

ВЛИЯНИЕ УМЕНЬШЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА (D2) В МИНДАЛИНЕ НА УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНЫЙ СТРАХ И ТРЕВОЖНОСТЬ У КРЫС

Научный руководитель – Павлова Ирина Вячеславовна

Брошевицкая Н.Д.¹, Рысакова М.П.², Спивак Ю.С.³

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра высшей нервной деятельности, Москва, Россия; 2 - Ивановский государственный университет, Иваново, Россия; 3 - Российский государственный аграрный университет МСХА имени К.А. Тимирязева, Агрономии и биотехнологии, Генетики и биотехнологии, Москва, Россия

В настоящее время показано, что в миндалине, играющей большую роль в возникновении тревожности и страха, при стрессе и выработке условнорефлекторного страха увеличивается выделение дофамина. В миндалине обнаружены рецепторы дофамина D1, D2, D3 и D4 типа, роль которых окончательно не ясна. Установлено, что дофамин оказывает тормозное влияние на вставочные ГАМКергические интернейроны через D1 рецепторы, что приводит к растормаживанию миндалины. Известно, что локальное введение в миндалину антагонистов D1 рецепторов приводит к уменьшению условнорефлекторного страха на звук. Роль D2 рецепторов в работе миндалины на данный момент мало изучена и вызывает большой научный интерес.

Задачей нашей работы было исследовать влияние длительного уменьшения экспрессии рецепторов дофамина (D2) с помощью локальной лентивирусной трансдукции в базолатеральной миндалине крыс на выработку и угашение классического оборонительного условного рефлекса на звук и поведение в тестах на тревожность. Сотрудниками лаборатории молекулярной нейробиологии ИВНД были синтезированы лентивирусные конструкции на основе вируса иммунодефицита человека, которые способны доставить в клетку два коротких интерферирующих участка РНК, блокирующих экспрессию рецептора D2 (sh3D2 и sh4D2). В качестве контроля использовали лентивирусные конструкции, не нарушающие экспрессию генов рецепторов (scr). Опыты проводили на 36 крысах самцах Вистар, 7-ми животным вводили вирус sh3D2, 7-ми - вирус sh4D2, 22-м - scr. Суспензию лентивирусов вводили билатерально в базолатеральную миндалину крыс (AP=-2.8, L=4.8, H=8.5) в процессе хирургической операции в объеме 2 мкл со скоростью 0.25 мкл/мин с помощью шприца Гамильтона с иглой диаметром 0.33 мм. Иглу вынимали через 10 мин после окончания введения. Опыты начинали через 7-10 дней после операции. Об условнорефлекторном страхе судили по проценту времени замирания до и после действия стимулов. Крыс обучали до введения лентивирусов, после операции оценивали сохранность рефлекса, после чего проводили два сеанса угашения и повторное обучение. Тесты на тревожность проводили до операции и после угашения рефлекса. Во время морфологического контроля область заражения определяли по свечению метки GFP на флуоресцентном микроскопе.

Введение лентивирусов в миндалину, снижающих экспрессию рецепторов, не влияло на проявление ранее выработанного условнорефлекторного страха, но приводило к ускорению его угашения. Повторная выработка оборонительного рефлекса у данных крыс не отличалась от контрольных животных. В темно-светлой камере у крыс с уменьшенной экспрессией D2 рецепторов число и длительность выходов в светлый отсек камеры были больше, чем у контрольных животных. Поведение крыс в открытом поле не менялось под влиянием введения вирусов в миндалину. Полученные результаты свидетельствуют

о том, что снижение экспрессии D2 рецепторов в миндалине крыс приводит к снижению тревожности и ускоряет угашение условнорефлекторного страха.