

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ им. И.П. ПАВЛОВА

---

На правах рукописи

ФОФОНОВА НЕЛЛЯ ВЛАДИМИРОВНА

**ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ  
РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ NO-ЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ  
ПРИЛЕЖАЩЕГО ЯДРА ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ  
УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНОЙ РЕАКЦИИ СТРАХА**

03.03.01- физиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Санкт-Петербург

2010

Работа выполнена в лаборатории физиологии высшей нервной деятельности Института физиологии им. И. П. Павлова РАН

*Научный руководитель:* доктор биологических наук, доцент  
**Саульская Наталья Борисовна**

*Официальные оппоненты:* доктор биологических наук, профессор  
**Лопатина Нина Георгиевна**  
(Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН)

доктор биологических наук,  
**Мержанова Галина Христофоровна**  
(Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН)

*Ведущая организация:* Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. академика  
И.П. Павлова.

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2010 года в \_\_\_\_\_ часов  
на заседании Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций  
(Д 002.020.01) при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН по адресу: 199034, Санкт-  
Петербург, наб. Макарова, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института физиологии им. И. П. Павлова  
РАН (Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2010г.

Ученый секретарь Диссертационного совета  
Доктор биологических наук

Н.Э. Ордян

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.** Одной из актуальных проблем современной нейрофизиологии является исследование механизмов межклеточной химической сигнализации, в частности механизмов передачи сигналов окисью азота (NO) и участие нитрергической системы мозга в организации поведения. Межклеточный химический мессенджер NO играет важную роль в функционировании ЦНС в норме и при патологии, участвуя в нейротрансмиссии, регуляции локального мозгового кровотока, в нейродегенеративных процессах [Strosznajder, Chalimoniuk et al., 1994; Vincentn, 1994]. Нейротрансмиттерное действие окиси азота связывают с функционированием NO-синтазосодержащих нейронов, способных синтезировать это соединение из аргинина под действием нейронной изоформы NO-синтазы [Bredt et al., 1990]. NO-синтазосодержащие нейроны выявлены во многих отделах ЦНС, включая стриатум. В прилежащем ядре, являющемся частью вентрального стриатума, нейроны, содержащие NO-синтазу – это нешипиковые интернейроны средних размеров, в которых также содержатся нейропептид Y, НАДФН-диафораза (ко-фактор, участвующий в синтезе NO), соматостатин и глутаматдекарбоксилаза (фермент синтеза ГАМК) [West et al., 2002]. Окись азота – это короткоживущее соединение (в мозге – менее 1 сек (Garthwaite 2008), что затрудняет прямое определение его продукции. Поэтому привлекательным подходом для прижизненной регистрации продукции NO в отдельных областях мозга свободнодвижущихся животных является микродиализный мониторинг L-цитруллина, со-продукта синтеза NO. Эта аминокислота образуется совместно с окисью азота в результате ферментативного окисления L-аргинина в эквимолярном с NO соотношении и используется в биохимических и морфологических исследованиях в качестве показателя активности NO-синтазы и продукции NO [Garthwaite et al., 1989; Blum-Degen et al., 1999]. В настоящее время имеется много работ, посвященных участию NO-ергических систем мозга в организации поведения [см. обзоры Golombek et al., 2004; Del Bel et al., 2005; Nelson et al., 2006]. Показано участие NO-ергической системы мозга в регуляции двигательной активности животных, в процессах формирования памяти, в реакциях животных на болевой стресс. В стриатуме окись азота участвует в модуляции синаптического выброса нейротрансмиттеров, в контроле возбудимости проекционных нейронов этой области мозга и в возникновении длительных изменений эффективности синаптической передачи в глутаматергических синапсах [Centonze et al., 1999; West et al., 2002; Kraus, Prast, 2002]. Ранее было показано участие всех отделов стриатума (включая прилежащее ядро) в организации адаптивного поведения, в частности, в обеспечении процессов целенаправленного внимания, эмоционально-

мотивационного реагирования, в выработке и реализации классических и инструментальных рефлексов [Шаповалова, 1978; Толкунов, 1978; 2002; Отеллин, 1987; Отеллин, Арушанян, 1989; Саульская, 1990; Saulskaya, Marsden, 1995a,b; Самойлов, 1999; Шуваев, Суворов, 2001; Саульская, Михайлова, 2001; 2003; Савельев, Саульская, 2006]. Есть сведения о вовлечении прилежащего ядра в выработку и реализацию условнорефлекторной реакции страха, моделирующей процессы эмоциональной памяти [Saulskaya, Marsden 1995a,b; Саульская и др., 1999; 2000; 2001]. В нашей лаборатории было установлено [Савельев, Саульская, 2006], что выработка условнорефлекторной реакции страха сопровождается ростом уровня внеклеточного цитруллина (со-продукта синтеза окиси азота) в прилежащем ядре, который воспроизводится условнорефлекторно при предъявлении условных сигналов, ранее сочетавшихся с болевым раздражением, и что такой «условнорефлекторный» подъем уровня цитруллина предотвращается локальными введениями ингибиторов нейронной NO-синтазы [Саульская и др., 2006]. Эти данные впервые свидетельствовали об активации NO-ергической системы прилежащего ядра в ходе данной формы условнорефлекторного поведения. Однако нет сведений, благодаря каким механизмам происходит такая активация. Показано, что одним из важнейших путей регуляции продукции оксида азота в ЦНС является глутаматергическая [Garthwaite et al., 1988] и дофаминергическая [см. Раевский, 1997; Bashkatova et al., 1999; West et al., 2002] трансмиссия. Такой путь регуляции может быть реализован и в прилежащем ядре. Известно, что глутаматергические входы из префронтальной коры, гиппокампальной формации и амигдалы, а также дофаминергический волокна из вентральной области покрышки являются основными афферентными входами прилежащего ядра и оказывают большое влияние на функционирование этой структуры. Морфологической основой глутамат-NO-ергического и дофамин-NO-ергического взаимодействия в прилежащем ядре является наличие дофаминергических и глутаматергических синапсов на мембранах NO-продуцирующих интернейронов этой области мозга [French et al., 2005; Hidaka, Totterdell, 2001]. Более того, показано, что системные введения ингибитора нейронной NO-синтазы 7-нитроиндазола снижают выброс аспартата, ацетилхолина и ГАМК в прилежащем ядре, вызванный системными введениями дофаминомиметика амфетамина [Bashkatova et al., 2005]. Кроме того, установлено, что введения прилежащее ядро ингибитора NO-синтазы N-нитро-L-аргинина подавляют выброс дофамина в этой структуре, вызванный локальными введениями N-метил-D-аспартата [Ohno, Arai and al., 1995]. И наконец, продемонстрировано, что введения ингибитора растворимой гуанилатциклазы снижают выброс глутамата, аспартата и ГАМК в этой структуре, вызванный электрической стимуляцией глутаматергического гиппокампального входа [Kraus, Prast, 2002]. Эти данные говорят в пользу существования дофамин-NO-ергического и

глутамат-NO-ергического взаимодействия, возможно происходящего на уровне прилежащего ядра. Все это позволяет предполагать, что активность нитрергической системы прилежащего ядра в ходе реализации условнорефлекторной реакции страха тоже может регулироваться дофаминергическими и глутаматергическими влияниями. Таких сведений в литературе нет и тем более нет данных о рецепторных механизмах такой регуляции. Показано, что в ходе выработки условнорефлекторной реакции страха животное может формировать ассоциацию между звуковым условным сигналом и болевым раздражением, а также и между условнорефлекторной камерой, где вырабатывается этот условный рефлекс, и болевым раздражением. В настоящее время неизвестно, какой из компонентов условного сигнала – звуковой или обстановочный активирует нитрергическую систему прилежащего ядра при реализации условнорефлекторной реакции страха и инициирует изменения уровня внеклеточного цитруллина в этой области мозга

**ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ** Основной целью работы стало изучение участия NMDA-рецепторов глутамата и D1 рецепторов дофамина в регуляции активности нитрергической системы прилежащего ядра (по показателю уровня внеклеточного цитруллина, со-продукта синтеза NO) в ходе реализации условнорефлекторной реакции страха, а также исследование вклада звуковых и обстановочных компонентов условного сигнала в вызываемые реализацией условнорефлекторной реакции страха изменения активности NO-ергической системы прилежащего ядра.

Для решения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить влияние введений в прилежащее ядро агониста NMDA-рецепторов глутамата – N-метил-D-аспарагиновой кислоты на уровень внеклеточного цитруллина в этой области мозга, а также исследовать зависимость этих изменений от локальной активности NO-синтазы.
2. Изучить влияние введений в прилежащее ядро агониста D1 рецепторов дофамина – SKF-38393 на уровень внеклеточного цитруллина в этой области мозга, а также исследовать зависимость этих изменений от локальной активности нейронной NO-синтазы.
3. Изучить, как изменяется уровень внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре в ходе выработки и реализации условнорефлекторной реакции страха при введениях в эту область мозга селективного антагониста NMDA-рецепторов глутамата – МК-801.
4. Исследовать, как изменяется уровень внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре в ходе реализации условнорефлекторной реакции страха при введениях в эту область мозга селективного антагониста D1 рецепторов дофамина – SCH-23390.

5. Исследовать вклад звуковых условных сигналов, ранее сочетавшихся с болевым раздражением, в вызываемое реализацией условнорефлекторной реакции страха увеличение уровня внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре, а также исследовать зависимость этих изменений от локальной активности нейронной NO-синтазы.
6. Исследовать вклад обстановочных условных сигналов, ранее сочетавшихся с болевым раздражением, в вызываемое реализацией условнорефлекторной реакции страха увеличение уровня внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре, а также исследовать зависимость этих изменений от локальной активности нейронной NO-синтазы.

### **ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Глутаматергический вход с участием NMDA-рецепторов глутамата и дофаминергический вход с участием D1 рецепторов дофамина участвуют в регуляции активности NO-ергической системы медиального отдела прилежащего ядра в ходе реализации условнорефлекторной реакции страха.
2. Звуковые и обстановочные сигналы, ранее сочетавшиеся с электрокожным раздражением, вызывают активацию нейронной NO синтазы и, вероятно, усиление, продукции NO в этой области мозга.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА** Результаты, полученные в работе, являются приоритетными.

Впервые продемонстрировано, что уровень внеклеточного цитруллина прилежащего ядра дозозависимо возрастает при локальных введениях агониста NMDA-рецепторов глутамата N-метил-D-аспарагиновой кислоты и этот рост полностью предотвращается введениями антагониста NMDA-рецепторов глутамата МК-801 и введениями ингибитора NO-синтазы N-нитро-L-аргинина. Впервые продемонстрировано, что при введениях агониста D1 рецепторов дофамина SKF-38393 в прилежащее ядро также наблюдается дозозависимый рост уровня внеклеточного цитруллина, который полностью предотвращается введениями ингибитора нейронной NO-синтазы – 7-нитроиндазола. Впервые показано, что блокада NMDA-рецепторов прилежащего ядра полностью предотвращает подъем уровня внеклеточного цитруллина в ходе выработки и реализации условнорефлекторной реакции страха. Также впервые продемонстрировано, что введения в прилежащее ядро селективного антагониста D1 рецепторов дофамина SCH-23390 во время реализации условнорефлекторной реакции страха снижают подъем уровня цитруллина, наблюдаемый в ходе этой реакции. Впервые установлено, что предъявление в безопасной обстановке звуковых условных сигналов, ранее сочетавшихся с болевым подкреплением, также как и пребывание в опасной обстановке (условнорефлекторная камера) приводит к подъему уровня внеклеточного

цитруллина в медиальном отделе прилежащего ядра, который предотвращается локальными введениями ингибитора нейронной NO-синтазы.

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАБОТЫ** Полученные в работе новые данные об глутамат-NO-ергическом и дофамин-NO-ергическом взаимодействии в прилежащем ядре важны в теоретическом плане, поскольку впервые демонстрируют рецепторные механизмы дофаминергической и глутаматергической регуляции активности NO-ергической системы этой структуры в ходе реализации условнорефлекторной реакции страха, моделирующей проявления страха, и впервые показывают, что и звуковые и обстановочные сигналы опасности могут активировать NO-ергическую систему прилежащего ядра. Материалы работы, раскрывающие ранее неизвестные механизмы контроля проявлений страха, полученные на модели условнорефлекторной реакции страха, могут быть использованы при чтении курсов лекций по физиологии высшей нервной деятельности и физиологии центральной нервной системы в университетах и медицинских ВУЗах. Полученные данные об ухудшении реализации условнорефлекторной реакции страха при введении антагониста NMDA-рецепторов глутамата и ингибитора нейронной NO-синтазы в прилежащее ядро вносят вклад в понимание механизмов контроля проявлений реакции страха, и могут быть полезны при разработке подходов фармакологической коррекции проявлений страха.

**АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ** Результаты работы были доложены на Международном симпозиуме, посвященном 80-летию организации Института физиологии им. И.П.Павлова РАН (Санкт-Петербург, 2005); 6-ой межвузовской конференции «Герценовские чтения» (Санкт-Петербург, 2006); Десятой Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2007); Межинститутской конференции молодых ученых, посвященной 100-летию академика В.Н.Черниговского (Санкт-Петербург, 25-27, 2007); XX съезде физиологического общества им. И.П. Павлова (Москва, 2007); Одиннадцатой Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2008); конференции «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга» (Санкт-Петербург, 2008); XII научной конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, (Москва, 2008); 13-ой международной Пущинской школе-конференции молодых ученых «Биология – наука 21 века» (Пущино, 2009).

**ПУБЛИКАЦИИ** По теме диссертации опубликовано 16 научных работ: 6 статей и 10 тезисов. Работа выполнена при поддержке РФФИ (Проект № 04-04-48252 и № 07-04-00523).

**СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, результатов, обсуждения полученных данных, выводов и библиографии. Диссертация изложена на 137 страницах печатного текста, иллюстрирована 22 рисунками и 8 таблицами. Указатель литературы включает 38 отечественных и 205 иностранных источника.

### **МЕТОДИКА**

Работа выполнена на 97 крысах-самцах линии Спрег-Доули массой 270-350г. Каждое животное использовалось в нескольких экспериментальных сериях, интервалы между которыми не менее 22-24 часов. Крысам под наркозом (золетил (5 мг/100г) + рометар (1,4 мкг/100г), в/м) унилатерально имплантировали концентрические диализные конюли в медиальный отдел прилежащего ядра. Диализные эксперименты проводили на второй и третий день после имплантации канюль на свободно движущихся животных. В течение всего диализного эксперимента через канюлю прокачивали искусственную спинномозговую жидкость (ИСМЖ) со скоростью 2 мкл/мин.

Для исследования нейрохимических механизмов, регулирующих внеклеточное содержание цитруллина в исследуемой области мозга в прилежащее ядро методом диализной инфузии вводили: N-метил-D-аспартат (10, 100, 1000 мкМ, n=7), N-метил-D-аспартат (10, 100, 1000 мкМ) на фоне МК-801 (50 мкМ, n=6), N-метил-D-аспартат (10, 100, 1000 мкМ) на фоне N-нитро-L-аргинина (1 мМ, n=5), SKF-38393 (100, 250, 500 мМ, n=6), SKF-38393 (100, 250, 500 мМ) на фоне 7-нитроиндазола (0,5 мМ, n=6). Диализат собирали каждые 5 минут.

Для исследования изменений уровня внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре в ходе поведенческого тестирования у крыс опытных групп с предварительно вживленными в прилежащее ядро диализными канюлями вырабатывали условнорефлекторную реакцию страха. Для этого проводили 2 сессии обучения (по 5 мин), с интервалом 1 час, в ходе которой животным предъявляли тон (1000Гц, 10 сек, с интервалом 1 мин, 5 раз) сочетаемый с ударами тока (0,5 мА, 1 сек, с интервалом 1 мин, 5 раз) в условнорефлекторной камере. Через час после выработки приступали к опытам по реализации условнорефлекторной реакции страха. В ходе этих экспериментов животных помещали в камеру и предъявляли им условные сигналы без болевого раздражения. Проводили 4 сессии по реализации данной формы поведения – две в первый день (реализация 1 и 2) и две во второй (реализация 3 и 4) день экспериментов с интервалом между сессиями 1 час. Опыты по реализации 1 и 2 проводили либо без фармакологического вмешательства, либо на фоне локальных введений в прилежащее ядро МК-801 (100мкМ) или SCH-23390 (100 мкМ). С животными контрольных групп проделывали те же процедуры, но без предъявления тока в ходе выработки условнорефлекторной реакции страха. Во время пребывания животных в условнорефлекторной камере регистрировали время



замирания на условные (звук) и обстановочные (камера) стимулы, отражающее выработанность рефлекса. В ходе эксперимента диализат собирали каждые 5 мин.

Для исследования вклада звуковых условных сигналов в изменения уровня внеклеточного цитруллина у животных опытных групп проводили выработку условнорефлекторной реакции страха как описано выше. Через час после обучения этим животным, находящимся в домашней клетке, предъявляли условный звуковой сигнал, ранее сочетавшийся с ударами тока в условнорефлекторной камере. У части животных выработка УРС была заменена процедурой псевдообусловливания, в ходе которой крысы, помещаемые в условнорефлекторную камеру, получали разделенные во времени звуковые сигналы и удары тока. Такая процедура также проводилась 2 раза. Через час животным этой группы, находящимся в домашней клетке, также как и животным опытной группы, предъявляли тон. При изучении вклада обстановочных сигналов опасности в вызываемые реализацией условнорефлекторной реакции страха изменения активности NO-ергической системы прилежащего ядра схема проведения опытов была такой же как и при исследовании вклада звуковых условных сигналов, с той разницей, что после выработки условнорефлекторной реакции страха животных опытных групп помещали в условнорефлекторную камеру без предъявления звука. В этих экспериментах у части животных опытных групп канюли были локализованы в латеральном отделе прилежащего ядра. В ходе эксперимента диализат собирали каждые 5 мин.

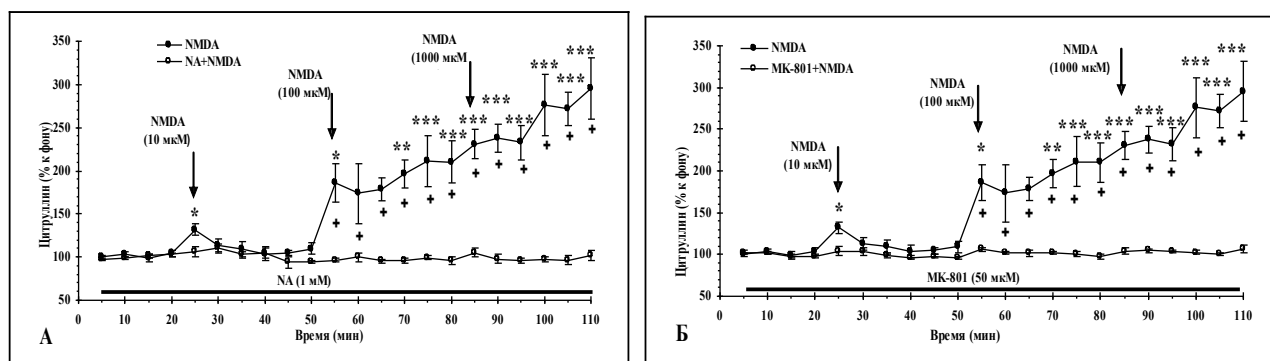
По завершении экспериментов осуществляли морфологический контроль локализации канюль. Уровень цитруллина в диализате определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (Савельев и др, 2005). Сравнение изменений уровня внеклеточного цитруллина относительно фоновых значений осуществляли методом однофакторного дисперсионного анализа, за которым следовало сравнение изменений в отдельных временных точках относительно фона по t-критерию Стьюдента (Microcall Origin 4.0, Microsoft, USA). Межгрупповое сравнение проводили методом двухфакторного дисперсионного анализа с последующим сравнением групп в конкретных временных точках по t-критерию Стьюдента. Сравнение поведенческих параметров осуществляли по t-критерию Стьюдента и по критерию Манна-Уитни.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **1. Роль NMDA-рецепторов глутамата в активности NO-ергической системы прилежащего ядра**

Локальные введения в медиальный отдел прилежащего ядра агониста NMDA-рецепторов глутамата N-метил-D-аспарагиновой кислоты (10мкМ, 100мкМ, 1000мкМ; n=7), дозозависимо увеличивают уровень внеклеточного цитруллина (со-продукта синтеза NO) в

этой структуре (рис. 1; при дозе 10 мкМ ( $F_{10,66}=2.83$ ;  $p<0.006$ ), при дозе 100 мкМ ( $F_{(10,66)}=6.45$ ;  $p<0.001$ ), при дозе 1000 мкМ – ( $F_{(10,66)}=9,6$ ;  $p<0.001$ ).



**Рис. 1.** Изменение уровня внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре при введениях в эту структуру: (А) – N-метил-D-аспарагиновой кислоты и совместных введений ингибитора NO-синтазы N-нитро-L-аргинина и N-метил-D-аспарагиновой кислоты; (Б) – N-метил-D-аспарагиновой кислоты и совместных введений блокатора NMDA рецепторов МК-801 и N-метил-D-аспарагиновой кислоты

**Здесь и далее:** ось абсцисс – время в минутах; ось ординат – уровень цитруллина в % к собственному фону.

**Обозначения:** горизонтальная линия – период введения фармакологического препарата. Разброс на графиках соответствует ошибке среднего. \*\*\* -  $p < 0,001$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \* -  $p < 0,05$ , где  $p$  – уровень значимости при сравнении с собственным фоном. + -  $p < 0.05$ ; ++ -  $p < 0.01$ , где  $p$  – уровень значимости при сравнении групп между собой.

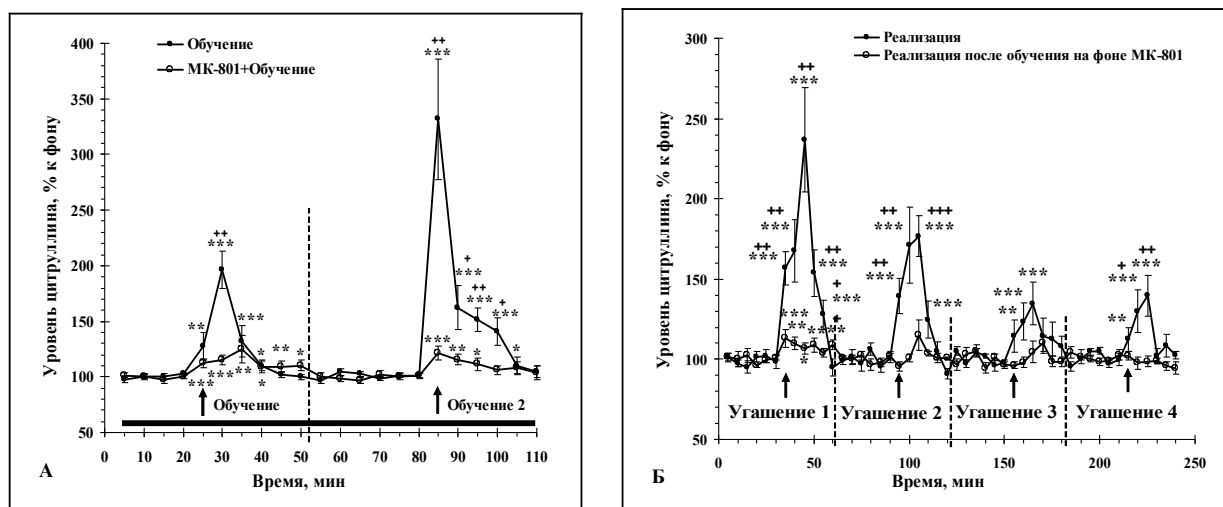
Эффекты введений N-метил-D-аспарагиновой кислоты полностью предотвращаются локальными введениями ингибитора NO-синтазы N-нитро-L-аргинина (1мМ;  $n=5$ ; рис. 1А) ( $F_{(10,41)}=0,9$ ;  $p=0.53$ ;  $F_{(10,41)}=0,5$ ;  $p=0.88$ ; и  $F_{(10,40)}=0,54$ ;  $p=0.85$ , соответственно) и введениями антагониста NMDA-рецепторов глутамата МК-801 (50мкМ;  $n=6$ ; рис. 1Б) (для NMDA 10 мкМ:  $F_{(8,53)}=1.44$ ;  $p=0.2$ ; для 100 мкМ:  $F_{(6,47)}=0,85$ ;  $p=0.54$ ; для 1000 мкМ:  $F_{(8,54)}=1.24$ ;  $p=0.3$ ).

Наши результаты свидетельствуют, что в прилежащем ядре продукция NO может регулироваться через NMDA-зависимый механизм, что согласуется с данными, полученными для дорсального стриатума [Kendrick, Guevara-Guzman and al., 1996]. Следовательно, NMDA-рецепторы способны активировать NO-синтазу и вероятно, усиливать продукцию NO в прилежащем ядре, а межклеточный цитруллин отражает эту активацию.

### **Влияние введений МК-801 во время выработки условнорефлекторной реакции страха на изменения уровня внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре при выработке и реализации условнорефлекторной реакции страха**

Локальные введения в прилежащее ядро МК-801 (100 мкМ;  $n=8$ ) во время обучения существенно снижают рост уровня внеклеточного цитруллина, вызываемый выработкой (рис 2А;  $F_{(9,330)}=4.1$ ,  $p<0.001$  для обучения 1 и  $F_{(11,395)}=3.8$ ,  $p<0.001$  для обучения 2) и реализацией

условнорефлекторной реакции страха (рис 2Б;  $F_{(11, 168)}=9.6$ ,  $p<0.001$ , для угашения 1) при сравнении с животными без введений этого блокатора.



**Рис. 2.** Влияние введений МК-801 (100мкМ) в прилежащее ядро во время выработки условнорефлекторной реакции страха на изменения уровня внеклеточного цитруллина в этой структуре, наблюдаемые в ходе: (А) – выработки; (Б) – реализации условнорефлекторной реакции страха.

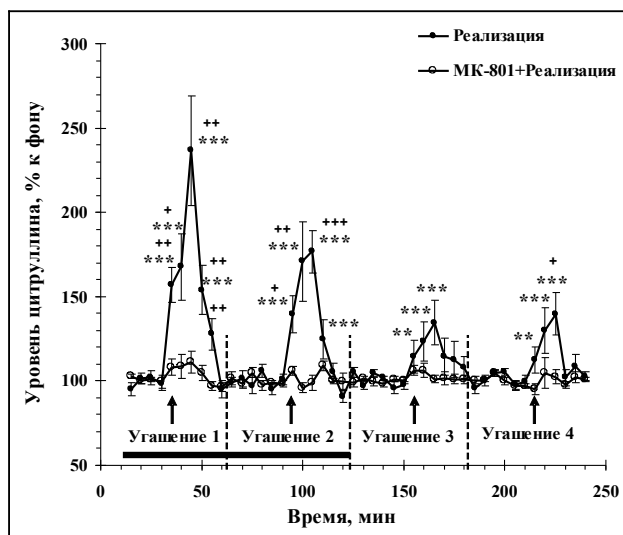
**Обозначения:** горизонтальная линия – период введения МК-801. Стрелки соответствуют порциям диализата, собранным во время поведенческого тестирования.

\*\*\* -  $p < 0,001$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \* -  $p < 0,05$ , где  $p$  – уровень значимости при сравнении с собственным фоном. + -  $p < 0,05$ , где  $p$  – уровень значимости при сравнении групп между собой.

Во время угашения 2-4 у крыс вырабатывавших условнорефлекторную реакцию страха на фоне введений МК-801 (рис. 2Б) мы не обнаружили достоверных изменений уровня цитруллина относительно фона перед тестированием.

### **Влияние введений МК-801 во время реализации условнорефлекторной реакции страха на изменения уровня внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре при реализации условнорефлекторной реакции страха**

Реализация условнорефлекторной реакции страха животными с введениями МК-801 во время угашения 1-2 ( $n=7$ ), не сопровождалась достоверными изменениями уровня внеклеточного цитруллина относительно фона перед тестированием ни во время введения препарата (угашение 1-2), ни после его отмены (угашение 3-4), (рис. 3). Но в ходе угашения 1 и 2 имела место тенденция небольшого роста этого показателя ( $F_{(9,54)}=1.7$ ,  $p=0.1$  для угашения 1 и  $F_{(11,66)}=1.8$ ,  $p=0.07$  для угашения 2). Двухфакторный дисперсионный анализ показал, что между животными с введениями и без введений МК-801 во время реализации условнорефлекторной реакции страха имели место достоверные различия по уровню внеклеточного цитруллина в ходе угашения 1 ( $F_{(9,130)}=7.4$ ,  $p<0.001$ ), угашения 2 ( $F_{(11,156)}=11.3$ ,  $p<0.001$ ) и угашения 4 ( $F_{(11,156)}=2.1$ ,  $p=0.03$ ) (рис. 3).



**Рис. 3.** Изменение уровня внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре при реализации условнорефлекторной реакции страха.

**Обозначения:** горизонтальная линия – период введения МК-801. Стрелки соответствуют порциям диализата, собранным во время поведенческого тестирования. \*\*\* -  $p < 0,001$ ; \*\* -  $p < 0,01$ , где  $p$  – уровень значимости при сравнении с собственным фоном. + -  $p < 0,05$ ; ++ -  $p < 0,001$ , где  $p$  – уровень значимости при сравнении групп между собой.

### Поведение животных в ходе реализации условнорефлекторной реакции на фоне блокады NMDA-рецепторов глутамата

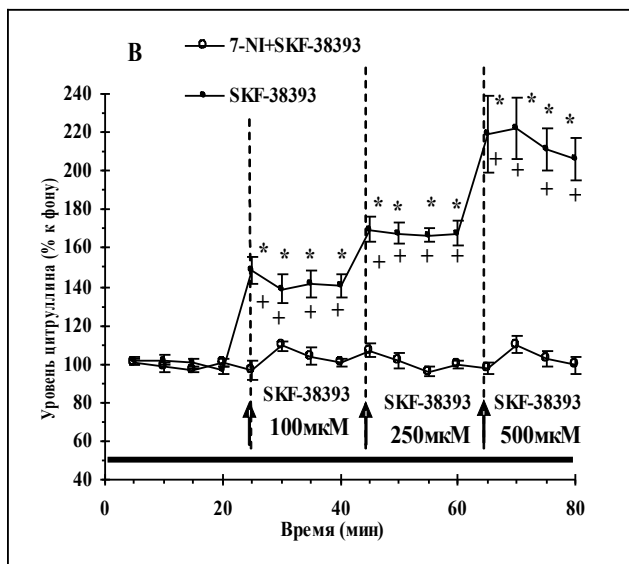
Унилатеральные введения МК-801 (100мкМ) в прилежащее ядро в ходе неподкрепляемой током реализации ухудшали реализацию условнорефлекторной реакции страха, а именно, такие воздействия сокращали периоды замирания на условные стимулы, ранее сочетавшиеся с болевым раздражением, с  $95 \pm 2$ с (крысы без введений блокатора) до  $83 \pm 4$ с в ходе реализации 1 ( $t=2.3$ ;  $p=0.04$ ) и с  $96 \pm 2$ с (крысы без введений блокатора) до  $7 \pm 4$ с ( $t=3.4$ ;  $p=0.003$ ) в ходе реализации 2. Влияний унилатеральных введений МК-801 (100 мкМ) в прилежащее ядро на горизонтальную и вертикальную двигательную активность животных в тесте «открытое поле» выявлено не было.

Полученные фармакологические и поведенческие данные впервые свидетельствуют, что активность NO-ергической системы прилежащего ядра в ходе выработки и реализации условнорефлекторной реакции страха определяется глутаматергическими влияниями с участием NMDA рецепторов глутамата, что дает основание рассматривать глутаматергический вход прилежащего ядра в качестве важного регулятора активности NO-ергической системы этой структуры при реализации поведения, контролируемого прилежащим ядром.

### 2. Роль D1 рецепторов дофамина в активности NO-ергической системы прилежащего ядра

Введения в прилежащее ядро методом диализной инфузии SKF-38393 ( $n=6$ ), агониста D1-рецепторов дофамина в дозах 100 мкМ, 250 мкМ, 500 мкМ вызывают дозозависимый рост уровня внеклеточного цитруллина в этой области мозга. При введении в прилежащее ядро SKF-38393, агониста D1-рецепторов дофамина, в концентрациях 100 мкМ, 250 мкМ, 500 мкМ на фоне предваряющих введений блокатора нейронной NO-синтазы 7-

нитроиндазола (0.5 мМ) не отмечается достоверных изменений уровня внеклеточного цитруллина в этой структуре мозга ( $F_{(11,187)}=7.3$ ;  $p<0.001$ ). То есть, эффекты введений в прилежащее ядро SKF-38393 полностью предотвращаются локальными введениями 7-нитроиндазола в эту область мозга (рис 4).



**Рис. 4.** Уровень внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре при введениях в эту структуру SKF-38393 и совместных введениях SKF-38393 и 7-нитроиндазола.

**Обозначения:** горизонтальная линия – период введения 7-нитроиндазола. Разброс на графиках соответствует ошибке среднего. \*\*\* -  $p < 0,001$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \* -  $p < 0,05$ , где  $p$  – уровень значимости при сравнении с собственным фоном. + -  $p < 0.05$ ; ++ -  $p < 0.01$ , где  $p$  – уровень значимости при сравнении групп между собой.

Таким образом, активация D1 рецепторов дофамина прилежащего ядра также может вызывать активацию нейронной NO-синтазы, что и приводит к росту уровня внеклеточного цитруллина и, вероятно, к усилению продукции NO в этой области мозга. Наши результаты согласуются с данными, полученными для дорзального стриатума о том, что электрическая стимуляция черной субстанции приводит к увеличению продукции NO в этой области мозга [Sammut et al., 2006], а системные введения блокаторов D1 рецепторов дофамина уменьшают интенсивность мечения НАДФН-диафоразы (ко-фактора, необходимого для синтеза окиси азота) [Moris et al., 1997]. Однако для прилежащего ядра рецепторные механизмы дофамин-NO-ергического взаимодействия показаны впервые.

#### **Влияние введений SCH-23390 во время реализации условнорефлекторной реакции страха на изменения уровня внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре при реализации условнорефлекторной реакции страха**

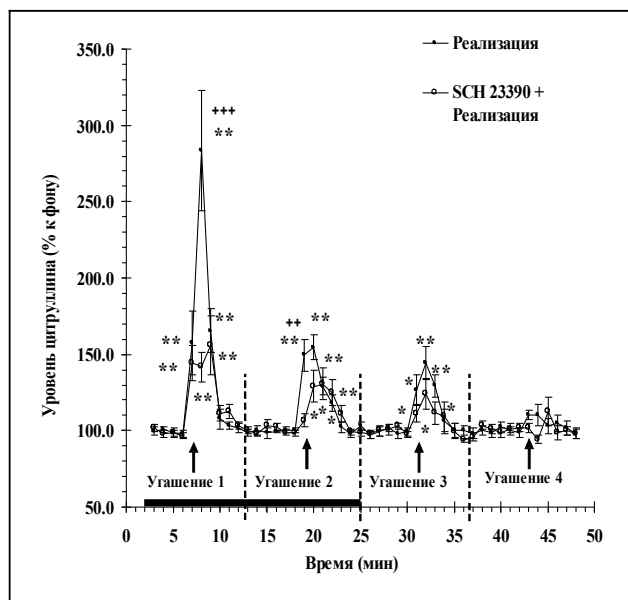
Первая реализация условнорефлекторной реакции страха (угашение 1) животными с введениями антагониста D1 рецепторов дофамина SCH-23390 в прилежащее ядро во время реализации исследуемого рефлекса ( $n=9$ ), сопровождалась подъемом уровня внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре во время и после тестирования (рис. 5,  $F_{(9,72)}=5,0$ ,  $p<0.001$ ). Вызываемый первой реализацией условнорефлекторной реакцией страха (угашение 1) рост уровня цитруллина у животных с введениями SCH-23390 в прилежащее ядро был достоверно

ниже подъема уровня цитрулина в ходе этого же теста у животных опытной группы без введений блокатора (рис. 5,  $F_{(9,150)}=7.2$ ,  $p<0.001$ ).

Вторая реализация условнорефлекторной реакции страха животными с введениями SCH-23390 также сопровождалась подъемом уровня цитрулина относительно собственного фона перед тестированием (рис. 5,  $F_{(11,88)}=5.4$ ,  $p<0.001$ ). Но этот подъем, по данным двухфакторного дисперсионного анализа, был достоверно ниже, чем подъем уровня цитрулина у животных без введений блокатора в ходе этого же поведенческого теста ( $F_{(11,180)}=3.9$ ,  $p<0.001$ ).

Во время угашения 3 у крыс подвергнутых введениям SCH-23390 в ходе первых двух реализаций условнорефлекторной реакции страха, также сохранялся подъем уровня цитрулина относительно фона перед тестированием (рис. 5,  $F_{(11,88)}=3.0$ ,  $p=0.002$ ). Но этот подъем не был достоверен относительно уровня цитрулина животных без введений SCH-23390 в ходе угашения 3 (рис. 5,  $F_{(11,180)}=1.1$ ,  $p=0.3$ ).

Четвертая реализация (угашение 4) животными с введениям SCH-23390 в ходе первых двух реализаций условнорефлекторной реакции страха не сопровождалась достоверными изменениями уровня цитрулина относительно фона перед тестированием (рис. 5,  $F_{(11,88)}=1.3$ ,  $p=0.2$ ), а также относительно уровня цитрулина животных без введений SCH-2330 в ходе угашения 4 ( $F_{(11,180)}=1.3$ ,  $p=0.2$ ).



**Рис. 5.** Влияние введений SCH-23390 (100 мкМ) в прилежащее ядро на условнорефлекторный рост уровня внеклеточного цитрулина в этой структуре мозга, наблюдаемый в ходе реализации и угашения условнорефлекторной реакции страха.

**Обозначения:** горизонтальная линия – период введения SCH-23390. Стрелки соответствуют порциям диализата, собранным во время поведенческого тестирования. \*\*\* -  $p < 0,001$ ; \*\* -  $p < 0,01$ , где  $p$  – уровень значимости при сравнении с собственным фоном. + -  $p < 0,05$ ; ++ -  $p < 0,001$ , где  $p$  – уровень значимости при сравнении групп между собой.

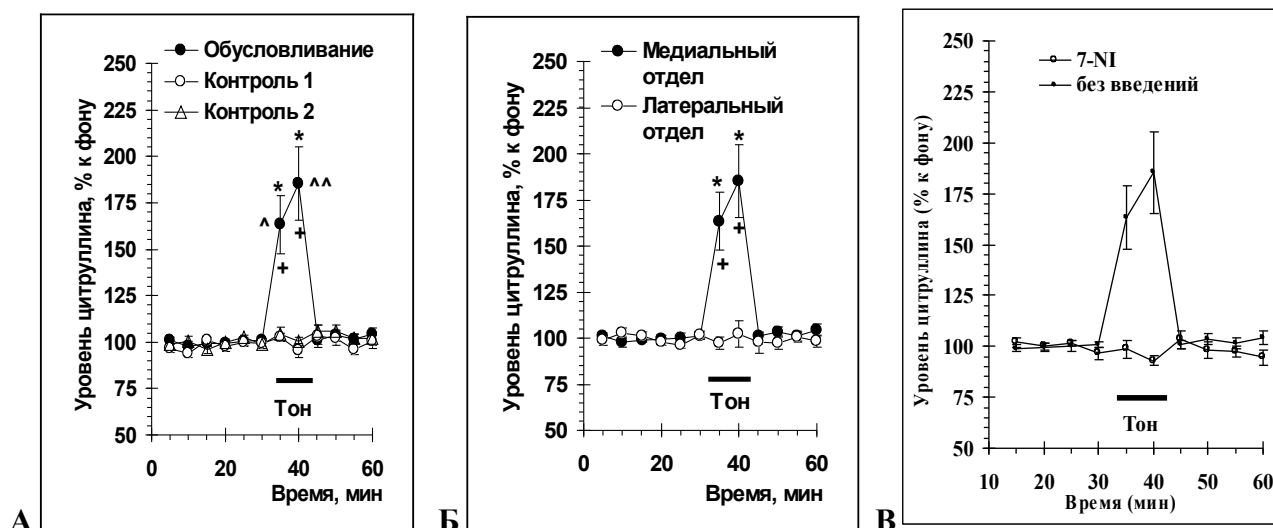
### Поведение животных в ходе реализации условнорефлекторной реакции страха на фоне блокады D1 рецепторов дофамина

Унилатеральные введения SCH-23390 (100мкМ) в прилежащее ядро в ходе неподкрепляемой током реализации условнорефлекторной реакции страха не ухудшали

реализацию условнорефлекторной реакции страха при сравнении с животными без введений препарата, а именно, не сокращались периоды замиранья на условные стимулы, ранее сочетавшиеся с болевым раздражением, достоверно не отличались количество стоек и движений. Не было выявлено влияния унилатеральных введений SCH-23390 (100мкМ) в прилежащее ядро на горизонтальную и вертикальную двигательную активность животных в тесте «открытое поле».

### Изменения уровня внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре при предъявлении звуковых сигналов опасности

Предъявление животным опытной группы, находящимся в домашней клетке, условного сигнала – тона, ранее сочетавшегося с ударами тока в условнорефлекторной камере, сопровождается значительным ростом уровня внеклеточного цитруллина в медиальном отделе прилежащего ядра (рис. 6А,  $F_{(11,66)}=14.9$ ,  $p<0.001$ ;  $n=7$ ). Таких изменений не было у животных контрольной группы (рис. 6А;  $F_{(11,132)}=11.4$ ,  $p<0.001$ ;  $n=6$ ) и у крыс, ранее подвергавшихся процедуре псевдообусловливания (рис. 6А;  $F_{(11,156)}=14.3$ ,  $p<0.001$ ;  $n=8$ ).



**Рис. 6.** Уровень внеклеточного цитруллина в медиальном отделе прилежащего ядра при предъявлении тона, ранее сочетавшегося с болевым раздражением, у животных: (А) – подвергавшихся процедуре обусловливания, псевдообусловливания (контроль 2), а также крысам не подвергавшимся болевому раздражению (контроль 1); (Б) – с локализацией канюль в латеральном и медиальном отделах прилежащего ядра; (В) – с введениями 7-нитроиндазола (7-NI, 0.5мМ) и крысам без введений блокатора (без введений).

**Обозначения:** горизонтальная линия – период предъявления тона. Для рисунка (А): \* -  $p < 0.001$  при сравнении с фоном (t-критерий), + -  $p < 0.01$  при сравнении с животными контрольной группы 1 (t-критерий), ^ -  $p < 0.01$ , ^^ -  $p < 0.001$  при сравнении с крысами контрольной группы 2 (t-критерий). Для рисунка (Б): \* -  $p < 0.001$  при сравнении с фоном (t-критерий); + -  $p < 0.01$ , ++ -  $p < 0.001$  – при сравнении групп между собой (t-критерий).

То есть, рост уровня внеклеточного цитруллина, со-продукта синтеза оксида азота, наблюдается только у обученных животных, у которых была ранее выработана ассоциация

между тоном и током и этот рост не связан с отдаленными последствиями перенесенного болевого стресса.

Кроме того, мы не наблюдали изменений уровня внеклеточного цитруллина у животных опытной группы с локализацией диализных канюль в латеральном отделе прилежащего ядра при предъявлении им тона, ранее сочетавшегося с током (рис. 6Б;  $F_{(11,55)}=0.34$ ,  $p=0.97$ ;  $n=6$ ) и у животных с введениями блокатора нейронной NO-синтазы 7-нитроиндазола (рис. 6В;  $F_{(9,45)}=1.1$ ,  $p=0.4$ ;  $n=6$ ) относительно собственного фона перед тестированием. Введения в медиальный отдел прилежащего ядра ингибитора нейронной NO-синтазы 7-нитроиндазола полностью предотвращали рост уровня внеклеточного цитруллина в этой области мозга, вызываемый звуковыми сигналами опасности (рис. 16;  $F_{(9,110)}=12.3$ ,  $p<0.001$ ).

Эти данные впервые показывают, что NO-ергическая система медиального отдела прилежащего ядра избирательно активируется при предъявлении звуковых сигналов опасности, а NO-ергическая система латерального отдела прилежащего ядра не участвует в этом процессе.

#### **Изменения уровня внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре при предъявлении обстановочных сигналов опасности**

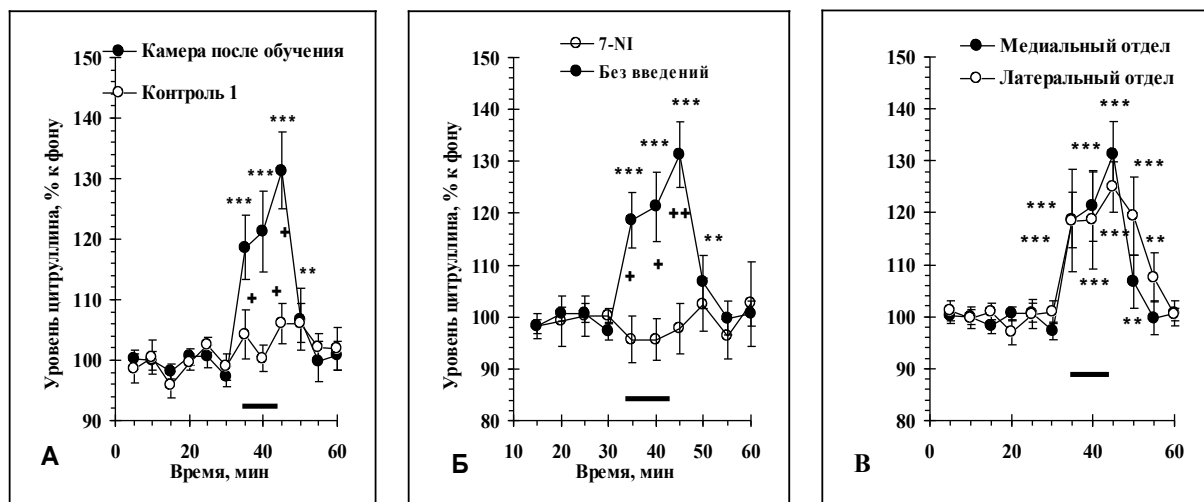
Предъявление животным обстановочных стимулов (условнорефлекторной камеры), ранее сочетавшихся с болевым раздражением, вызывало рост уровня внеклеточного цитруллина в медиальном (рис. 7Г;  $F_{(11,154)}=9.2$ ,  $p<0.001$   $n=15$ ) и латеральном отделах прилежащего ядра. Таких изменений не было у животных контрольной группы (рис. 7;  $F_{(11,66)}=1.1$ ,  $p=0.4$ ;  $n=7$ ).

Предъявление животным с введениями 7-нитроиндазола камеры, в которой ранее у них вырабатывалась условнорефлекторная реакция страха, не сопровождалось значимыми изменениями уровня внеклеточного цитруллина в медиальном отделе прилежащего ядра относительно фонового уровня перед тестированием (рис. 7В;  $F_{(11,55)}=0.25$ ,  $p=0.99$ ). Межгрупповое сравнение показало, что в ходе этого теста рост уровня цитруллина у животных опытной группы без введений блокатора был достоверно выше изменений уровня цитруллина у крыс опытной группы с введениями 7-нитроиндазола (рис. 7В;  $F_{(11,228)}=3.5$ ,  $p<0.001$ ).

Следует отметить, что степень активации NO-ергической системы медиального отдела прилежащего ядра при предъявлении обстановочных сигналов опасности (также как и при изолированном предъявлении звуковых условных сигналов, ранее сочетавшихся с болевым раздражением), ниже, чем при совместном предъявлении звуковых и обстановочных



сигналов опасности, что выражается в более значительном росте уровня внеклеточного цитруллина в ходе последнего теста. Мы предполагаем, что это связано с суммированием эффектов звуковых и обстановочных условных сигналов при их совместном предъявлении. Еще одной причиной столь существенных различий в степени NO-ергической активации при предъявлении обстановочных сигналов по сравнению с эффектами совместного предъявления обстановочных и звуковых сигналов может быть то обстоятельство, что во время выработки условнорефлекторной реакции страха животное обучалось ассоциировать болевое раздражение сразу с двумя условными сигналами – звуковым и обстановочным. Это могло ослабить образование ассоциации между условнорефлекторной камерой и болевым подкреплением в пользу ассоциации между звуковым условным сигналом и болевым подкреплением, что возможно и отражается в разной степени активации NO-ергической системы прилежащего ядра, вызываемой звуковыми и обстановочными сигналами опасности.



**Рис. 7.** Изменения уровня внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре при предъявлении животным камеры: (А) - в которой ранее осуществлялось обучение – Камера после обучения и у контрольных животных – Контроль 1; (Б) - в которой ранее проводилось обучение, у крыс без введений – Без введений и с введениями 7-нитроиндазола (7-NI) в эту структуру; (В) - в медиальном - Медиальный отдел и латеральном - Латеральный отдел отделах прилежащего ядра.

**Обозначения:** горизонтальная линия - период пребывания в камере. \* -  $p < 0.01$ ; \*\* -  $p < 0.001$  - при сравнении с фоном. + -  $p < 0.05$ ; ++ -  $p < 0.01$ ; +++ -  $p < 0.001$  – при межгрупповом сравнении.

### ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работе изучена активность нитрергической системы медиального отдела прилежащего ядра при реализации условнорефлекторной реакции страха, оцениваемая по показателю уровня внеклеточного цитруллина, со-продукта синтеза NO. Результаты исследования показывают, что и глутаматергический и дофаминергический

входы прилежащего ядра могут инициировать активацию NO-синтазы и, вероятно, продукцию NO в этой области мозга через NMDA-рецепторы глутамата и D1 рецепторы дофамина соответственно. Полученные в работе новые данные об глутамат-NO-ергическом и дофамин-NO-ергическом взаимодействии в прилежащем ядре впервые демонстрируют рецепторные механизмы дофаминергической и глутаматергической регуляции активности NO-ергической системы этой структуры в ходе реализации условнорефлекторной реакции страха, моделирующей проявления страха, и впервые показывают, что и звуковые и обстановочные сигналы опасности могут активировать NO-ергическую систему прилежащего ядра. Перечисленные результаты вносят вклад в понимание механизмов нейротрансмиттерной регуляции продукции окиси азота (NO) в изученной области мозга и раскрывают ранее неизвестные механизмы контроля проявлений страха.

### ВЫВОДЫ

1. Введения в медиальный отдел прилежащего ядра агониста NMDA-рецепторов глутамата N-метил-D-аспарагиновой кислоты (10мкМ, 100мкМ, 1000мкМ), дозозависимо увеличивают уровень внеклеточного цитруллина (со-продукта синтеза NO) в этой структуре, причем эффекты введений N-метил-D-аспарагиновой кислоты полностью предотвращаются локальными введениями ингибитора NO-синтазы N-нитро-L-аргинина (0.5мМ) и введениями антагониста NMDA-рецепторов глутамата МК-801 (50мкМ).
2. Введения в медиальный отдел прилежащего ядра агониста D1 рецепторов дофамина SKF-38393 (100, 250, 500  $\mu$ М), дозозависимо увеличивают уровень внеклеточного цитруллина в этой структуре, причем эффекты введений SKF-38393 полностью предотвращаются введениями ингибитора нейронной NO-синтазы 7-нитроиндазола (0.5 мМ).
3. Выработка условнорефлекторной реакции страха (сочетание звуковых условных сигналов в условнорефлекторной камере с неизбежным электрокожным раздражением) сопровождается увеличением уровня внеклеточного цитруллина в медиальном отделе прилежащего ядра, которое воспроизводится условнорефлекторно при совместном предъявлении звуковых и обстановочных условных сигналов, ранее сочетавшихся с болевым раздражением.
4. Введения в медиальный отдел прилежащего ядра МК-801 (100 мкМ), антагониста NMDA-рецепторов глутамата, во время обучения существенно снижает рост уровня внеклеточного цитруллина, вызываемый выработкой и последующей реализацией условнорефлекторной реакции страха, и ухудшает формирование этой

- условнорефлекторной реакции, что отражается в сокращении времени замирания на условный звуковой сигнал (показатель выработанности условнорефлекторной реакции страха) через 2 час после обучения.
5. Введения в медиальный отдел прилежащего ядра МК-801 (100 мкМ), антагониста NMDA-рецепторов глутамата, во время реализации условнорефлекторной реакции страха полностью предотвращает рост уровня внеклеточного цитруллина, вызываемый реализацией условнорефлекторной реакции страха, и ухудшает поведенческие параметры реализации этого рефлекса (время замирания на звуковой условный сигнал).
  6. Введения в медиальный отдел прилежащего ядра SCH-23390 (100 мкМ), антагониста D1 рецепторов дофамина во время реализации условнорефлекторной реакции страха существенно снижает рост уровня внеклеточного цитруллина вызываемый реализацией условнорефлекторной реакции страха, и не влияет на поведенческие параметры реализации этого рефлекса (время замирания на звуковой условный сигнал).
  7. Предъявление в безопасной обстановке звуковых условных сигналов, ранее сочетавшихся с электрокожным раздражением, приводит к подъему уровня внеклеточного цитруллина в медиальном, но не в латеральном отделе прилежащего ядра. Введение в медиальный отдел прилежащего ядра ингибитора нейронной NO-синтазы 7-нитроиндазола (0.5мМ) предотвращают рост уровня внеклеточного цитруллина, вызываемый звуковыми сигналами, ассоциируемыми с током, и уменьшает поведенческие проявления условнорефлекторной реакции страха (замирание на звуковой условный сигнал).
  8. Предъявление животным обстановочных стимулов (условнорефлекторной камеры), ранее сочетавшихся с болевым раздражением, вызывает рост уровня внеклеточного цитруллина в медиальном и латеральном отделах прилежащего ядра. Введения в медиальный отдел прилежащего ядра 7-нитроиндазола (0.5мМ), ингибитора нейронной NO-синтазы, полностью предотвращают подъем уровня внеклеточного цитруллина в этой области, вызываемый обстановочными сигналами, но не влияют на реализацию условнорефлекторной реакции страха (уровень замирания на камеру).
  9. В целом полученные данные позволяют заключить, что НМДА рецепторы глутамата и D1 рецепторы дофамина участвуют в регуляции активности NO-ергической системы медиального отдела прилежащего ядра в ходе реализации условнорефлекторной реакции страха. Кроме того, они свидетельствуют, что и звуковые и обстановочные сигналы, ранее сочетавшиеся с электрокожным

раздражением, вызывают активацию нейронной NO синтазы и, вероятно, усиление, продукции NO в этой области мозга.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Публикации в рецензируемых журналах:

1. Saulskaya N.B., Fofonova N. V. Effect of N-methyl-D-aspartate on extracellular citrulline level in the rat nucleus accumbens // Neuroscience Letters. - 2006. -V.407. № 1.- P.91-95.
2. Сульская Н.Б., Фофонова Н.В., Савельев С.А. Глутаматергическая регуляция уровня внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре в ходе эмоционального условного ответа // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова -2007. -Т.93, №6. -С. 635-642.
3. Саульская Н.Б., Фофонова Н.В. D1 рецепторы дофамина регулируют уровень внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре при реализации условнорефлекторной реакции страха // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова - 2008. Т.94, №4. -С. 353-360.
4. Saulskaya N.B., Fofonova N.V., Sudorghina P.V., Saveliev S.A. Dopamine D1 receptor-dependent regulation of extracellular citrulline level in the rat nucleus accumbens during conditioned fear response // Neuroscience Letters. -2008. -V.440. № 2. -P.185-189.
5. Саульская Н.Б., Фофонова Н.В. Судоргина П.В. Активация NO-ергической системы прилежащего ядра при предъявлении обстановочных сигналов опасности // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова -2009. Т.95, №8. -С. 793-800.
6. Саульская Н.Б., Фофонова Н.В., Судоргина П.В., Комарова А.С. Звуковые сигналы опасности активируют NO-ергическую систему медиального отдела прилежащего ядра // Журн. высш. нервн. деят. -2010. Т.60, №1. -С. 65-73.

Публикации в материалах научных мероприятий (тезисы докладов):

1. Соловьева Н.А., Фофонова Н.В., Саульская Н.Б. Глутамат-NO-ергическое взаимодействие в п. accumbens // Тезисы международного симпозиума «Механизмы адаптивного поведения». – Санкт-Петербург, 2005. С.84-85.
2. Фофонова Н.В. Глутамат-NO-ергическое взаимодействие в вентральном стриатуме в ходе эмоционального условного ответа // Тезисы докладов Межвузовской конференции молодых ученых «Герценовские чтения». Выпуск 6. – Санкт-Петербург, 2006. С.114-116.
3. Саульская Н.Б., Савельев С.А., Фофонова Н.В. Глутаматергическая регуляция продукции оксида азота в п. accumbens в ходе условнорефлекторной реакции страха // Тезисы докладов XX съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. – Москва, 2007. С.84.
4. Фофонова Н.В. Дофамин-NO-ергическое взаимодействие в п. accumbens в ходе реализации условно-рефлекторного страха. Механизмы регуляции и взаимодействия физиологических систем организма человека и животных в процессах приспособления к

условиям среды // Межинститутская конференция молодых ученых, посвященная 100-летию академика В.Н.Черниговского. – Санкт-Петербург, 2007. С.78.

5. Фофонова Н.В. НМДА-зависимое увеличение уровня внеклеточного цитруллина в прилежащем ядре (n. accumbens) в ходе эмоционального условного ответа // Десятая Всероссийская медико-биологическая конференция молодых исследователей «Человек и его здоровье». – Санкт-Петербург, 2007. С.476-477.
6. Фофонова Н.В., Судоргина П.В., Саульская Н.Б. Дофаминергическая регуляция продукции оксида азота в прилежащем ядре при проявлениях страха // Механизмы функционирования висцеральных систем. V Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 100-летию со дня рождения В.Н.Черниговского. – Санкт-Петербург, 2007. С.331.
7. Н.Б. Саульская, Н.В. Фофонова, П.В. Судоргина. Регуляция активности NO-ергической системы прилежащего ядра при проявлениях страха // Тезисы конференции «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга». – Санкт-Петербург, 2008. С.118.
8. Н.В. Фофонова, н.с., П.В. Судоргина, студ., М.С. Василенко, студ. Рецепторы дофамина регулируют активность NO-ергической системы прилежащего ядра при проявлениях страха // Тезисы на Одиннадцатую Всероссийскую медико-биологическую конференцию молодых исследователей «Человек и его здоровье». – Санкт-Петербург, 2008. С. 389.
9. Фофонова Н.В., Судоргина П.В. Нейротрансмиттерная регуляция продукции оксида азота в прилежащем ядре в ходе выработки и реализации классического условного рефлекса с болевым подкреплением // Тезисы докладов XII научной конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. – Москва, 2008. С.59.
10. Фофонова Н.В. NO-ергическая система медиального и латерального отделов прилежащего ядра по-разному реагирует на сигналы опасности // тезисы 13-ой международной Пущинской школы-конференции молодых ученых «Биология – наука 21 века». – Пущино, 2009. С.26.