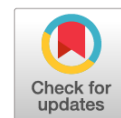


УДК 612.014.464:612.822.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20183-88>

Научная статья



Действие орексина и его антагониста на организацию эмоционального и исследовательского поведения у крыс в модели психической травмы

И.Ю. Тиссен, А.А. Лебедев, П.П. Хохлов, Е.Р. Бычков, С.Г. Цикунов, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Ряд недавних исследований выявил роль орексинов в регуляции эмоционального поведения и эмоциональной памяти. Обоснованием этой роли орексиновой регуляции служит тесное двунаправленное взаимодействие орексиновых нейронов с эмоциогенными структурами головного мозга, такими как ядро ложа конечной полоски, голубоватое место, центральное и дорзомедиальное ядра миндалины, гиппокамп, медиальная префронтальная кора. Имеются экспериментальные и клинические данные, согласно которым эндогенный или индуцированный дефицит эффектов орексинов ускоряют забывание травмирующего опыта.

Цель — изучить действие SB408124, антагониста орексиновых рецепторов OX1R и орексина на эмоциональное и исследовательское поведение животных, подвергшихся моделированию психической травмы при помощи стресса, индуцированного действиями хищника.

Материалы и методы. Опыты выполнены на 36 крысах-самцах линии Вистар, разделенных на 4 группы по 8 животных. Животные трех групп подвергались однократному моделированию посттравматического расстройства путем экспозиции с тигровым питоном и последующей гибелью одного из животных в результате активности хищника. Крысы двух экспериментальных групп, получали интраназально антагонист рецепторов орексина SB408124 в дозе 20 мкл 0,1 % раствора и орексин А в дозе 20 мкл 0,1 % раствора соответственно. Оставшиеся животные получали интраназально физиологический раствор в дозе 20 мкл. Поведение оценивали на 7-й день после моделирования психотравмы. Использовали батарею поведенческих тестов: «крестообразный приподнятый лабиринт», «открытое поле», «чужак – резидент». Выборка для каждой группы животных составляла не менее 8–10 крыс. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента, а также дисперсионного анализа по методу ANOVA. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$.

Результаты. Антагонист орексина А SB408124 у стрессированных крыс проявлял анксиолитические свойства, восстанавливая показатель времени нахождения в светлом рукаве крестообразного лабиринта до значений, соответствующих интактным животным. В «открытом поле» SB408124 усиливал ($p < 0,01$) проявления ориентировочного поведения и снижал частоту замираний у стрессированных животных, в то время как орексин А подавлял ($p < 0,01$) локомоторную активность животных. В тесте «чужак – резидент» у стрессированных животных антагонист орексина А SB408124 восстанавливал подавленную коммуникативную активность ($p < 0,01$), в то время как орексин А ее снижал, растормаживая агрессивность животных.

Заключение. В работе показано умеренное анксиолитическое действие SB408124 в условиях модели посттравматического стресса.

Ключевые слова: орексин; стресс; крыса; SB408124.

Как цитировать:

Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., Хохлов П.П., Бычков Е.Р., Цикунов С.Г., Шабанов П.Д. Действие орексина и его антагониста на организацию эмоционального и исследовательского поведения у крыс в модели психической травмы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 1. С. 83–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20183-88>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20183-88>
Research Article

Effect of orexin and its antagonist on the organization of emotional and exploratory behavior of rats in a model of psychic trauma

Ilia Yu. Tissen, Andrei A. Lebedev, Platon P. Khokhlov, Eugeny R. Bychkov, Sergei G. Tsikunov, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: A number of recent studies have revealed the role of orexins in regulating emotional behavior and emotional memory. The rationale for this role of orexin regulation is the close bi-directional interaction of orexin neurons with emotional structures of the brain, such as the bed nucleus of the stria terminalis, locus ceruleus, central and dorsomedial amygdala, hippocampus, medial prefrontal cortex. There is experimental and clinical evidence that an endogenous or induced deficiency of orexin effects accelerates the elimination of traumatic memory.

AIM: To study the effect of the OX1R Orexin Receptor Antagonist SB408124 and orexin on the emotional and exploratory behavior of animals after predator-induced stress.

MATERIALS AND METHODS: The experiments were made with 36 male Wistar rats, divided into 4 groups of 8 animals. Animals of 3 groups were exposed to single simulation of post-traumatic stress disorder by exposition with the indian python and subsequent death of one rat as a result of predator activity. The rats of 2 experimental groups received SB408124 OX1R antagonist in a dose of 20 µl of 0.1% solution and Orexin A in the same dose intranasally. The other animals received physiological solution in a dose of 20 µl intranasally. Behavior tests was made 7 days after the modeling of psychotrauma. A panel of behavioral tests was used: an elevated X-maze, an "open field" test, and an "resident-intruder" test. The obtained data were statistically processed using the Student t-test and ANOVA dispersion analysis. The differences were considered statistically significant at $p < 0.01$.

RESULTS: Orexin antagonist SB408124 showed anxiolytic effects. SB408124 showed anxiolytic properties in stressed rats. It restored the time spent in the light arm of the elevated X-maze to the intact level. In the open field test SB408124 increased ($p < 0.01$) the orientation behavior and reduced the frequency of freezing in stressed animals. Orexin A suppressed ($p < 0.01$) locomotor activity of animals in the open field. In the "resident-intruder" test in stressed animals SB408124 restored suppressed communication activity ($p < 0.01$). Orexin A reduced communicative behavior and increased aggression of animals.

CONCLUSIONS: The work shows a moderate anxiolytic action of SB408124 in the post-traumatic stress model in rats.

Keywords: orexin; stress; rat; SB408124.

To cite this article:

Tissen IYu, Lebedev AA, Khokhlov PP, Bychkov ER, Tsikunov SG, Shabanov PD. Effect of orexin and its antagonist on the organization of emotional and exploratory behavior of rats in a model of psychic trauma. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(1):83–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF20183-88>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Орексины А и В — гипоталамические нейропептиды, участвующие в регуляции циркадианного ритма, энергетического обмена и реализации подкрепляющего поведения. Они образуются исключительно в небольшой популяции клеток латерального гипоталамуса и взаимодействуют с нейронами через G-протеин-ассоциированные орексиновые рецепторы 1-го (OX1R) и 2-го типов (OX2R) [3, 6, 11]. Функционирование орексиновых рецепторов вероятно дихотомично. OX1R играет ведущую роль в реакциях подкрепляющего и аверсивного поведения, тогда как OX2R регулирует циклы сна – бодрствования [4, 8]. Экспериментальные и клинические данные позволяют предполагать вовлечение орексиновой регуляции в развитие реакции на стресс [5, 10]. Проекции орексинпродуцирующих нейронов обнаружены в таких структурах головного мозга, как миндалина, медиальная префронтальная кора, гиппокамп, голубоватое место и ядро ложа конечной полоски [9, 13, 15]. Данные структуры играют ключевую роль в формировании, консолидации и угашении аверсивного опыта. Помимо этого, орексин является значимым регулятором работы экстрагипоталамической системы кортиколиберина [17]. Все эти сведения дают основания для поиска новых фармакологических агентов для лечения расстройств фобического спектра и посттравматического стрессового расстройства среди препаратов, модулирующих орексиновую регуляцию [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты выполнены на 36 крысах-самцах линии Вистар с начальной массой 200–220 г. Животных содержали группами по 9 особей в отдельных клетках при искусственном 12-часовом освещении и температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию. Группу крыс в количестве 19 животных помещали в террариум с размерами $1,2 \times 0,7 \times 1$ м к тигровому питону. Одно животное погибало в результате его пищевых потребностей, остальные крысы переживали ситуацию гибели партнера. В ходе эксперимента регистрировали следующие поведенческие акты: локомоцию, обнюхивание, движение на месте, вертикальную стойку, груминг, фризинг, покой [2]. После этого крыс забирали из террариума.

Две группы экспериментальных животных получали интраназально антагонист орексина А SB408124 (Sigma-Aldrich, США) в дозе 20 мкл 0,1 % раствора (8 животных) и орексин А (Sigma-Aldrich, США) в дозе 20 мкл 0,1 % раствора (8 животных) в течение 7 дней после стрессирования. Животные стрессированной и интактной контрольных групп (по 8 особей) получали интраназально изотонический раствор в дозе 20 мкл. На 7-й день проводили тестирование поведения. Для достижения поставленной цели использовали батарею поведенческих тестов: крестообразный приподнятый лабиринт, открытое поле,

тест «чужак – резидент». Выборка для каждой группы животных составляла не менее 8–10 крыс. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента, а также дисперсионного анализа по методу ANOVA. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$.

Исследование поведения крыс в тесте «открытое поле». Свободную двигательную активность животных исследовали в тесте «открытое поле», представляющем собой круглую площадку диаметром 80 см, ограниченную по окружности непрозрачными бортами высотой 30 см. По всей площади открытого поля равномерно расположены 16 отверстий (норок) диаметром 3 см каждая, предназначенных для выявления видоспецифического компонента исследовательской активности у грызунов (норковый рефлекс). Освещенность открытого поля 100 лк. Во время опыта экспериментальный вольтер находился в специальной звукоизолированной комнате. Продолжительность одного опыта составляла 3 мин. Регистрировали горизонтальную и вертикальную двигательную активность, груминговые реакции, число болюсов дефекаций и уринаций, характеризующих эмоциональность.

Исследование агрессии в тесте «чужак – резидент». Половозрелому самцу, находящемуся в клетке, подсаживали более мелкое животное. Регистрировали общее число поведенческих актов агрессии и защиты, а также общее количество поведенческих проявлений.

Исследования поведения крыс в тесте «приподнятый лабиринт». Поведение крыс исследовали в установке, представлявшей крестообразный приподнятый лабиринт, который состоял из двух открытых и двух закрытых рукавов размерами 50×10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга. Высота над полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, время свешивания в открытых рукавах и число выглядываний из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте «крестообразный приподнятый лабиринт» оценивали анксиолитическую активность антагониста орексина. Фиксировали время нахождения в светлом, темном рукавах, количество свешиваний, груминг и количество перебежек. В контрольной группе крыс время нахождения в светлом рукаве составило $92,1 \pm 28,0$ с. В группе стрессированных животных, получавших интраназально физиологический раствор, время нахождения в светлом рукаве достоверно ($p < 0,01$) сократилось, до $19,0 \pm 6,8$ с. В группе стрессированных животных, получавших интраназально селективный антагонист OX1R рецепторов

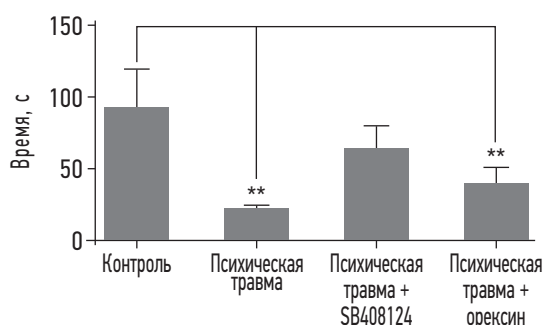


Рис. 1. Время, проведенное в открытых руках приподнятого лабиринта (в % общего времени эксперимента). ** В сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$)

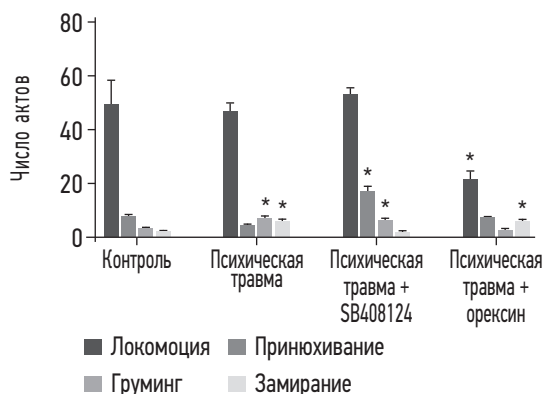


Рис. 2. Поведение животных в тесте «открытое поле». * В сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$)

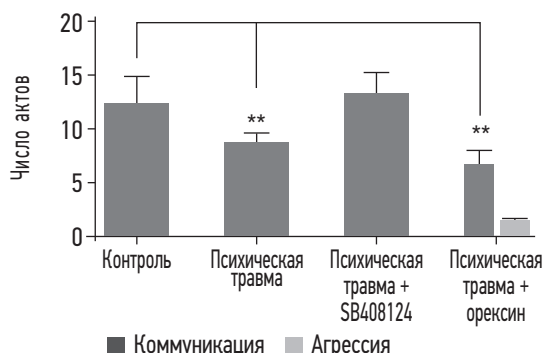


Рис. 3. Поведение животных в тесте «чужак – резидент». ** В сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$)

SB-408124, время нахождения в светлом рукаве возросло по сравнению с животными, не получавшими препарат, до $53,2 \pm 19,7$ с ($p < 0,01$), при этом не демонстрируя достоверных различий с контрольной группой. Наконец, в группе стрессированных крыс, получавших интраназально орексин А, время нахождения в светлом рукаве составило $28,5 \pm 14,2$ с, что достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем у интактных животных (рис. 1).

В тесте «открытое поле» исследовали свободную двигательную активность. Регистрировали несколько простых двигательных актов: вертикальную и горизонтальную активность, груминг, заглядывание в норки, количество болюсов дефекации. В контрольной группе животных число пересеченных секторов составляло $50,8 \pm 7,1$ акта, число

заглядываний в норки — $7,5 \pm 1,5$, число принюхиваний — $7,5 \pm 1,1$, число актов груминга — $2,6 \pm 1,3$, число замираний — $1,5 \pm 0,4$, число вертикальных стоек — $4,5 \pm 2,4$, число стоек с упором на стенку — $7,5 \pm 1,8$, число болюсов дефекации — $3,6 \pm 1,4$. В группе стрессированных животных, получавших физиологический раствор интраназально, удвоилось число замираний и актов груминга ($3,9 \pm 1$ и $5,5 \pm 2$ соответственно), движений в секторе ($2,6 \pm 0,7$), принюхиваний ($2,8 \pm 0,8$) и заглядываний в норки ($0,5 \pm 0,3$) сократилось, прочие параметры не изменились по отношению к контрольной группе. В группе стрессированных животных, получавших селективный антагонист OX1R рецепторов SB-408124 интраназально, число принюхиваний значительно возросло как по отношению к стрессированным, так и по отношению к контрольным животным — $16,9 \pm 2,6$ ($p < 0,01$), уменьшалось число движений на месте — $1,1 \pm 0,5$ ($p < 0,01$), также наблюдалось увеличение числа актов груминга по отношению к контрольным животным — $5,0 \pm 1$ ($p < 0,01$). Прочие поведенческие паттерны не демонстрировали различий с контрольными животными. В группе стрессированных животных, которые получали интраназально орексин А, по отношению к контрольным животным значительно увеличивалось число замираний — $4,1 \pm 0,8$ ($p < 0,01$), и снижалось количество локомоций — $19,1 \pm 4,2$ ($p < 0,01$). Прочие поведенческие паттерны не демонстрировали различий с контрольными группами (рис. 2).

В тесте «чужак – резидент» определяли коммуникативные поведенческие акты, акты агрессии, а также общее число двигательных актов. В контрольной группе животных число актов коммуникации составило $12,1 \pm 3,2$. Актов агрессии не наблюдалось. В группах стрессированных животных, получавших интраназально физиологический раствор и антагонист орексина, число актов коммуникации и актов агрессии не изменялось по отношению к контрольной группе. В то же время, в группе стрессированных животных, получавших орексин А интраназально, число актов коммуникации уменьшалось до $6,0 \pm 1,2$ ($p < 0,01$), значительно уменьшалось число актов груминга. При этом наблюдались проявления агрессии (рис. 3).

Таким образом, в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» антагонист орексина SB408124 проявил умеренную анксиолитическую активность, увеличив время пребывания в светлом рукаве по сравнению с модельными психотравмированными животными. Это согласуется с экспериментальными и клиническими данными, согласно которым блокада орексиновых рецепторов антагонистом орексина А SB334867, либо его дефицит при нарколепсии ускоряли забывание травмирующего опыта [12, 14, 16]. В тесте «чужак – резидент» показано отсутствие выраженного действия однократной психотравмирующей ситуации и угнетающее действие орексина на внутривидовую коммуникационную

активность. Достоверно снижено количество коммуникационных актов и увеличено число актов замирания, что согласуется с ранее полученными экспериментальными данными [1]. Достоверного действия SB408124 на коммуникационную активность не зарегистрировано, однако введение орексина приводило к проявлению внутривидовой агрессии у стрессированных животных. В тесте «открытое поле» на фоне введения антагониста орексина SB408124 достоверно увеличилось число принюхиваний и наблюдалась тенденция к увеличению числа актов груминга, как по отношению к интактным животным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антагонист OX1R обладает анксиолитическим действием и восстанавливает коммуникативную активность животных. Таким образом, в исследовании показан анксиолитический эффект антагониста рецепторов орексина A SB408124 при интраназальном курсовом (7 дней) введении после предъявления витального стрессорного воздействия в условиях пространственной ориентировки и анксиогенное, а также проагрессивное действие

орексина в ситуации внутривидовой коммуникации. Полученные сведения дают основания для разработки новых фармакологических подходов к лечению расстройств фобического спектра и посттравматического стрессового расстройства с использованием препаратов, модулирующих орексиновую регуляцию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 4 от 06.04.2019).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., и др. Орексины и подкрепляющие системы мозга // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 4. С. 5–18. DOI: 10.17816/RCF1745-18
2. Цикунов С.Г., Макарова Т.М., Кусов А.Г., и др. Влияние «чистой» психогенной травмы на структуру эмоционального поведения крыс // Материалы научной конференции «Актуальные проблемы фундаментальных исследований в области биологии и медицины», посвящ. 110-летию со дня основания Института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, 18–20 декабря 2000 г.). Санкт-Петербург: Наука, 2000. С. 184–185.
3. Akanmu M.A., Honda K. Selective stimulation of orexin receptor type 2 promotes wakefulness in freely behaving rats // Brain Res. 2005. Vol. 1048, No. 1–2. P. 138–145. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.04.064
4. Aston-Jones G., Smith R. J., Sartor H., et al. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction // Brain Res. 2010. Vol. 1314. P. 74–90. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.09.106
5. Arendt D.H., Hassell J., Li H., et al. Anxiolytic function of the orexin 2/hypocretin A receptor in the basolateral amygdala // Psychoneuroendocrinology. 2014. Vol. 40. P. 17–26. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.10.010
6. De Lecea L. Hypocretins and the neurobiology of sleep-wake mechanisms // Prog Brain Res. 2012. Vol. 198. P. 15–24. DOI: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00003-3
7. Gotter A.L., Roecker A.J., Hargreaves R., et al. Orexin receptors as therapeutic drug targets // Prog Brain Res. 2012. P. 163–188. DOI: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00010-0
8. Harris GC, Aston-Jones G. Arousal and reward: a dichotomy in orexin function // Trends Neurosci. 2006. Vol. 29, No. 10. P. 571–577. DOI: 10.1016/j.tins.2006.08.002
9. Herry C, Ciocchi S, Senn V, et al. Switching on and off fear by distinct neuronal circuits // Nature. 2008. Vol. 454, No. 7204. P. 600–606. DOI: 10.1038/nature07166
10. Johnson P.L., Molosh A., Fitz S.D., et al. Orexin, stress, and anxiety/panic states // Prog Brain Res. 2012. Vol. 198. P. 133–161. DOI: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00009-4
11. Mieda M., Sakurai T. Overview of orexin/hypocretin system // Prog Brain Res. 2012. Vol. 198. P. 5–14. DOI: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00002-1
12. Mikrouli E., Wörtwein G., Soyulu R., et al. Increased numbers of orexin/hypocretin neurons in a genetic rat depression model // Neuropeptides. 2011. Vol. 45, No. 6. P. 401–406. DOI: 10.1016/j.npep.2011.07.010
13. Myers K.M., Davis M. Mechanisms of fear extinction // Mol Psychiatry. 2007. Vol. 12, No. 2. P. 120–150. DOI: 10.1038/sj.mp.4001939
14. Ponz A., Khatami R., Poryazova R., et al. Reduced amygdala activity during aversive conditioning in human narcolepsy // Ann Neurol. 2010. Vol. 67, No. 3. P. 394–398. DOI: 10.1002/ana.21881
15. Sears R.M., Fink A.E., Wigstrand M.B., et al. Orexin/hypocretin system modulates amygdala-dependent threat learning through the locus coeruleus // Proc Natl Acad Sci USA. 2013. Vol. 110, No. 50. P. 20260–20265. DOI: 10.1073/pnas.1320325110
16. Staples L.G., Cornish J.L. The orexin-1 receptor antagonist SB-334867 attenuates anxiety in rats exposed to cat odor but not the elevated plus maze: An investigation of Trial 1 and Trial 2 effects // Horm Behav. 2014. Vol. 65, No. 3. P. 294–300. DOI: 10.1016/j.jyhbeh.2013.12.014
17. Tissen I., Kurbanov R., Khohlov P., et al. OX1R antagonist SB408124 action and exyrhypothalamic CRF in rats after psychotraumatic exposure // Georgian Med News. 2019. No. 290. P. 127–131.

REFERENCES

1. Tissen IYu, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Orexins and the brain reinforcing systems. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):5–18. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF1745-18
2. Tsikunov SG, Makarova TM, Kusov AG, et al. Vliyaniye "chistoy" psikhogennoy travmy na strukturu emotsional'nogo povedeniya krysa. Proceedings of the Scientific Conference "Aktual'nyye problemy fundamental'nykh issledovaniy v oblasti biologii i meditsiny" (Saint Petersburg, 2000 Dec 18–20). Saint Petersburg: Nauka; 2000. P. 184–185. (In Russ.)
3. Akanmu MA, Honda K. Selective stimulation of orexin receptor type 2 promotes wakefulness in freely behaving rats. *Brain Res*. 2005;1048(1–2):138–145. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.04.064
4. Aston-Jones G, Smith RJ, Sartor H, et al. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction. *Brain Res*. 2010;1314:74–90. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.09.106
5. Arendt DH, Hassell J, Li H, et al. Anxiolytic function of the orexin 2/hypocretin A receptor in the basolateral amygdala. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;40:17–26. DOI: 10.1016/j.psychoneu.2013.10.010
6. De Lecea L. Hypocretins and the neurobiology of sleep-wake mechanisms. *Prog Brain Res*. 2012;198:15–24. DOI: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00003-3
7. Gotter AL, Roecker AJ, Hargreaves R, et al. Orexin receptors as therapeutic drug targets. *Prog Brain Res*. 2012;198:163–188. DOI: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00010-0
8. Harris GC, Aston-Jones G. Arousal and reward: a dichotomy in orexin function. *Trends Neurosci*. 2006;29(10):571–577. DOI: 10.1016/j.tins.2006.08.002
9. Herry C, Ciochi S, Senn V, et al. Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. *Nature*. 2008;454(7204):600–606. DOI: 10.1038/nature07166
10. Johnson PL, Molosh A, Fitz SD, et al. Orexin, stress, and anxiety/panic states. *Prog Brain Res*. 2012;198:133–161. DOI: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00009-4
11. Mieda M, Sakurai T. Overview of orexin/hypocretin system. *Prog Brain Res*. 2012;198:5–14. DOI: 10.1016/B978-0-444-59489-1.00002-1
12. Mikrouli E, Wörtwein G, Soylu R, et al. Increased numbers of orexin/hypocretin neurons in a genetic rat depression model. *Neuropeptides*. 2011;45(6):401–406. DOI: 10.1016/j.npep.2011.07.010
13. Myers KM, Davis M. Mechanisms of fear extinction. *Mol Psychiatry*. 2007;12(2):120–150. DOI: 10.1038/sj.mp.4001939
14. Ponz A, Khatami R, Poryazova R, et al. Reduced amygdala activity during aversive conditioning in human narcolepsy. *Ann Neurol*. 2010;67(3):394–398. DOI: 10.1002/ana.21881
15. Sears RM, Fink AE, Wigstrand MB, et al. Orexin/hypocretin system modulates amygdala-dependent threat learning through the locus coeruleus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(50):20260–20265. DOI: 10.1073/pnas.1320325110
16. Staples LG, Cornish JL. The orexin-1 receptor antagonist SB-334867 attenuates anxiety in rats exposed to cat odor but not the elevated plus maze: An investigation of Trial 1 and Trial 2 effects. *Horm Behav*. 2014;65(3):294–300. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2013.12.014
17. Tissen I, Kurbanov R, Khokhlov P, et al. OX1R antagonist SB408124 action and exyrhypothalamic CRF in rats after psychotraumatic exposure. *Georgian Med News*. 2019;(290):127–131.

ОБ АВТОРАХ

***Илья Юрьевич Тиссен**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник; адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8710-9580>; eLibrary SPIN: 9971-3496; e-mail: iljatis@mail.ru

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Платон Платонович Хохлов, канд. биол. наук, старший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6553-9267>; eLibrary SPIN: 8673-7417; e-mail: platonkh@list.ru

Евгений Рудольфович Бычков, канд. мед. наук, заведующий лабораторией; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Сергей Георгиевич Цикунов, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией; e-mail: cikunov@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Ilia Yu. Tissen**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher; address: 6, Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8710-9580>; eLibrary SPIN: 9971-3496; e-mail: iljatis@mail.ru

Andrei A. Lebedev, Dr. Sci. (Biol., Pharmacology), Head of the Laboratory; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Platon P. Khokhlov, Cand. Sci. (Biol., Biochemistry), Senior Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6553-9267>; eLibrary SPIN: 8673-7417; e-mail: platonkh@list.ru

Eugeny R. Bychkov, Cand. Sci. (Med., Pathophysiology), Head of the Lab; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Sergei G. Tsikunov, Dr. Sci. (Physiology), Professor, Head of the Laboratory; e-mail: cikunov@mail.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head of the Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author