

ДОФАМИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ D₂ КЛАССА НЕЙРОНОВ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ И НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТРАХА И ТРЕВОГИ

Прошин А.Т.¹, Сторожева З.И.², Болотина О.В.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии», Москва, e-mail: proshin_at@mail.ru;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России», Москва, e-mail: neuro12@mail.ru

В статье рассматривается современное состояние исследований, посвященных вовлечению дофаминовых рецепторов класса D₂, локализованных в различных отделах префронтальной коры (ПФК), в механизмы формирования и реализации страха и тревоги. Актуальность проблемы обусловлена высокой распространенностью тревожных и фобических расстройств, зависимостью эффективности их когнитивной терапии от функционального состояния ПФК, а также ролью дофаминергической системы в регуляции эмоциональных состояний. Показано, что, несмотря на немногочисленность и противоречивость полученных результатов, имеется достаточное основание полагать, что с функциональной активностью D₂ рецепторов дофамина в ПФК связаны механизмы экспрессии страха и тревоги, а также их изменение с участием когнитивных процессов при адаптивной модификации поведения в изменяющейся обстановке. Специфичная роль D₂ рецепторов ПФК в пластичности оборонительного поведения может реализоваться как через пост-, так и через пресинаптические (ауторегуляторные) механизмы, а на структурном уровне – посредством интеграции активности ПФК, амигдалы и прилежащего ядра. Обозначены наиболее перспективные направления дальнейших исследований с целью разработки персонализированных подходов к психотерапии и фармакотерапии тревожных и фобических состояний.

Ключевые слова: страх, тревога, префронтальная кора, дофамин, D₂ рецепторы.

DOPAMINE D₂ RECEPTORS OF NEURONS OF PREFRONTAL CORTEX AND NEURBIOLOGICAL MECHANISMS OF FEAR AND ANXIETY

Proshin A.T.¹, Storozheva Z.I.², Bolotina O.V.²

¹FSBSI «P.K. Anokhin Research Institute of normal Physiology», Moscow, e-mail: proshin_at@mail.ru;

²FSBI «V.P.Serb'sky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia», Moscow, e-mail: neuro12@mail.ru

The article discusses the current state of research on the involvement of dopamine receptors class D₂, localized in different parts of the prefrontal cortex (PFC), in the mechanisms of formation and expression of fear and anxiety. The importance of the problem is due to the high frequency of anxiety and phobic disorders, the dependence of the effectiveness of their cognitive therapy on the functional state of PFC, as well as the role of the dopaminergic system in the regulation of emotional states. It is shown that, despite the insufficiency and some inconsistency of the obtained results, there is strong reason to propose that the functional activity of the D₂ dopamine receptor in the PFC is associated with the mechanisms of the expression of fear and anxiety, as well as their plasticity (with the interaction of cognitive processes) during adaptive modification of behavior in a changing environment. The specific role of D₂ receptors of PFC in the plasticity of defensive behavior can be realized both through post- and through presynaptic (autoregulatory) mechanisms, and at the structural level – through the integration of the activity of PFC, amygdala and nucleus accumbens. The most promising areas of further research to develop personalized approaches to psychotherapy and pharmacotherapy of anxiety and phobic states are proposed.

Keywords: fear, anxiety, prefrontal cortex, dopamine, D₂ receptors.

Изучение организации систем негативной валентности, обеспечивающих адаптивное поведение в условиях наличной (страх) или потенциальной (тревога) угрожающей ситуации, является одной из важнейших задач современной нейробиологии. Актуальность проблемы обусловлена высокой распространенностью тревожных и фобических расстройств (6-8% населения), при этом фобии и патологическая тревожность сопровождаются широким кругом психопатологических нарушений как невротического, так и психотического

характера [1; 2]. Нейролептики, являющиеся антагонистами D_2 рецепторов дофамина, применяются для терапии тревожных расстройств в случае резистентности последних к препаратам других классов [2]. Однако системные представления о роли D_2 рецепторов различных отделов мозга в механизмах страха и тревоги пока не сформированы.

Цель исследования

Проанализировать результаты научных исследований, посвященных изучению D_2 рецепторов дофамина префронтальной коры головного мозга в нейробиологических механизмах страха и тревоги, а также определить наиболее перспективные для практического использования дальнейшие исследования в этом направлении.

Результаты нейрофизиологических исследований показали, что гипоталамус, миндалевидный комплекс и вентральный стриатум являются ключевыми структурами при формировании оборонительной мотивации [3]. Вместе с тем для обеспечения оптимальной структуры оборонительной составляющей приспособительного поведения особое значение имеет взаимодействие систем негативной валентности с когнитивными доменами [4]. Способность к переключению внимания, устойчивость, пластичность, доступность для воспроизведения и степень избирательности/генерализации ассоциативного следа памяти о негативных воздействиях являются факторами, во многом определяющими степень адаптивности поведения в авersive ситуациях и повседневной жизни, а также вероятность развития устойчивых фобических и тревожных расстройств. Многие из перечисленных свойств интегративной деятельности ЦНС зависят от особенностей активности и взаимодействия различных отделов префронтальной коры (ПФК): дорзолатеральной, участвующей в обеспечении процессов внимания, рабочей памяти, исполнительного контроля, а также орбитофронтальная кора и медиальная ПФК, которые получают информацию от амигдалы и прилежащего ядра – структур, играющих ключевую роль в эмоциональных процессах [4; 5]. Индивидуальные особенности активности различных отделов ПФК на уровне нейромедиаторных процессов существенно влияют на эффективность когнитивной терапии [6; 7]. Их исследование принципиально необходимо для формирования подходов к персонализированной фармакотерапии тревожных и фобических расстройств.

Активность ПФК в значительной степени регулируется дофаминергическими терминалями из вентральной покрышки среднего мозга через различные типы дофаминовых рецепторов. Дофаминовые рецепторы относятся к одному из двух больших классов: D_1 (включает D_1 и D_5 подклассы), связанные с G-белками, активирующими аденилатциклазу, и D_2 (включает D_2 - D_4 подклассы), связанные с G-белками, ингибирующими аденилатциклазу [8]. Кроме того, активация дофаминовых рецепторов может оказывать влияние на другие

сигнальные пути, в частности рецепторы D₃-подкласса, которые при взаимодействии с рецепторами D₂-подкласса, регулируют активность фосфолипазы D, с последующим изменением уровня фосфорилирования АКТ киназы и киназы гликогенсинтазы-3 [9]. D₂ рецепторы могут быть как пре-, так и постсинаптическими, в то время как D₁ рецепторы локализованы преимущественно (хотя и не исключительно) на постсинаптической мембране нейронов. При изучении мезокортикальной дофаминергической нейротрансмиссии основное внимание уделялось D₁ рецепторам, плотность которых в ПФК существенно выше, чем плотность D₂ и D₄ рецепторов [8]. Вместе с тем показано, что D₂ и D₄ рецепторы также играют существенную роль в модуляции внутрикортикальных взаимодействий, сигналов из подкорковых структур [10], а также активности нисходящих кортикальных проекций [11].

В вентральной тегментальной области, источнике дофаминергических проекций в передние отделы коры, были выявлены два специфичных типа клеток: т.н. Value neurons, активность которых сигнализирует о вероятности получения подкрепления, ассоциированного с предъявляемым условным стимулом, и Salience neurons - клетки, сигнализирующие собственно о получении подкрепления. Активность клеток этих типов может вносить специфичный вклад в формирование и экспрессию страха и тревоги в ситуации авersive воздействий. Считается, что у приматов Value neurons проецируются в орбитофронтальную кору, в то время как Salience neurons – в медиальную ПФК [12]. В трансляционных исследованиях у грызунов также обнаружена топическая организация проекций Value и Salience нейронов, однако точная ее локализация требует дальнейших исследований [8; 12].

Наряду с данными о возможной структурной специфичности имеются сведения, указывающие на избирательность вовлечения различных подклассов D₂ рецепторов в механизмы обработки эмоционально значимой информации. Так, получены результаты, позволяющие предположить, что при ассоциативном обучении D₂ рецепторы, расположенные на эфферентных пирамидных нейронах V слоя, опосредуют стимулирующий эффект дофаминергических проекций, которые кодируют информацию о свойствах подкрепления. В то же время активация D₄ рецепторов, расположенных на ГАМК-ергических интернейронах и пирамидных клетках III слоя, может как подавлять, так и активировать последние, создавая устойчивый паттерн, кодирующий параметры условного стимула и обеспечивающий стабильность эмоциональной ассоциативной памяти [8; 10]. Эти теоретические построения представляют существенный интерес, однако они нуждаются в дальнейшем экспериментальном подтверждении. Кроме того, в данной модели никак не отражена возможная роль пресинаптических D₂ ауторецепторов.

Основным методом исследования рецепторной активности в отдельных структурах

мозга у человека является позитронно-эмиссионная томография. В связи с тем что лиганды, обладающие достаточно высокой степенью специфичности для разных классов и подклассов дофаминовых рецепторов, были созданы относительно недавно, такие работы пока единичны.

В исследовании методом позитронно-эмиссионной томографии показано повышение уровня связывания лиганда D_2 рецепторами в орбитофронтальной и дорзолатеральной коре испытуемых с высоким уровнем социальной тревожности [13].

В более ранней работе повышение связывания лиганда D_2 рецепторами у испытуемых с высоким уровнем тревожности было обнаружено в ПФК в целом (без деления на отделы) и являлось предиктором гиперреактивности амигдалы в ответ на предъявление стимулов негативной валентности [14].

При исследовании пациентов с социальной тревожностью была выявлена положительная корреляция между эффективностью когнитивной терапии и снижением показателя связывания меченого антагониста D_2 рецепторов [15].

Эти сведения, предположительно указывающие на связь между высоким уровнем рецепторной активности D_2 рецепторов и проявлениями тревожности, в определенной степени согласуются с данными генетических исследований. Так, при изучении полиморфизма C957T гена D_2 дофаминового рецептора обнаружено, что для носителей CC варианта характерно повышение специфичного связывания дофамина в коре и таламусе со снижением его в стриатуме [16; 17] и одновременно более выраженная предрасположенность к развитию посттравматического стрессового синдрома [18] и негативному влиянию раннего стресса на когнитивные функции [19].

При трактовке этих данных следует, однако, учитывать, что значительная часть D_2 рецепторов представлена пресинаптическими D_2C ауторецепторами, стимуляция которых снижает высвобождение дофамина из пресинапса. В экспериментах на животных показано, что введение агонистов D_2 рецепторов в ПФК крыс приводит к снижению высвобождения дофамина в синаптическую щель [20], в то время как инъекции антагонистов вызывают его увеличение [21]. Таким образом, необходимы сведения о соотношении выраженности негативных эмоциональных состояний с экспрессией и аффинностью как пресинаптических, D_2C , так и постсинаптических D_2L рецепторов ПФК, которые, соответственно, подавляют высвобождение дофамина в синаптическое пространство и модулируют активность аминокислотергических нейронов, однако такие данные практически отсутствуют. В частности, было обнаружено, что соотношение D_2C и D_2L рецепторов может быть обусловлено альтернативным сплайсингом матричной РНК, который демонстрирует связь с вариантами полиморфизмов rs6275 и rs2242592 гена D_2 рецептора [22], однако исследований

взаимосвязи этих полиморфизмов с формированием и устойчивостью состояний страха и тревоги, а также с функциональной активностью различных отделов ПФК не проводилось.

Для дифференцированного изучения D_2C и D_2L рецепторов перспективным может оказаться использование нейрорептида сульпирида, который в низких и умеренных дозах является избирательным антагонистом пресинаптических ауторегуляторных D_2C рецепторов и одновременно оказывает анксиолитическое действие при системном введении [23].

Введение умеренных доз сульпирида в медиальную ПФК мышей перед сеансом экспозиции в крестообразном приподнятом лабиринте снижает уровень тревожности и повышает исследовательскую активность при тестировании через 24 часа, причем аналогичный эффект оказывал агонист D_2 рецепторов квинпирол [24]. Эти данные указывают, что ингибирование пресинаптических D_2C рецепторов в ПФК, предположительно вызывающее повышение высвобождения дофамина, приводит к снижению базового, «врожденного» уровня тревожности. Однако для проверки этого предположения необходимы исследования с прямым измерением уровня внеклеточного дофамина с использованием методов прижизненного микродиализа или вольтамперометрии.

Следует отметить, что, несмотря на существенный вклад генетической составляющей - до 50-60% по данным близнецовых исследований [25], формирование тревожных и фобических расстройств в значительной степени зависит от жизненных обстоятельств, т.е. происходит в результате ассоциативного обучения. При этом одним из главных свойств патологических страха и тревоги является их резистентность к угашению, т.е. снижению выраженности сформированного условного эмоционального ответа после многократного предъявления условных стимулов в отсутствие подкрепления. Угашение условной связи рассматривается в настоящее время не просто как форма забывания, а как активный процесс установления новой «отрицательной» связи, т.е. ассоциации между стимулом и отсутствием подкрепления [26]. Соответственно, как и для других форм обучения, в формировании угашения выделяют стадии выработки, консолидации и воспроизведения, которые связаны с активностью различных мозговых отделов [26; 27]. Имеются сведения, что у человека и приматов угашение страха и тревоги избирательно зависит от активности вентромедиальной префронтальной коры, структурно-функциональным аналогом которой с определенной степенью приближения можно считать инфраламбическую кору грызунов [28]. Основной экспериментальной моделью, используемой для тестирования угашения условного страха у грызунов, является условное замирание [4] – пассивнооборонительная реакция при предъявлении сигнала (звука или света), предварительно ассоциированного с электрокожным раздражением.

У грызунов связь с выраженностью и пластичностью страха и тревоги достоверно

выявлена для двух участков медиальной префронтальной коры: инфраламбической, расположенной в росто-вентральной области, и более дорзальной прелимбической коры [28-30]. Гомология этих отделов участкам ПФК приматов до конца не установлена: они демонстрируют функциональные свойства, характерные как для медиальных отделов, так и для дорзолатеральной ПФК приматов [31]. Стимуляция активности нейронов инфраламбической коры крыс, находящихся в крестообразном приподнятом лабиринте, приводит к увеличению исследований открытых рукавов, что свидетельствует о снижении базового уровня тревоги [29].

Показано, что инфраламбическая кора избирательно вовлечена в механизмы угашения условного страха [30; 32], в то время как активность нейронов прелимбического отдела демонстрирует положительную корреляцию с устойчивостью условных страха и тревоги.

В работе Mueller с соавторами показано, что как системное введение, так и локальная инъекция антагониста D₂ рецепторов раклопрайда в инфраламбическую кору грызунов перед сеансом выработки угашения нарушает воспроизведение выработанного угашения при тестировании через 24 часа, при этом влияние ингибитора на поведение животных в ходе обучения отсутствует [33]. Сходные результаты были получены при введении антагониста D₂ рецепторов галоперидола в прилежащее ядро [34].

Исследования с локальным введением умеренных доз сульпирида в инфраламбическую кору крыс показали, что инъекции, осуществленные непосредственно перед сеансом угашения, не оказывают влияния на кратковременное «отрицательное» обучение (динамику проявлений страха во время предъявления неподкрепляемых током условных стимулов). Однако в этих условиях сульпирид устранял эффекты как антагониста, так и агониста глюкокортикоидных рецепторов, инфузия которых в инфраламбическую кору стимулировала кратковременное угашение [35]. Выявленные эффекты можно считать специфичными для D₂ рецепторов, поскольку не наблюдались при инъекциях антагониста D₁ рецепторов SCH23390.

Совокупность этих сведений явилась основанием для предположения о том, что для угашения условного страха необходима координация активности дофаминергических нейронов в ПФК, амигдале и прилежащем ядре, которая обеспечивается нисходящими влияниями из ПФК, регулирующими активность вентральной тегментальной области, общего для этих структур источника дофаминергических проекций [36], и что существенная роль в этих механизмах принадлежит D₂ рецепторам нейронов лобной коры.

Эта концепция также предполагает, что координирующие влияния ПФК в отношении дофаминергической активности эмоцио- и мотивациогенных структур направлены на

обеспечение адаптивного уровня пластичности поведения. Наряду с угашением оборонительного поведения существенный интерес представляют механизмы извлечения сформированных ранее положительных ассоциаций на фоне негативных эмоциональных состояний. Их изучение является перспективным для совершенствования психотерапевтических методов фобий и тревожных расстройств. Достаточно простой моделью для изучения механизмов взаимодействия эмоций положительной и отрицательной валентности является модификация акустической стартл-реакции обстановочным стимулом. Стартл-реакция – комплексная реакция, состоящая из ориентировочно-исследовательской и оборонительной компонент; возникает при предъявлении внезапного стимула высокой интенсивности. При повторных предъявлениях стимула амплитуда стартл-реакции снижается, достигая асимптотического уровня, который, однако, отличен от нулевого. Мягкое изменение контекста в этих условиях, например усиление (для грызунов) или снижение (для человека) освещенности и др., вызывает повышение амплитуды реакции, расцениваемое как индикатор возрастания тревоги. В то же время предъявление стимула, для которого ранее была сформирована ассоциативная условная связь с жестким аверсивным воздействием (например, электрошоком), позволяет оценивать уровень страха [37; 38]. Особенный интерес в этой модели представляет исследование влияния стимулов, ассоциированных с положительным подкреплением на проявления оборонительного поведения в модели стартл-реакции, т.е. при относительно мягкой (без непосредственной угрозы жизни и болевых воздействий) аверсивной ситуации.

В проведенных нами исследованиях [39] с использованием модели потенцированной акустической стартл-реакции у крыс было обнаружено, что предварительная ассоциация светового стимула с положительным подкреплением устраняет увеличение амплитуды ответа на звуковой сигнал, наблюдающееся при повышении уровня освещенности у этих животных, ведущих норный образ жизни. Инъекция умеренной дозы сульпирида в инфраламбическую ПФК непосредственно перед изменением освещенности восстанавливала потенцирующее действие света при отсутствии эффектов в отношении базовых показателей реакции на звуковой сигнал.

В то же время введение сульпирида в амигдалу не оказывало влияния на модификацию стартл-реакции по описанной выше схеме. Эти данные указывают на специфичное участие дофаминергической системы префронтальной коры в воспроизведении положительных и отрицательных эмоциональных состояний (а также их взаимодействии при формировании адаптивного поведения), которое реализуется на уровне активации D₂ дофаминовых рецепторов.

Таким образом, модуляция сформированного оборонительного поведения, которая

наблюдается при изменении ситуации (отмена подкрепления, гормональные воздействия, предъявление стимулов, ассоциированных с положительным подкреплением), в значительной степени зависит от уровня активации D₂ рецепторов в ПФК. Такая зависимость может быть обусловлена участием дофаминергической системы передней коры в интеграции когнитивных и эмоциональных процессов [40; 41].

Дофаминовые рецепторы D₄ подкласса также представлены в ПФК. Однако исследования их роли в механизмах страха и тревоги немногочисленны, а основное внимание уделяется D₄ рецепторам в прелимбической коре, активация которой соотносится с проявлениями и устойчивостью страха и тревоги. Показано, что инъекции селективного антагониста D₄ рецепторов в прелимбическую кору снижали уровень тревоги в крестообразном приподнятом лабиринте, а также время замирания в ответ на предъявление запаха хищника [42]. Эти немногочисленные пока данные указывают на связь активности D₄ рецепторов в ПФК с экспрессией «врожденных» форм страха и тревоги [43]. В связи с этим планирование валидных исследований пластичности оборонительного поведения возможно только после детальной оценки их вклада в регуляцию базового уровня страха и тревоги.

Заключение

Таким образом, в современной литературе имеются убедительные данные о том, что активация дофаминовых рецепторов D₂ класса в префронтальной коре является существенным звеном нейробиологических механизмов страха и тревоги. Вместе с тем эти сведения достаточно разрозненные и зачастую противоречивые, поэтому на сегодняшний день существует больше вопросов, чем ответов, относительно участия D₂ и D₄ рецепторов в обеспечении адаптивного оборонительного поведения и его патологических нарушениях.

Основные и наиболее перспективные для практического использования дальнейшие исследования в этом направлении включают:

- выявление взаимосвязи генетических полиморфизмов D₂ рецептора с экспрессией пресинаптических D₂C ауторецепторов и постсинаптических D₂L рецепторов, а также связь этих полиморфизмов с индивидуальными показателями страха и тревожности, эффективностью различных видов когнитивной терапии;

- совершенствование трансляционных моделей страха и тревожности у лабораторных животных, а также расширение спектра современных методов, включая генетические исследования, нейровизуализацию, оценку содержания дофамина с использованием микродиализа или вольтамперометрии *in vivo*;

- разработка способов направленного избирательного воздействия на активность пре- и постсинаптических D₂ рецепторов дофамина для совершенствования персонализированного подхода к терапии тревожных расстройств.

Список литературы

1. Городничев А.В. Современные тенденции в терапии тревожных расстройств: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина - клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. М.: Издательство «Социально-политическая мысль», 2012. С. 643-668.
2. Жданок Д.Н. Патологическая адаптация при психотической тревоге в контексте теории самоорганизующихся систем // Медицина и образование в Сибири. 2012. №4. [Электронный ресурс]. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=760 (дата обращения: 20.10.2018).
3. Lang P.J., Davis M., Ohman A. Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *Journal of Affective Disorders*. 2000. vol. 61. no. 3. P. 137-59.
4. LeDoux J.E. *Anxious: The Modern Mind in the Age of Anxiety*. Oneworld Publications, 2015. 480 p.
5. Cha J., Greenberg T., Carlson J.M., Dedora D.J., Hajcak G., Mujica-Parodi L.R. Circuit-Wide Structural and Functional Measures Predict Ventromedial Prefrontal Cortex Fear Generalization: Implications for Generalized Anxiety Disorder. *The Journal of Neuroscience*. 2014. vol.34. no.11. P. 4043-4053.
6. Carlisi C.O., Robinson O.J. The role of prefrontal-subcortical circuitry in negative bias in anxiety: Translational, developmental and treatment perspectives. *Brain and Neuroscience Advances*. 2018. 2:2398212818774223. DOI: 10.1177/2398212818774223.
7. Klumpp H., Roberts J., Kennedy A.E., Shankman S.A., Langenecker S.A., Gross J.J., Phan K.L. Emotion regulation related neural predictors of cognitive behavioral therapy response in social anxiety disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017. vol. 3. no. 75. P.106-112.
8. Arnsten A., Wang M., Paspalas C.D. Dopamine's Actions in Primate Prefrontal Cortex: Challenges for Treating Cognitive Disorders. *Pharmacological Review*. 2015. vol.67. no.3. P. 681-696.
9. Beaulieu J.M., Del'guidice T., Sotnikova T.D., Lemasson M., Gainetdinov R.R. Beyond cAMP: The Regulation of Akt and GSK3 by Dopamine Receptors. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2011. no.1. P.4-38. DOI: 10.3389/fnmol.2011.00038.
10. Lauzon N.M., Laviolette S.R. Dopamine D₄-receptor modulation of cortical neuronal network activity and emotional processing: Implications for neuropsychiatric disorders. *Behavioral Brain Research*. 2010. vol. 208. no. 1. P. 12-22.
11. Zhong P., Yan Z. Distinct Physiological Effects of Dopamine D₄ Receptors on Prefrontal

- Cortical Pyramidal Neurons and Fast-Spiking Interneurons. *Cerebral Cortex*. 2016. no.1. P.180-91.
12. Bromberg-Martin E.S., Matsumoto M., Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*. 2010. vol. 68. P.815–834.
 13. Plavén-Sigraý P., Hedman E., Victorsson P., Matheson G.J., Forsberg A., Djurfeldt D.R., Rück C., Halldin C., Lindefors N., Cervenka S. Extrastriatal dopamine D₂-receptor availability in social anxiety disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2017. vol. 27. no. 5. P.462-469.
 14. Kobiella A., Vollstädt-Klein S., Bühler M., Graf C., Buchholz H.G., Bernow N., Yakushev I.Y., Landvogt C., Schreckenberger M., Gründer G., Bartenstein P., Fehr C., Smolka M.N. Human dopamine receptor D₂/D₃ availability predicts amygdala reactivity to unpleasant stimuli. *Human Brain Mapping*. 2010. vol. 31. no. 5. P. 716-26.
 15. Cervenka S., Hedman E., Ikoma Y., Djurfeldt D.R., Rück C., Halldin C., Lindefors N. Changes in dopamine D₂-receptor binding are associated to symptom reduction after psychotherapy in social anxiety disorder. *Translational Psychiatry*. 2012. no.May 22;2. e120. DOI: 10.1038/tp.2012.40.
 16. Hirvonen M.M., Laakso A., Någren K., Rinne J.O., Pohjalainen T., Hietala J. C957T polymorphism of dopamine D₂ receptor gene affects striatal DRD₂ in vivo availability by changing the receptor affinity. *Synapse*. 2009. vol. 63. no. 10. P. 907-912.
 17. Hirvonen M. M., Lumme V., Hirvonen J., Pesonen U., Någren K., Vahlberg T. Scheinin H, Hietala J. C957T polymorphism of the human dopamine D₂ receptor gene predicts extrastriatal dopamine receptor availability in vivo. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009. vol. 33. no. 4. P. 630-636.
 18. Voisey J., Swagell C.D., Hughes I.P., Morris C.P., van Daal A., Noble E.P., Kann B., Heslop K.A., Young R.M., Lawford B.R. The DRD₂ gene 957C>T polymorphism is associated with posttraumatic stress disorder in war veterans. *Depression and Anxiety*. 2009. vol. 26. no. 1. P.28-33.
 19. Klaus K., Butler K., Durrant S.J., Ali M., Inglehearn C.F., Hodgson T.L., Gutierrez H., Pennington K. The effect of COMT Val158Met and DRD₂ C957T polymorphisms on executive function and the impact of early life stress. *Brain and Behavior*. 2017. vol. 7. no. 5. DOI: 10.1002/brb3.695.
 20. Brodnik Z., Double M., Jaskiw G.E. Presynaptic regulation of extracellular dopamine levels in the medial prefrontal cortex and striatum during tyrosine depletion. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013. vol. 227. no. 2. P. 363-371.
 21. Tanda G., Valentini V., De Luca M.A., Perra V., Serra G.P., Di Chiara G. A systematic microdialysis study of dopamine transmission in the accumbens shell/core and prefrontal cortex after acute antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015. vol. 232. no. 8. P. 1427-1240.

22. Kaalund S.S., Newburn E.N., Ye T., Tao R., Li C., Deep-Soboslay A., Herman M.M., Hyde T.M., Weinberger D.R., Lipska B.K., Kleinman J.E. Contrasting changes in DRD₁ and DRD₂ splice variant expression in schizophrenia and affective disorders, and associations with SNPs in postmortem brain. *Molecular Psychiatry* 2014. vol. 19. no. 12. P.1258-1266.
23. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Сульпирид в терапии тревожных расстройств и тревожной симптоматики в рамках иных расстройств (обзор литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия (Журнал им. П.Б.Ганнушкина). 2016. №5. С 29-37.
24. Wall P.M., Blanchard R.J., Yang M., Blanchard D.C. Infralimbic D₂ receptor influences on anxiety-like behavior and active memory/attention in CD-1 mice. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003. vol.27. no.3. P. 395-410.
25. Trzaskowski M., Eley T.C., Davis O.S., Doherty S.J., Hanscombe K.B, Meaburn E.L., Haworth C.M., Price T., Plomin R. First genome-wide association study on anxiety-related behaviours in childhood. *PLoS One*. 2013. vol. 8. no. 4. DOI: 10.1371/journal.pone.0058676.
26. Delamater A.R. Experimental extinction in Pavlovian conditioning: behavioural and neuroscience perspectives. *The Quarterly journal of experimental psychology. B, Comparative and physiological psychology*. 2004. vol. 57. no.2. P.97-132.
27. Pittig A, van den Berg L, Vervliet B. The key role of extinction learning in anxiety disorders: behavioral strategies to enhance exposure-based treatments. *Current Opinion in Psychiatry*. 2016. vol. 29. no. 1. P. 39-47.
28. Sotres-Bayon F., Quirk G.J. Prefrontal control of fear: more than just extinction. *Current Opinion in Neurobiology*. 2010. vol. 20. no. 2. P.231-235.
29. Shimizu T., Minami C., Mitani A. Effect of electrical stimulation of the infralimbic and prelimbic cortices on anxiolytic-like behavior of rats during the elevated plus-maze test, with particular reference to multiunit recording of the behavior-associated neural activity. *Behavioral Brain Research*. 2018. vol. 1. no. 353. P. 168-175.
30. Fenton G.E., Pollard A.K., Halliday D.M., Mason R., Bredy T.W., Stevenson C.W. Persistent prelimbic cortex activity contributes to enhanced learned fear expression in females. *Learning and Memory*. 2014. vol. 21. no. 2. P. 55-60.
31. Heilbronner S.R., Rodriguez-Romaguera J., Quirk G.J., Groenewegen H.J., Haber S.N. Circuit-Based Corticostriatal Homologies Between Rat and Primate. *Biological Psychiatry*. 2016. vol. 80. no. 7. P.509-21.
32. Sierra-Mercado D., Padilla-Coreano N., Quirk G.J., Dissociable roles of prelimbic and infralimbic cortices, ventral hippocampus, and basolateral amygdala in the expression and extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology*. 2011. vol. 36. no. 2. P. 529-538.
33. Mueller D., Bravo-Rivera C., Quirk G.J. Infralimbic D₂ receptors are necessary for fear

extinction and extinction-related tone responses. *Biological Psychiatry*. 2010. vol. 68. no. 11. P.1055-1060.

34. Holtzman-Assif O., Laurent V., Westbrook R.F. Blockade of dopamine activity in the nucleus accumbens impairs learning extinction of conditioned fear. *Learning and Memory*. 2010. vol. 17. no. 2. P. 71-75.

35. Dadkhah M., Abdullahi P.R., Rashidy-Pour A., Sameni H.R., Vafaei A.A. Infralimbic dopamine D₂ receptors mediate glucocorticoid-induced facilitation of auditory fear memory extinction in rats. *Brain Research*. 2018. vol. 1682. P. 84-92.

36. Abraham A.D., Neve K.A., Lattal K.M. Dopamine and extinction: a convergence of theory with fear and reward circuitry. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2014. vol. 108. P. 65-77.

37. Davis M. *Neural Mechanisms of the Startle Behavior*. Ed. Eaten R.C. Plenum Press. 1984. P. 287-361.

38. Davis M. *Perception, Memory and Emotion: Frontiers in Neuroscience*. Elsevier. Ltd: Oxford. 1996. P. 525-548.

39. Прошин А.Т., Сторожева З.И., Шерстнев В.В., Александров Ю.И. Модификация текущего поведения при актуализации опыта, сформированного на основе положительного подкрепления // *Нейрохимия*. 2010. № 1. С. 20-24.

40. Bermudez M.A., Schultz W. Timing in reward and decision processes. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2014. vol. 369. no. 1637. DOI: 10.1098/rstb.2012.0468.

41. Winter S., Dieckmann M., Schwabe K. Dopamine in the prefrontal cortex regulates rats behavioral flexibility to changing reward value. *Behavioral Brain Research*. 2009. vol. 198. no. 1. P. 206-213.

42. Vergara M.D., Keller V.N., Fuentealba J.A., Gysling K. Activation of type 4 dopaminergic receptors in the prelimbic area of medial prefrontal cortex is necessary for the expression of innate fear behavior. *Behavioral Brain Research*. 2017. vol. 324. P. 130-137.

43. Falzone T.L., Gelman D.M., Young J.I., Grandy D.K., Low M.J., Rubinstein M. Absence of dopamine D₄ receptors results in enhanced reactivity to unconditioned, but not conditioned, fear. *European Journal of Neuroscience*. 2002. vol. 15. no. 1. P. 158-64.