* показано увеличение гиперполяризации мембраны пирамидных нейронов ВЛА после инъекции агониста α -m5HT [32]. Такая гиперполяризация основных клеток миндалины может приводить к анксиолитическому эффекту в поведении животных. В литературе появление паникоподобного поведения связывают с активностью серого околосредоводного вещества [6]. Появление паникоподобного поведения после инъекции DOI в миндалину можно объяснить ее тесными связями с серым околосредоводным веществом, активация которого могла вызывать такую реакцию. Ранее отмечалось антипаническое действие при введении в миндалину агониста 5-НТ 1А рецепторов [13, 33].

Влияние инъекций антагониста кетансерина было обнаружено при выработке и угашении условнорефлекторного страха. Введение кетансерина приводило к уменьшению проявления страха в виде замиранья, ускоряло его угашение и препятствовало повторной выработке. Важно отметить, что введение кетансерина было способно ускорить угашение у многозамирающих крыс, у которых рефлекс отличается прочностью и с трудом поддается угашению. В литературе имеются сведения, подтверждающие наши результаты, но полученные на других поведенческих моделях. Локальное введение в миндалину антагониста 5-НТ 2А рецепторов (MDL) предотвращает возникновение оборонительного и подчиненного поведения после социального поражения у хомяков, т.е. также препятствует выработке условнорефлекторного страха [23]. Другой антагонист (SB242084) 5-НТ 2С рецепторов препятствовал выработке тормозного избегания в Т-образном лабиринте [21]. Микроинъекции кетансерина в ВЛА приводили к уменьшению условнорефлектор-

ной аверсии на место, т.е. уменьшали проявление приобретенного страха [22]. Основой такого уменьшения в проявлении и приобретении страха под влиянием кетансерина может быть снижение активации пирамидных клеток BLA, которые возбуждались за счет 2A/C рецепторов. Показано, что при системном введении кетансерина происходило уменьшение количества с-Fos иммунореактивных клеток (числа активирующихся нейронов) в BLA и в медиальной префронтальной коре в аверсивной ситуации [34]. Можно предположить, что в случае введения антагониста кетансерина, по-видимому, мы имели дело со снижением уровня страха, которое проявлялось в уменьшении уровня замирания и затруднении при повторном обучении.

Введение DOI в миндалину в нашей работе оказывало формально сходное с кетансерином действие на поведение крыс в условнорефлекторной ситуации. Инъекция DOI приводила к уменьшению проявления условнорефлекторного страха в виде замирания, ускоряла его угашение и препятствовала выработке рефлекса. Инъекция DOI в миндалину способствовала возникновению менее прочного навыка при выработке УРПИ, что проявлялось в более быстром его угашении. В литературе имеются факты как противоречащие, так и подтверждающие наши данные. С одной стороны, известно, что локальная инъекция агониста 5-HT_{2A} рецепторов (ТСВ) в BLA облегчала приобретение условнорефлекторного поражения у сирийских хомяков [23], а введение агониста МК-212 способствовало выработке тормозного избегания [21], т.е. в этих работах агонисты улучшали выработку оборонительных рефлексов. При системном введении агонистов также были получены данные о том, что активность 5-HT_{2A} рецепторов способствует консолидации памяти о страхе [16]. С другой стороны, при локальной инъекции агониста 5-HT₂ рецепторов (α -m5HT) в миндалину описано уменьшение длительности тонической иммобильности у морских свинок, возникающей при резком надавливании на их тело, т.е. пассивно-оборонительной реакции на сильное воздействие [35], что совпадает с нашими данными об уменьшении проявления страха в виде замирания. Наши результаты об ускорении угашения условнорефлекторного страха при локальной микроинъекции агониста в миндалину совпадают с данными литературы, полученными при системном введении другого агониста ТСВ-2 [16].

Для объяснения полученных нами данных при введении агониста 5-HT_{2A/C} рецепторов можно привлечь сведения, имеющиеся в литературе [36], согласно которым замирание возникает при удаленной угрозе животному и отражает умеренный страх. При близкой угрозе для жизни животное предпочитает либо быстрое убежание, либо агрессию и нападение. Возможно, что при используемых нами дозах агониста при увеличении страха крысы переходили на другой “уровень защиты”, а именно к активным двигательным реакциям. Подтверждают это предположение наши данные об увеличении паникоподобного и агрессивноподобного поведения, двигательной активности крыс после введения DOI. Кроме того, известно, что при введении агониста DOI в BLA чаще возникают импульсивные ответы в тесте дифференцировки по месту (5-choice serial reaction time task), т.е. уменьшается торможение двигательных реакций [28]. Показано, что при введении агониста 5-HT₂ рецепторов (mCPP) в миндалину увеличивалась экспрессия mPНК генов белка с-Fos в лимбических структурах и медиальной префронтальной коре, т.е. происходила активация большого числа структур мозга [20].

В нашей работе была обнаружена различная чувствительность у крыс с разным проявлением страха к вводимым препаратам. В Тесте 2 только у группы малозамирающих уменьшалось проявление страха в виде замирания после введения кетансерина и DOI. Ранее также наблюдали уменьшение проявления условнорефлекторного страха в виде замирания только у группы малозамирающих при введении в миндалину лигандов D1 и D2 рецепторов, 5-HT_{1A} рецепторов и бета-адреноре-

цепторов [12, 26, 37]. Возможно, для уменьшения замирания у многозамирающих крыс требуется воздействие сразу на несколько типов рецепторов, а монотерапия оказывается неэффективной. Ранее при изучении поведения крыс с другими индивидуальными особенностями (с разным уровнем импульсивности) также была показана разная чувствительность к системному введению агониста (DOI) и антагониста (кетансерина) 5-HT 2A/C рецепторов у “импульсивных” и “самоконтрольных” крыс [38]. В целом эти данные свидетельствуют о том, что уровень серотонинергической передачи через 5-HT 2A/C рецепторы в эмоциогенных структурах мозга тесно связан с возникновением различных индивидуально-групповых особенностей поведения.

ВЫВОДЫ

1. Введение агониста 5-HT 2A/C рецепторов DOI (1 мкг/0.5 мкл) в базолатеральную миндалину увеличивало двигательную активность, оказывало анксиолитическое действие, приводило к паникоподобному поведению крыс, судя по анализу поведения животных в “темно-светлой камере”, “приподнятом крестообразном лабиринте” и “Т-образном приподнятом лабиринте”. Введение антагониста 5-HT 2A/C рецепторов кетансерина (0.5 мкг/0.5 мкл) не оказывало существенного влияния на тревожное поведение крыс.

2. Введение антагониста кетансерина и агониста DOI 5-HT 2A/C рецепторов в базолатеральную миндалину перед напоминанием приводило к уменьшению проявления условнорефлекторного страха в виде замирания только у крыс с низким уровнем замирания.

3. Введение антагониста кетансерина и агониста DOI 5-HT 2A/C рецепторов в базолатеральную миндалину перед сеансами угашения ускоряло угашение условнорефлекторного страха у крыс как с низким, так и высоким уровнем замирания.

4. Введение антагониста кетансерина и агониста DOI 5-HT 2A/C рецепторов в базолатеральную миндалину перед повторным обучением препятствовало выработке условнорефлекторного страха в виде замирания.

5. Предполагается, что введение кетансерина способствовало снижению уровня страха, в то время как введение DOI, наоборот, его увеличивало и приводило к переходу животного на другой “уровень защиты”, проявляющийся в увеличении активных двигательных реакций на угрожающий стимул.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания ИВНД и НФ РАН по теме “Фундаментальные нейробиологические механизмы поведения, памяти и обучения в норме и при патологии”, номер государственной регистрации АААА-А17-117-92040002-6.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bush D.E., Sotres-Bayon F., LeDoux J.E.* Individual differences in fear: isolating fear reactivity and fear recovery phenotypes. *J. Trauma Stress.* 20(4): 413–422. 2007.
2. *Lehner M., Taracha E., Maciejak P., Szyndler J., Skorzewska A., Turzynska D., Sobolewska A., Wislowska-Stanek A., Hamed A., Bidzinski A., Plaznik A.* Colocalisation of c-Fos and glucocorticoid receptor as well as of 5-HT(1A) and glucocorticoid receptor immunoreactivity-expressing cells in the brain structures of low and high anxiety rats. *Behav. Brain Res.* 200(1): 150–159. 2009.
3. *Павлова И.В., Рысакова М.П.* Проявление тревожности крыс Вистар при выработке условнорефлекторного страха. *Журн. высш. нерв. деят.* 65(6): 719–735. 2015. [*Pavlova I.V., Rysakova M.P.* The manifestation of the anxiety during fear conditioning in Wistar rats. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat.* Im. I. P. Pavlova. 65(6): 720–34. 2015. (In Russ.)].

4. *Le Doux J.E.* The amygdale. *Curr. Biol.* 17(20): 868–874. 2007.
5. *Vertes R.P.A.* PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 3123(4): 643–668. 1991.
6. *Graeff F.G., Silveira M.C., Nogueira R.L., Audi E.A., Oliveira R.M.* Role of the amygdala and periaqueductal gray in anxiety and panic. *Behav. Brain Res.* 58 (1–2): 123–131. 1993.
7. *Zangrossi H.J., Viana M.B., Zanoveli J., Bueno C., Nogueira R.L., Graeff F.G.* Serotonergic regulation of inhibitory avoidance and one-way escape in the rat elevated T-maze. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 25(7–8): 637–645. 2001.
8. *Kawahara H., Yoshida M., Yokoo H., Nishi M., Tanaka M.* Psychological stress increases serotonin release in the rat amygdale and prefrontal cortex assessed by in vivo microdialysis. *Neurosci. Lett.* 162(1–2): 81–84. 1993.
9. *Yokoyama M., Suzuki T., Saio T., Maruta S., Watanabe S., Miyaoka H.* Amygdalic levels of dopamine and serotonin rise upon exposure to conditioned fear stress without elevation of glutamate. *Neurosci. Lett.* 379(1): 37–41. 2005.
10. *Mo B., Feng N., Renner K., Forster G.* Restraint stress increases serotonin release in the central nucleus of the amygdale via activation of corticotrophin-releasing factors receptors. *Brain Res. Bul.* 76(5): 493–498. 2008.
11. *Bauer E.P.* Serotonin in fear conditioning processes. *Behav. Brain Res.* 277: 68–77. 2015.
12. *Павлова И.В., Рысакова М.П.* Влияние введения лигандов рецепторов серотонина 5-HT1A в миндалину на поведение крыс с разным проявлением условнорефлекторного страха. *Журн.высш.нерв.деят.* 66(6): 710–724. 2016. [*Pavlova I.V., Rysakova M.P.* The influence of the serotonin receptors 5-HT1A ligands infusion in the amygdale on behavior of rats with different manifestation of conditioned fear. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* 66(6): 710–724. 2016. (In Russ.)].
13. *Rysakova M.P., Pavlova I.V., Broshevitskaya N.D.* Intra-amygdala injection of 5-HT1A receptor ligands produces differential effects on the behavior of high- and low-anxiety Wistar rats. *Res. Neurosci.* 6(1): 11–20. 2017. <https://doi.org/10.5923/j.neuroscience.20170601.03>
14. *McDonald A.J., Mascagni F.* Neuronal localization of 5-HT type 2A receptor immunoreactivity in the rat basolateral amygdale. *Neuroscience.* 146(1): 306–320. 2007.
15. *Harvey J.A.* Role of the serotonin 5-HT (2A) receptor in learning. *Learn. Mem.* 10(5): 355–362. 2003.
16. *Zhang G., Asgeirsdottir H.N., Cohen S.J., Munchow A.H., Barrera M.P., Stackman R.W.J.* Stimulation of serotonin 2A receptors facilitates consolidation and extinction of fear memory in C57BL/6J mice. *Neuropharmacology.* 64: 403–413. 2013.
17. *Harvey M.L., Swallows C.L., Cooper M.A.* A double dissociation in the effects of 5-HT2A and 5-HT2C receptors on the acquisition and expression of conditioned defeat in Syrian hamsters. *Behav. Neurosci.* 126(4): 530–537. 2012.
18. *Harada K., Yamaji T., Matsuoka N.* Activation of the serotonin 5-HT 2C receptor is involved in the enhanced anxiety in rats after single-prolonged stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 89: 11–16. 2008.
19. *de Mello Cruz A.P., Pinheiro G., Alves S.H., Ferreira G., Mendes M., Faria L., Macedo C.E., Motta V., Landeira-Fernandez J.* Behavioral effects of systemically administered MK-212 are prevented by ritanserin microinfusion into the basolateral amygdale of rats exposed to the elevated plus-maze. *Psychopharmacology.* 182(3): 345–354. 2005.
20. *Campbell B.M., Merchant K.M.* Serotonin 2C receptors within the basolateral amygdale induce acute fear-like responses in an open-field environment. *Brain Res.* 993(1–2): 1–9. 2003.
21. *Vicente M.A., Zangrossi H.* Involvement of 5-HT2C and 5-HT1A receptors of the basolateral nucleus of the amygdale in the anxiolytic effect of chronic antidepressant treatment. *Neuropharmacology.* 79: 127–135. 2014.
22. *Macedo C.E., Martinez R.C., Albrechet-Souza L., Molina V.A., Brandão M.L.* 5-HT2- and D1-mechanisms of the basolateral nucleus of the amygdale enhance conditioned fear and impair unconditioned fear. *Behav. Brain Res.* 177(1): 100–108. 2007.
23. *Clinard C.T., Bader L.R., Sullivan M.A., Cooper M.A.* Activation of 5-HT2A receptors in the basolateral amygdale promotes defeat-induced anxiety and the acquisition of conditioned defeat in Syrian hamsters. *Neuropharmacology.* 90: 102–112. 2015.
24. *Bombardi C.* Neuronal localization of the 5-HT2 receptor family in the amygdaloid complex. *Front Pharmacol.* 5(68): 1–10. 2014.
25. *Moutkine I., Quentin E., Guiard B.P., Maroteaux L., Doly S.* Heterodimers of serotonin receptor subtypes 2 are driven by 5-HT2C protomers. *J. Biol. Chem.* 292 (15): 6352–6368. 2017.
26. *Павлова И.В., Рысакова М.П., Сергеева М.И.* Влияние блокады D1 и D2 рецепторов в базолатеральной миндалине на поведение крыс с высоким и низким уровнем тревожности и страха. *Журн. высш. нерв. деят.* 65(4): 471–485. 2015. [*Pavlova I.V., Rysakova M.P., Sergeeva M.I.* Influence of D1, D2 receptor blockade in basolateral amygdala on behavior of rats

- with high or low levels of anxiety and fear. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova*. 65(4): 471–485. 2015. (In Russ.)].
27. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Acad. Press. 1998.
 28. Hadamitzky M., Koch M. Effects of acute intra-cerebral administration of the 5-HT (2A/C) receptor ligands DOI and ketanserin on impulse control in rats. *Behav. Brain Res.* 204(1): 88–92. 2009.
 29. Masse F., Petit-Demouliere B., Dubois I., Hascoet M., Bourin M. Anxiolytic-like effects of DOI microinjections into the hippocampus (but not the amygdala nor the PAG) in the mice four plates test. *Behav. Brain Res.* 188(2): 291–297. 2008.
 30. Monassi C.R., Menescal-De-Oliveira L. Serotonin 5-HT₂ and 5-HT_{1A} receptors in the periaqueductal gray matter differentially modulate tonic immobility in guinea pig. *Brain Res.* 1009 (1-2): 169–180. 2004.
 31. Juárez P., Valdovinos M.G., May M.E., Lloyd B.P., Couppis M.H., Kennedy C.H. Serotonin 2A/C receptors mediate the aggressive phenotype of TLX gene knockout mice. *Behav. Brain Res.* 256: 354–361. 2013.
 32. McCool B.A., Christian D.T., Fetzer J.A., Chappell A.M. Lateral/basolateral amygdala serotonin type-2 receptors modulate operant self-administration of a sweetened ethanol solution via inhibition of principal neuron activity. *Front. Integr. Neurosci.* 8:5. 2014. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00005eCollection>
 33. Strauss C.V.A., Vicente M.A., Zangrossi H.J. Activation of 5-HT_{1A} receptors in the rat basolateral amygdala induces both anxiolytic and antipanic-like effects. *Behav. Brain Res.* 246: 103–110. 2013.
 34. Hervig M.E., Jensen N.C.H., Rasmussen N.B., Rydbirk R., Olesen M.V., Hay-Schmidt A., Pakkenberg B., Aznar S. Involvement of serotonin 2A receptor activation in modulating medial prefrontal cortex and amygdala neuronal activation during novelty-exposure. *Behav. Brain Res.* 326: 1–12. 2017.
 35. Leite-Panissi C.R., Ferrarese A.A., Terzian A.L., Menescal-de-Oliveira L. Serotonergic activation of the basolateral amygdala and modulation of tonic immobility in guinea pig. *Brain Res. Bull.* 69(4): 356–364. 2006.
 36. Blanchard D.C., Blanchard R.J. Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. *Annu. Rev. Psychol.* 39: 43–68. 1988.
 37. Павлова И.В., Рысакова М.П. Роль бета_{1,2}-адренорецепторов миндалины в поведении крыс с разным уровнем замирания при условнорефлекторном страхе. *Журн. высш. нерв. деят.* 68(1): 1–14. 2018. [Pavlova I.V., Rysakova M.P. Role of amygdala beta_{1,2} – adrenoceptors in the behavior of rats with different freezing level during fear condition. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova*. 68(1): 1–14. 2018. (In Russ.)].
 38. Зайченко М.И., Мержанова Г.Х., Ванецян Г.Л. Влияние агониста и антагониста 5HT₂ рецепторов на поведение крыс, различающихся по выбору ценности подкрепления. *Журн. высш. нерв. деят.* 63(2): 246–255. 2013. [Zaichenko M.I., Merzhanova G.Kh., Venetsian G.L. Effect of agonists and antagonists of 5-HT₂ receptors on rats with different choice of reinforcement value. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova*. 63(2): 246–55. 2013. (In Russ.)].

Influence of Serotonin 5-HT 2A/C Receptor Agonist and Antagonist Injection in Amygdala on Anxiety and Fear Conditioning in Rats

I. V. Pavlova^{a,*}, N. D. Broshevitskaya^a, M. P. Rysakova^a

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia*

*e-mail: pavlovm@mail.ru

The role of amygdala 5-HT 2A/C receptors in the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear as well as in anxiety was studied. Injections of 5-HT 2A/C antagonist (ketanserin, 0.5 µg/0.5 µL) into basolateral amygdala impaired fear expression in the form of freezing and its acquisition, but had no effect on anxiety. Injection of 5-HT 2A/C agonist (DOI, 1 µg/0.5 µL) caused panic-like behavior, increased the locomotor activity but decreased anxiety and fear expression in the form of freezing. Both agonist and antagonist facilitated fear extinction in high-freezing rats. These results suggest that 5-HT 2A/C serotonin receptors in amygdala play an important role in the expression and retention of conditioned fear.

Keywords: amygdala, 5-HT 2A/C receptors, agonist, antagonist, anxiety, fear conditioning

ЦИТИРОВАТЬ:

Павлова И.В., Брошевицкая Н.Д., Рысакова М.П. Влияние микроинъекций агониста и антагониста рецепторов серотонина (5-НТ 2A/C) в миндалину крыс на тревожное поведение и условнорефлекторный страх. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 105(7): 861–878.

DOI: 10.1134/S0869813919070070

TO CITE THIS ARTICLE:

Pavlova I.V., Broshevitskaya N.D., Rysakova M.P. Influence of Serotonin 5-HT 2A/C Receptor Agonist and Antagonist Injection in Amygdala on Anxiety and Fear Conditioning in Rats. Russian Journal of Physiology. 105(7): 861–878.

DOI: 10.1134/S0869813919070070