

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

## ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ЛОКОМОТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL, ОБУСЛОВЛЕННУЮ ВВЕДЕНИЕМ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

И. А. Новоселов, К. С. Раевский<sup>1</sup>

Целью работы было проведение сравнительного анализа вовлечения дофаминовых рецепторов различных подтипов в механизмы локомоторной гиперактивности мышей линии C57BL, обусловленной однократным введением психостимуляторов d-амфетамина и сиднокарба. Показано, что селективные антагонисты D1-подтипа дофаминовых рецепторов SCH23390 и D2-подтипа — раклоприд, в дозах, не влияющих на спонтанную двигательную активность мышей, предотвращают развитие гиперактивности, вызванное d-амфетамином, не оказывая заметного влияния на эффект сиднокарба. Антагонист D4-подтипа рецепторов клозапин, в дозе не вызывающей снижения локомоторной активности, не оказывает достоверного влияния на стимулирующее действие d-амфетамина, в то время как эффект сиднокарба в тех же условиях значительно снижается.

**Ключевые слова:** психостимуляторы, дофаминовые рецепторы, антагонисты, двигательная активность, мыши C57BL

### ВВЕДЕНИЕ

Механизм действия соединений психостимулирующего типа тесным образом связан с их способностью изменять состояние катехоламинергической нейротрансдачи в мозге. В последние годы значительное внимание уделялось выяснению роли дофаминергической системы в действии амфетаминоподобных стимуляторов. Принято считать, что в психостимулирующем действии амфетаминов лежат три различных механизма: способность “обращать” действие дофаминового транспортера, ингибировать моноаминоксидазу, а также усиливать пресинаптическое высвобождение нейротрансмиттера [8]. К числу амфетаминоподобных психостимуляторов, применяемых при лечении ряда психоневрологических заболеваний (астении, адинамии, апатии, гиперактивного синдрома с нарушением внимания у детей) относится отечественный психостимулятор сиднокарб [4]. В исследованиях последнего времени, в том числе выполненных и в нашей лаборатории, обнаружен ряд особенностей нейрохимического профиля сиднокарба [1, 5, 6, 9, 16]. Вместе с тем детальные механизмы действия сиднокарба изучены недостаточно. В частности, остается неясным вклад дофаминовых рецепторов разного типа в формирование психостимулирующего эффекта этого препарата. В связи с этим целью данной работы явился сравнительный анализ возможного участия дофаминовых рецепторов D1- и D2-подтипов в развитии локомоторной

гиперактивности мышей линии C57BL, вызванной d-амфетамином или сиднокарбом.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

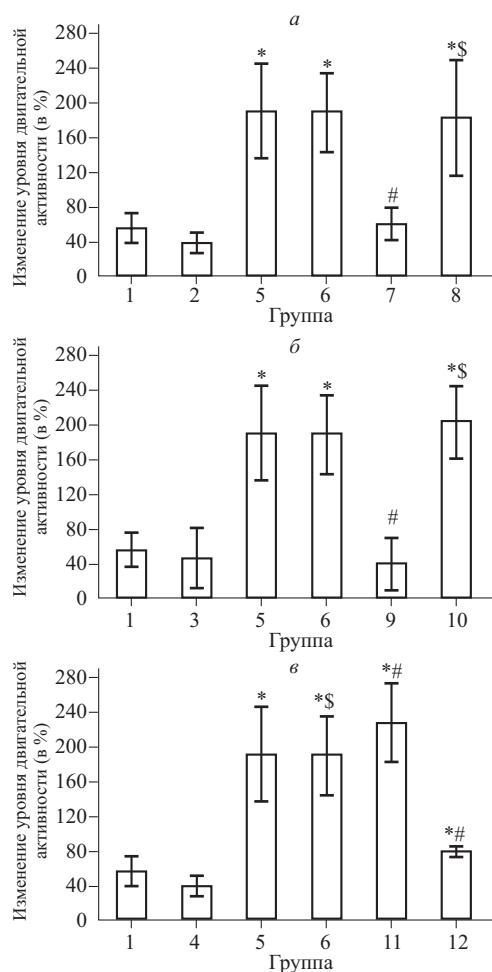
В работе использовали самцов мышей линии C57BL, массой 20–25 г. Животных содержали в стандартных условиях с 12-часовым циклом день/ночь, при свободном доступе к корму и воде. Регистрацию двигательной активности проводили с помощью установки “Opto-Varimex” индивидуально для каждого животного. Тестирование состояло из трех последовательных сессий по 10 мин каждая с перерывом между сессиями 20 мин. Вещества или 0,85 % раствор NaCl вводили внутривенно (в/в) сразу после первой и второй сессии. Все животные были разделены на 12 групп: 1) 0,85 % NaCl + 0,85 % NaCl, 2) SCH23390 (0,01 мг/кг) + 0,85 % NaCl, 3) раклоприд (0,125 мг/кг) + 0,85 % NaCl, 4) клозапин (1,25 мг/кг) + 0,85 % NaCl, 5) 0,85 % NaCl + d-амфетамин (2 мг/кг), 6) 0,85 % NaCl + сиднокарб (10 мг/кг), 7) SCH23390 + d-амфетамин, 8) SCH23390 + сиднокарб, 9) раклоприд + d-амфетамин, 10) раклоприд + сиднокарб, 11) клозапин + d-амфетамин, 12) клозапин + сиднокарб.

В работе использовали d-амфетамин (“Sigma”), сиднокарб (ЦХЛС ВНИХФИ), селективные рецепторные антагонисты: SCH23390 (D1), раклоприд (D2), клозапин (D4) подтипов дофаминовых рецепторов (все — RBI). D-амфетамин, и раклоприд растворяли в 0,85 % растворе NaCl, Сиднокарб и клозапин суспендировали в минимальном количестве ТВИН-80 и доводили до нужного объема 0,85 % раствором NaCl. Все процедуры выполнялись в соответствии с этическими требованиями РАМН, установленными для работы с экспериментальными животными. Среднее число мышей в группе составило — 10–12. Данные обрабатывали статистически по U-критерию Манна–Уитни. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В отдельных сериях опытов определяли зависимость “доза-эффект” для рецепторных антагонистов.

<sup>1</sup> Лаборатория нейрохимической фармакологии (руководитель — член-корр. РАМН К. С. Раевский) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.



Изменение уровня горизонтальной двигательной активности мышей линии C57BL при введении антагонистов дофаминовых рецепторов: Д1 — SCH23390 (а), Д2 — раклоприда (б) и Д4 — клозапина (в) на фоне d-амфетамина и сиднокарба. (Изменение уровня активности рассчитывалось как процентное отношение двигательной активности при 3-м и 1-м тестировании). **Группа 1** — 0,85 % NaCl + 0,85 % NaCl; **Группа 2** — SCH23390 (0,01 мг/кг) + 0,85 % NaCl; **Группа 3** — раклоприд (0,125 мг/кг) + 0,85 % NaCl; **Группа 4** — клозапин (1,25 мг/кг) + 0,85 % NaCl; **Группа 5** — 0,85 % NaCl + d-амфетамин (2 мг/кг); **Группа 6** — 0,85 % NaCl + сиднокарб (10 мг/кг); **Группа 7** — SCH23390 + d-амфетамин; **Группа 8** — SCH23390 + сиднокарб. **Группа 9** — раклоприд + d-амфетамин; **Группа 10** — раклоприд + сиднокарб; **Группа 11** — клозапин + d-амфетамин; **Группа 12** — клозапин + сиднокарб. Различия достоверны: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой 1; # —  $p < 0,05$  при сравнении групп 5 и 7 (а), групп 5 и 9 (б), групп 11 и 12 по отношению к группе 4 (в); \$ —  $p < 0,05$  при сравнении групп 2 и 8 (а), групп 3 и 10 (б), групп 6 и 12 (в).

Было установлено, что дозы, при которых не наблюдалось достоверного снижения локомоторной активности мышей составили для SCH23390 — 0,01, раклоприда — 0,125, клозапина — 1,25 мг/кг при в/б введении. Эти дозы, которые, согласно литературным данным [7, 12, 13], обеспечивают функциональную блокаду рецепторов соответствующего подтипа, использовались в последующих экспериментах.

Двигательная активность животных групп 1, 5, 9 которым после первой тестовой сессии вводили 0,85 % NaCl при повторном тестировании оказалась сниженной в среднем до 60 % по сравнению с результатом первой сессии. SCH23390, раклоприд или клозапин после первой тестовой сессии в указанных выше дозах не оказывали заметного влияния на локомоторную активность животных. Межгрупповых отличий по всем 12 группам выявлено не было. В отдельной серии опытов было установлено, что дозы, вызывающие отчетливый стимулирующий эффект (приблизительно 3-кратное увеличение двигательной активности по сравнению с контролем) составили для d-амфетамина — 2 мг/кг, сиднокарба — 10 мг/кг. Указанные дозы были использованы в дальнейших экспериментах для оценки эффектов рецепторных антагонистов.

Как видно из рисунка, а предварительное введение SCH23390 (0,01 мг/кг) полностью предупреждало стимулирующее действие d-амфетамина, в то время как аналогичный эффект сиднокарба на фоне SCH23390 не изменялся. Сходным образом, раклоприд (0,125 мг/кг) препятствовал развитию локомоторной гиперактивности вызванной d-амфетаминном, но не оказывал заметного влияния на стимулирующее действие сиднокарба (рисунок, б).

Эффекты d-амфетамина и сиднокарба на горизонтальную двигательную активность на фоне клозапина (1,25 мг/кг) также оказались различными (рисунок, в). Так, предварительное введение клозапина значительно уменьшало стимулирующее действие сиднокарба, хотя локомоторная активность была достоверно выше чем в группе контроля (клозапин + 0,85 % NaCl). Эффект d-амфетамина не претерпевал существенных изменений на фоне предварительного введения клозапина (см. рисунок, в).

Полученные данные позволяют провести сравнительную оценку вклада дофаминовых рецепторов различных подтипов в механизмы реализации психостимулирующего действия d-амфетамина и сиднокарба. Как известно, активирующие эффекты амфетаминоподобных психостимуляторов связывают с их способностью вызывать увеличение внеклеточного содержания нейромедиатора в дофаминергических структурах мозга [6, 8]. Показано, что селективный антагонист Д1-подтипа дофаминовых рецепторов SCH23390 способен предотвращать гиперактивность, вызванную d-амфетаминном или кокаином [7, 12, 14]. В наших опытах SCH23390 в дозе, не влияющей на спонтанную двигательную активность мышей C57BL, полностью предупреждал активирующее действие d-амфетамина. Сходные данные были получены при использовании раклоприда, селективного антагониста Д2-подтипа рецепторов дофамина [12, 14]. Однако ни раклоприд, ни SCH23390 не предотвращали активирующего эффекта сиднокарба, что свидетельствует о существенных различиях в механизме действия изучаемых психостимуляторов. Клозапин, антагонист Д4-подтипа дофамино-

вых рецепторов, в дозе не влияющей на уровень спонтанной активности мышей, по-разному изменял активирующий эффект d-амфетамина и сиднокарба: не оказывая заметного влияния на действие первого из них, клозапин проявлял отчетливый антагонизм в отношении эффекта сиднокарба. Следует, однако, отметить, что частичная стимуляция локомоторной активности все же сохранялась (см. рисунок, в,  $p < 0,05$ ). Известно, что клозапин способен предотвращать активирующее действие амфетаминов на двигательную активность [10 – 12, 15], хотя использованные дозы были, как правило, более высокими, чем применяемые в нашей работе.

Полученные нами данные отличаются от результатов J. M. Witkin и соавт. [16], которые сравнивали активность сиднокарба и метамфетамина. При использовании других антагонистов D1- и D2-рецепторов — SCH23390 и спиперона, эти авторы наблюдали дозозависимое угнетение стимулирующих эффектов психостимуляторов. Кроме того, сиднокарб предотвращал снижение локомоторной активности, вызванное блокаде D2-рецепторов галоперидолом в дозе 0,1 мг/кг [16]. Наблюдаемые различия могут объясняться использованием разных антагонистов, линий мышей, неодинаковым протоколом проведения экспериментов. Наши данные об ингибировании клозапином стимулирующего эффекта сиднокарба помимо возможной роли блокады D4-рецепторов дофамина, могут объясняться наличием серотонинергического компонента в механизме действия этого психостимулятора [3].

Суммируя полученные результаты, можно предположить, что наблюдаемые в данной работе различия в эффектах двух психостимуляторов, объясняются с одной стороны неодинаковым вовлечением отдельных подтипов дофаминовых рецепторов, а с другой — возможным вкладом серотонинергической и норадренергической систем мозга. Последнее согласуется с ранее опубликованными данными [2, 3].

## ВЫВОДЫ

1. Селективные антагонисты D1- и D2-подтипов дофаминовых рецепторов SCH23390 и раклоприд, в дозах не влияющих на спонтанную двигательную активность, предотвращают развитие гиперактивности, вы-

званное d-амфетамином, не оказывая заметного влияния на эффект сиднокарба.

2. Антагонист D4-подтипа рецепторов клозапин, в дозе не вызывающей снижения локомоторной активности, не оказывает достоверного влияния на стимулирующее действие d-амфетамина, в то время как эффект сиднокарба в тех же условиях значительно снижается.

Авторы выражают искреннюю признательность старшему научному сотруднику В. Б. Наркевичу за ценные рекомендации при подготовке статьи к печати.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 01-04-48410.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Р. А. Альтшулер, М. Д. Машковский, Л. Ф. Рощина, *Фармакол. и токсикол.*, **1**, 18 – 22 (1973).
2. И. П. Анохина, Г. Д. Забродин, Я. Е. Свириновский, *Ж. невропат. психиатр. им. С. С. Корсакова*, **74**(4), 594 – 602 (1974).
3. Э. Б. Арушанян, В. А. Батурич, *Фармакол. и токсикол.*, **44**(6), 660 – 664 (1981).
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 12-е изд., т. 1 – 2, Медицина, Москва (1993).
5. И. А. Новоселов, А. Б. Черепов, К. С. Раевский, К. В. Анохин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(5), 18 – 21 (2002).
6. I. I. Afanas'ev, E. A. Anderzhanova, V. S. Kudrin, and K. S. Rayevsky, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **69**, 653 – 658 (2001).
7. S. Cabib, C. Castellano, V. Cestari, et al., *Psychopharmacol.*, **105**, 335 – 339 (1991).
8. A. K. Cho, and S. D. Segal, *Amphetamine and its analogs*, Academic Press, San Diego (1994).
9. R. R. Gainetdinov, T. D. Sotnikova, T. V. Grekhova, and K. S. Rayevsky, *Eur. J. Pharmacol.*, **340**, 53 – 58 (1997).
10. A. Lang, E. Vasar, A. Soosaar, and J. Harro, *Pharmacol. Toxicol.*, **71**(2), 132 – 138 (1992).
11. M. J. Millan, A. Gobert, A. Newman-Tancredi, et al., *J. Pharm. Exp. Therap.*, **286**(3), 1356 – 1373 (1998).
12. M. F. O'Neill, and G. Shaw, *Psychopharmacol.*, **145**(3), 237 – 250 (1999).
13. S. O. Ogren, L. Rosen, and K. Fuxe, *Neuroscience*, **61**(2), 269 – 283 (1994).
14. N. Petry, L. Furnidge, Z.-Y. Tong, et al., *Pharmacol. Biochem. Behavior.*, **44**, 167 – 180 (1993).
15. G. Skuza, Z. Rogoz, and A. Wiczorek, *Pol. J. Pharmacol.*, **49**(1), 5 – 15 (1997).
16. J. M. Witkin, N. Savtchenko, M. Mashkovsky, et al., *J. Pharm. Exp. Therap.*, **288**, 1298 – 1310 (1999).

Поступила 10.01.03

## THE EFFECT OF ANTAGONISTS OF VARIOUS SUBTYPES OF DOPAMINE RECEPTORS ON THE LOCOMOTOR ACTIVITY OF C57BL MICE IN THE PRESENCE OF PSYCHOSTIMULANTS

I. A. Novoselov and K. S. Raevsky

Laboratory of Neurochemical Pharmacology, Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

The involvement of dopamine receptors of various subtypes in the mechanisms of locomotor hyperactivity caused by single administration of psychostimulants d-amphetamine and sydnocarb was studied in C57BL mice. Administered in a dose not influencing the spontaneous locomotor activity, SCH23390 and raclopride – selective antagonists of the D1 and D2 subtypes of dopamine receptors, respectively – abolished the hyperactivity induced by d-amphetamine, while not significantly changing the effect of sydnocarb. On the contrary, clozapine – antagonist of the D4 subtype of dopamine receptors – failed to reduce the stimulant action of d-amphetamine, but significantly decreased the effect of sydnocarb under the same experimental conditions.