

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

## СЕЛЕКТИВНЫЙ АНТАГОНИСТ D1-РЕЦЕПТОРОВ SCH23390 ПОДАВЛЯЕТ МАТЕРИНСКИЕ РЕАКЦИИ КРЫС ПРИ ОДНОКРАТНОМ И ПОВТОРНОМ ВВЕДЕНИИ В ПОСЛЕРОДОВОЙ ПЕРИОД

К. К. Танаева, Ю. В. Добрякова, В. А. Дубынин, А. А. Каменский<sup>1</sup>

Исследовано влияние D1-антагониста SCH23390 на параметры материнского поведения самок белых крыс. Показано, что относительно высокая доза препарата (однократное введение) значительно ослабляет как двигательную активность, так и проявления родительской заботы. При уменьшении дозы сохраняется лишь воздействие на материнские реакции (после однократных и повторных инъекций SCH23390).

**Ключевые слова:** материнское поведение; дофамин; D1-антагонист; послеродовая депрессия; двигательная активность

### ВВЕДЕНИЕ

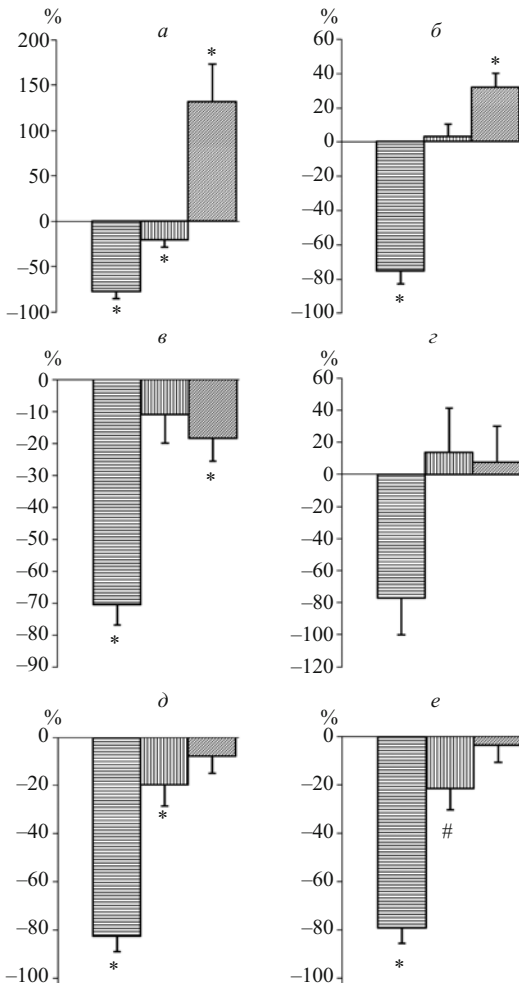
Дофаминергическая система мозга играет ключевую роль в формировании и поддержании материнской мотивации и родительских реакций млекопитающих. На анатомическом уровне за реализацию соответствующих поведенческих программ отвечают такие структуры, как медиальная преоптическая область гипоталамуса (МПО), прилежащее ядро прозрачной перегородки (*n. accumbens*), вентральная область покрышки [6]. Известно, что системное введение антагонистов D1- и D2-рецепторов (SCH23390 и клебоприда) непосредственно после родов нарушает проявление родительской заботы [7], а инъекции SKF38393 (D1-агонист) в *n. accumbens* и МПО облегчают инициацию материнских реакций [11]. В предыдущих работах нашей лаборатории описано негативное воздействие однократного и повторного введения неселективного антагониста рецепторов дофамина галоперидола на материнское поведение крыс [1]. Были определены дозы препарата, не оказывающие влияния на двигательную активность животных, но подавляющие проявления родительской заботы. Для установления конкретного вклада D1-рецепторов в регуляцию уровня материнской мотивации нами выполнено методически сходное исследование с использованием селективного D1-антагониста SCH23390.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена на первородящих самках беспородных белых крыс ( $n = 49$ ) средней массой 280 г. Каждая самка с выводком содержалась в отдельной клетке со свободным доступом к воде и пище. Оценку по-

ведения проводили с использованием “открытого поля” (НПК “Открытая Наука”, Россия). В ходе тестирования крысу трижды помещали на край арены, после чего измеряли параметры (I) двигательной активности при красном свете без детенышей — 2 мин; (II) материнского поведения при красном свете — 2 мин; (III) материнского поведения при ярком свете — 2 мин. В двух последних случаях в центре арены располагали чашку Петри с тремя детенышами. Измеряли латентный период (ЛП) первого подхода к крысятам, количество таких подходов, ЛП и число переносов детенышей [3, 4]. Наблюдение за материнским поведением осуществляли с 4 по 9 дни после родов. Селективный D1-антагонист SCH23390 (“Sigma”, США) вводили в дозах 0,01, 0,025 и 0,05 мг/кг внутривентрально (1 мл/кг). В сериях с однократным применением препарат инъецировали за 20 мин до тестирования в 5 и 7-й дни после родов; в остальные дни самкам вводили физиологический раствор. В ходе обработки результатов “подопытные” значения параметров получали при усреднении данных, зарегистрированных в дни с введением SCH23390; “контрольные” — при усреднении данных, полученных в остальные дни. Для дальнейшего статистического анализа использовали парные критерии (Стьюдента и Вилкоксона). Величины групп составили  $n = 12$  (0,01 мг/кг),  $n = 13$  (0,025 мг/кг) и  $n = 8$  (0,05 мг/кг). В серии с повторным применением SCH23390 инъекции препарата животным подопытной группы проводили с 1-го по 6-ой дни после родов раз в сутки в дозе 0,025 мг/кг ( $n = 8$ ). Самкам контрольной группы вводили растворитель ( $n = 8$ ). В 4–6-й дни после родов, когда измерялись параметры материнского поведения, инъекции проводили сразу после тестирования; в 7–9-й дни вещества не вводили. Полученные данные усреднялись по 4–5, 6–7 и 8–9 дням после родов (см. рис. 2). При сравне-

<sup>1</sup> Кафедра физиологии человека и животных (зав. — проф. А. А. Каменский) Биологический факультет Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, 119234, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12.



**Рис. 1.** Изменение параметров поведения самок крыс под влиянием однократного введения SCH23390, выраженное в процентах от контроля (контрольным значениям соответствует нулевой уровень).

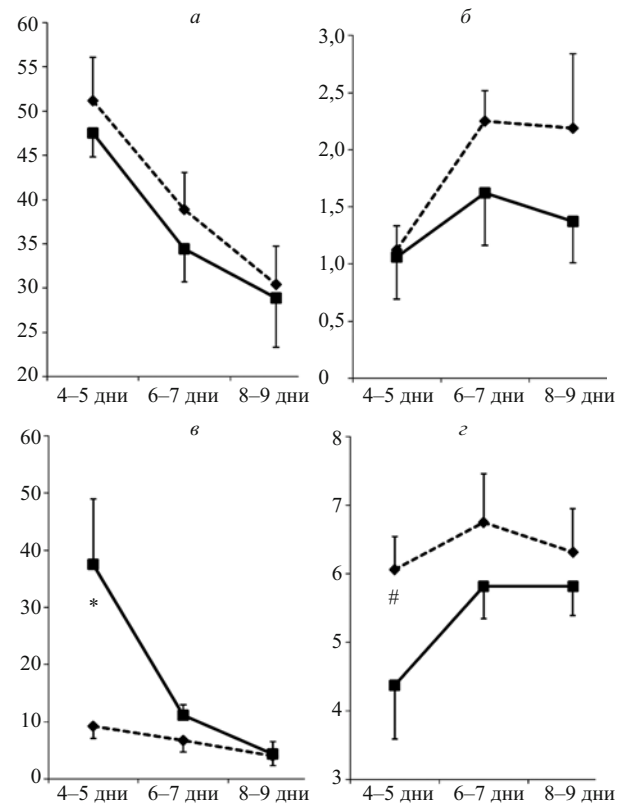
*a* — изменение количества стоек при тестировании без детенышей; *б* — изменение пробега при тестировании без детенышей; *в* — изменение количества подходов к детенышам при красном освещении; *г* — изменение количества переносов детенышей при красном освещении; *д* — изменение количества подходов к детенышам при ярком освещении; *е* — изменение количества переносов детенышей при ярком освещении. Данным, полученным в результате введения препарата в дозе 0,05 мг/кг, соответствует горизонтальная штриховка столбцов; в дозе 0,025 мг/кг — вертикальная штриховка, в дозе 0,01 мг/кг — диагональная штриховка.

\* —  $p < 0,05$ ; # —  $p < 0,10$  при сравнении с контрольными значениями (по парным критериям).

нии групп в этом случае применяли критерии для независимых массивов (Стьюдента и Манна-Уитни).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой серии экспериментов с острым введением D1-антагониста использована доза препарата 0,05 мг/кг. Показано, что в 5 и 7 дни после родов, когда самки получали SCH23390, их двигательная активность была достоверно снижена в первые две минуты тестирования (рис. 1, *a* и *б*). Значимо упали величины таких параметров, как количество стоек, пробег в “от-



**Рис. 2.** Параметры поведения самок крыс на 4–5, 6–7 и 8–9-й дни после родов в эксперименте с повторным введением SCH23390 в дозе 0,025 мг/кг.

*a* — пробег в “открытом поле” (без детенышей); *б* — число выходов в центр арены (без детенышей); *в* — ЛП первого подхода к детенышам при ярком освещении; *г* — количество подходов к детенышам при ярком освещении. Данные, полученные при тестировании животных контрольной группы, показаны пунктирной линией, при тестировании животных подопытной группы — сплошной линией. \* —  $p < 0,05$ , # —  $p < 0,10$  при сравнении контрольной и подопытной групп (критерии Стьюдента и Манна-Уитни).

крытом поле”, число выходов в центр арены. При тестировании материнского поведения наблюдалось уменьшение количества подходов к новорожденным и их переносов при красном и ярком освещении, достоверный рост ЛП первого подхода к детенышам (рис. 1, *в*–*е*). Вместе с тем торможение общего уровня активности самок не позволяет говорить о специфическом влиянии SCH23390 на выраженность родительской заботы. В связи с этим в следующих сериях опытов были использованы меньшие количества препарата.

При введении дозы 0,025 мг/кг величина пробега крыс практически не изменилась по сравнению с контрольным уровнем, хотя и выявлено уменьшение числа стоек на ( $p = 0,02$ , рис. 1, *a*). Выраженность эффекта SCH23390 в случае материнского поведения также снизилась, и при красном свете различий в родительских реакциях в разные дни тестирования не обнаружено. Однако при ярком освещении “открытого поля” после введения D1-антагониста самки меньше походили к детенышам ( $p = 0,01$ ) и реже переносили их (рис. 1, *д* и *е*). Наблюдалась, кроме того, явная тенден-

ция к увеличению ЛП первого переноса по сравнению с контрольным уровнем ( $p = 0,15$ ).

При использовании дозы SCH23390 0,01 мг/кг также происходило “ухудшение” некоторых параметров родительской заботы. В дни с введением препарата увеличился ЛП первого подхода к новорожденным при красном ( $p = 0,03$ ) и, слабее, ярком ( $p = 0,07$ ) свете; снизилось количество подходов при красном свете ( $p = 0,03$ ). Минимальная доза D1-антагониста вызвала, кроме того, значимое увеличение количества стоек и пробега при тестировании без детенышей (рис. 1, *a* и *b*). Следовательно, в случае двигательной и исследовательской активности наблюдалось обращение эффектов SCH23390.

Для изучения последствий повторного введения препарата (см. раздел “Методы исследования”) была выбрана доза 0,025 мг/кг, которая не снижала пробег самок, сохраняя при этом угнетающее влияние на материнскую мотивацию. При тестировании животных подопытной и контрольной групп в 4–9-й дни после родов значимых различий по уровню пробега (рис. 2, *a*) и количеству стоек не обнаружено. Выявлены лишь некоторые расхождения в динамике выходов в центр арены при тестировании без детенышей (рис. 2, *b*). В контрольной группе число выходов возросло на 8–9-й дни после родов по сравнению с 4–5 днями ( $p = 0,16$ ). На фоне постепенного снижения уровня пробега увеличение данного параметра свидетельствует о выработке у самок реакции предпочтения места (с детенышами в качестве подкрепляющего стимула). В отличие от контроля у крыс, получавших инъекции SCH23390, число выходов в центр практически не изменилось по ходу эксперимента ( $p = 0,51$  при сравнении 4–5 и 8–9 дней).

Негативное воздействие препарата на параметры материнского поведения проявилось в 4–5-й дни после родов при ярком свете (рис. 2, *в* и *г*). В подопытной группе по сравнению с контрольной был значимо повышен ЛП первого подхода к детенышам ( $p = 0,03$ ). Кроме того, прослеживалась тенденция к снижению количества подходов ( $p = 0,09$ ). В последующие дни тестирования значения параметров родительских реакций самок подопытной группы приблизились к контрольному уровню.

Вклад D1-рецепторов в дофаминергическую регуляцию материнской мотивации ранее был исследован Е. М. Вугнес, и соавт. [7]. В их экспериментах самкам крыс инъекцировали SCH23390 в дозах 0,1 и 1 мг/кг/день с 21-го дня беременности до 1-го дня после родов после чего зарегистрировано ослабление родительских реакций в условиях домашней клетки. Через 3 ч после родов у самок, получавших препарат в большей дозе, было обнаружено ослабление вылизывания детенышей, рост ЛП переносов и нависания в кормящей позе. В нашей работе при оценке материнского поведения с помощью оригинального экспресс-метода [3, 4] обнаружена аналогичная направ-

ленность действия SCH23390. Вместе с тем особенности использованной методики и уменьшение дозы препарата позволили выявить ряд дополнительных эффектов.

При яркой освещенности последствия острого введения D1-антагониста (0,025 мг/кг) были более выражены (например, в случае количества подходов к новорожденным) по сравнению с красным светом. Контрольные значения тех же параметров значимо не различались при двух уровнях освещенности. Более интенсивное снижение материнских реакций при ярком освещении наблюдалось также в серии с повторным введением препарата.

Свет является для крыс умеренным стрессором, и ранее нами уже была показана активация материнских реакций в такой ситуации [2]. Как известно, в стрессогенных условиях в ЦНС происходит усиление выброса норадреналина. По-видимому, этот медиатор способен вызвать торможение дофаминергических нейронов, дополняя эффект SCH23390 и потенцируя ослабление материнской мотивации. Данные [9] подтверждают наличие норадренергических входов, регулирующих экзоцитоз дофамина.

При использовании минимальной дозы SCH23390 нами обнаружено усиление двигательной активности самок. Рядом авторов показано, что, действуя через пресинаптические D2-рецепторы, малые дозы дофамина и его агонистов вызывают ослабление локомоции, а антагонистов — усиление [5, 10]. Аналогичный эффект зарегистрирован в экспериментах с вводимым кормящим самкам галоперидолом [1]. Вместе с тем информация о существовании подобного феномена в случае D1-рецепторов отсутствует, хотя данные о наличии на пресинаптической мембране D1-подобных мест связывания имеются. Однако подобные участки являются активирующими и, в отличие от D2-рецепторов, увеличивают, например, частоту спонтанной импульсации нейронов [8]. Следовательно, наблюдавшийся нами под влиянием SCH23390 (0,01 мг/кг) рост двигательной активности не может быть объяснен прямым пресинаптическим действием препарата на экзоцитоз дофамина. По-видимому, в данном случае D1-антагонист ослабляет активность мелких тормозных интернейронов в одном из двигательных центров мозга (скорее всего, в стриатуме).

В целом, полученные результаты доказывают важную роль рецепторов дофамина не только D2-, но и D1-типа в регуляции материнского поведения. По нашему мнению, ситуацию как острого, так и повторного применения SCH23390 целесообразно рассматривать в контексте разработки новых фармакологических моделей послеродовой депрессии [2]. На следующем этапе такие модели можно использовать для поиска препаратов, корректирующих данную группу нарушений деятельности мозга.

## ВЫВОДЫ

1. Однократное введение кормящим самкам крыс D1-антагониста SCH23390 (0,05 мг/кг) приводит к ослаблению двигательной активности и проявлений материнского поведения.

2. Однократное введение SCH23390 в дозе 0,025 мг/кг слабо влияет на локомоторную активность самок, но вызывает подавление родительских реакций, в первую очередь, при ярком освещении арены “открытого поля”.

3. SCH23390 в дозе 0,01 мг/кг при однократном введении приводит к двигательной активации самок при тестировании без детенышей и продолжает ослаблять материнское поведение.

4. При повторном введении D1-антагониста в дозе 0,025 мг/кг в 1 – 6-й дни после родов происходит ослабление проявлений родительской мотивации при ярком освещении “открытого поля” (5 – 6-й дни после родов).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. В. Добрякова, Ю. А. Беляева, И. С. Стоволосов и др., *Бюл. exper. биол.*, **142**(8), 124 – 127 (2006).
2. Ю. В. Добрякова, К. К. Танаева, В. А. Дубынин, А. А. Каменский, *Усп. физиол. наук*, **42**(1), 3 – 17 (2011).
3. В. А. Дубынин, А. А. Каменский, *Бета-казоморфины и их роль в регуляции поведения*, Изд-во КМК, Москва (2010).
4. Ю. А. Ивлева, В. А. Дубынин, Т. А. Дмитриева и др., *Вестн. Моск. Ун-та, Сер. 16. Биология*, № 4, 11 – 16 (2003).
5. E. Bowton, C. Saunders, K. Errege, et al., *J. Neurosci.*, **30**(17), 6048 – 6057 (2010).
6. P. J. Brunton, J. A. Russell, *Nat. Rev. Neurosci.*, **9**(1), 11 – 25 (2008).
7. E. M. Byrnes, B. A. Rigerio, R. S. Bridges, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **73**(4), 869 – 875 (2002).
8. H. Y. Chu, Z. Yang, B. Zhao, et al., *Brain Res.*, **1343**, 20 – 27 (2010).
9. B. P. Guiard, M. El Mansari, P. Blier, *Mol. Pharmacol.*, **74**(5), 1463 – 1475 (2008).
10. L. R. Skirboll, A. A. Grace, B. S. Bunney, *Science*, **206**(4414), 80 – 82 (1979).
11. D. S. Stolzenberg, J. B. McKenna, S. Keough, et al., *Behav. Neurosci.*, **121**(5), 907 – 919 (2007).

Поступила 31.01.12

## SELECTIVE D1-RECEPTOR ANTAGONIST SCH23390 DECREASES MATERNAL REACTIONS IN RATS UPON ACUTE AND CHRONIC INJECTIONS IN POSTPARTUM PERIOD

K. K. Tanaeva, Yu. V. Dobryakova, V. A. Dubynin, and A. A. Kamenskii

Department of Biology, Moscow State University, Vorob'evy Gory 1/12, Moscow, 119234, Russia

The influence of the D1-receptor antagonist SCH23390 on the maternal behavior of female rats has been studied. It is established that a comparatively high dose of the drug (acute injections) significantly decreases both the locomotor activity and manifestations of the parental care. Lower dosages do not affect the locomotor activity, but still suppress the maternal behavior (after both acute and chronic injections of SCH23390). The obtained results are discussed in terms of the analysis of the maternal motivation mechanisms and the development of the D1-induced postpartum depression.

**Key words:** Maternal behavior; dopamine; D1 receptor antagonist; postpartum depression; locomotor activity