

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-5-3-9

## РЕЦЕПТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СЛЕДОВЫМИ АМИНАМИ, 1-ГО ПОДТИПА КАК НОВАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ В НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

И. М. Суханов<sup>1\*</sup>, Э. Э. Звартау<sup>1</sup>, Р. Р. Гайнетдинов<sup>2, 3</sup>

Психоневрологические расстройства — одна из главных проблем современного здравоохранения. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что в группе риска возникновения психических расстройств находится каждый третий человек в мире. Поэтому поиск новых потенциальных мишеней для лекарственных средств — актуальная и важная задача современной экспериментальной психофармакологии. Одной из таких мишеней могут быть описанные в начале XXI века рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами, 1-го подтипа (Trace Amine Associated Receptors 1, TAAR1). TAAR1 принадлежат к большому семейству рецепторов, сопряжённых с G-белком. Результаты недавних исследований доказали, что этот подтип рецепторов способен регулировать активность дофаминергической системы. В настоящем обзоре подробно рассмотрены эффекты TAAR1 лигандов в различных доклинических моделях психоневрологических расстройств.

**Ключевые слова:** TAAR1; дофамин; нейропсихические расстройства; шизофрения; обсессивно-компульсивное расстройство.

Психоневрологические расстройства остаются одной из главных проблем современного здравоохранения. По статистическим данным распространенность этой группы заболеваний в течение жизни у людей составляет около 30 % (а в развитых странах даже до 50 %), то есть каждый третий человек в мире находится в группе риска [50]. Среди детей и подростков частота встречаемости психических расстройств составляет 12 – 14,2 %. По оценкам ВОЗ психоневрологические расстройства — одна из ведущих причин инвалидности в мире, уступающая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. За 2009 г. затраты, связанные с лечением и уходом за больными с этими заболеваниями, оценивают в 2,5 триллиона долларов США, и, ожидают, что к 2030 г. затраты составят уже 6 миллиардов долларов. Таким образом, психоневрологические заболевания — важная социальная проблема, требующая адекватного решения. До настоящего времени использование лекарственных средств остаётся ведущим подходом к лечению подобных заболеваний. Однако современные фармакологические подходы к терапии психоневрологических рас-

стройств недостаточно клинически эффективны и вызывают у пациентов тяжёлые побочные эффекты. Поэтому поиск новых мишеней для лекарственных средств — актуальная и важная проблема современной психофармакологии. Одной из таких мишеней могут быть описанные в самом начале XXI века рецепторы к следовым аминам (Trace Amine Associated Receptors, TAAR).

Следовые амины — группа биогенных аминов, которые в организме млекопитающих обнаруживают в чрезвычайно низких (следовых) количествах (~ 100 нг/г ткани) [21]. Следовые амины представлены несколькими группами химических веществ. Так, к следовым аминам относят производные фенилэтиламина (фенилэтиламин, *p*-октопамин, *m*-тирамин, 3-метокситирамин), производные тиронамина (тиронамин, 3-йодтиронамин) и триптамины [25]. Структурно, метаболически и по внутриклеточному расположению следовые амины очень близки к катехоламинам. Более того, у беспозвоночных такие следовые амины, как октопамин и тирамин, играют роль основных нейромедиаторов, функционально “замещая” адреналин и норадреналин. При этом вопрос о физиологической функции следовых аминов у млекопитающих оставался нерешённым до открытия TAAR.

### Рецепторы к следовым аминам

Рецепторы к следовым аминам у млекопитающих были впервые описаны в 2001 г. двумя независимыми группами исследователей [7, 9]. Эти рецепторы при-

<sup>1</sup> Институт фармакологии имени А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 – 8; тел.: +78123463925.

<sup>2</sup> Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, Санкт-Петербург.

<sup>3</sup> Сколковский институт науки и технологий, Россия, Москва.

\* e-mail: ilia.sukhanov@gmail.com

надлежат к 1 классу родопсиноподобных рецепторов, сопряжённых с G-белком [21]. Количество подтипов рецепторов к следовым аминам у различных видов млекопитающих варьирует; так у крыс выявлено 16 подтипов этих рецепторов, у мышей — 15, у людей — 6, а у шимпанзе — всего 3 [60]. При этом у людей также идентифицировано ещё 3 псевдогена, кодирующих TAAR3, TAAR4 и TAAR7. Интересно отметить, что у людей все TAAR гены находятся в шестой хромосоме в том же локусе (q23), который в предшествующих исследованиях неоднократно связывали с врождённой предрасположенностью к шизофрении [28]. TAAR делят на 3 типа: 1 тип включает TAAR1, TAAR2, TAAR3, TAAR4; во 2 тип входит только TAAR5, а к 3 типу относят TAAR6, TAAR7, TAAR8 и TAAR9 [60]. Любопытно, что TAAR позвоночных отличаются по строению от TAAR беспозвоночных, которые очень близки к серотониновым рецепторам [60].

TAAR широко экспрессируются в организме, однако при этом уровень их экспрессии невелик. Показано, что наиболее характерным местом экспрессии этих рецепторов (за исключением TAAR1) является обонятельный эпителий [60]. Отсутствие TAAR2–9 у мышей приводило к тому, что животные теряли способность распознавать кадаверин (продукт гниения мяса) и запахи мочи хищных животных, в которой содержатся следовые амины [13]. Также экспрессия TAAR6 и TAAR8 была обнаружена в почках и миндалевидном теле [7], TAAR9 – в почках, надпочечниках и скелетных мышцах, а TAAR6, TAAR8 и TAAR9 – в лейкоцитах человека [60].

### Рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами, 1-го подтипа

Наиболее хорошо изученным представителем группы TAAR является TAAR1. Этот подтип рецепторов экспрессируется во многих структурах ЦНС, так его экспрессия была показана в ряде структур, участвующих в моноаминергических процессах: чёрном веществе, полосатом теле, префронтальной коре, вентральной области покрышки, прилежащем ядре перегородки, голубом пятне, дорсальных ядрах шва [10, 16, 17, 39, 58]. Однако эти результаты были получены с использованием структур ЦНС шимпанзе, крыс и мышей, но не людей. До настоящего времени всего в одной работе было продемонстрировано, что TAAR1 мо-

гут экспрессироваться в ЦНС у людей: в 2001 г. В. Borowsky, et al. обнаружили транскрипты TAAR1 в миндалевидном теле, гипоталамусе, мозжечке, спинном ганглии и гиппокампе [7]. Кроме того, TAAR1 экспрессия была показана в человеческих лейкоцитах, бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишке, пилорическом отделе желудка у людей и тканях сердца у крыс [45].

Как было указано выше, TAAR1, как и другие рецепторы этой группы, входит в семейство рецепторов, ассоциированных с G-белком. TAAR1 связан с Gs белком, который в случае активации рецептора запускает аденилатциклазный сигнальный каскад, что приводит к повышению содержания внутриклеточного цАМФ [7, 9]. Хотя в экспериментах *in vitro* TAAR1 обнаруживают, главным образом, внутри клеток [58], в 2011 г. было показано, что TAAR1 способны образовывать функциональные гетеродимеры с D<sub>2</sub>-дофаминовыми рецепторами [15]. Более того, предполагают, что выход TAAR1 на плазмолемму происходит, главным образом, именно в составе таких гетеродимеров [45]. Любопытно отметить, что активация D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов приводит к угнетению аденилатциклазного каскада, то есть этот подтип рецепторов, в отличие от TAAR1, снижает уровень цАМФ внутри клеток. Однако в недавно опубликованной работе А. Harmer et al. (2015) было доказано, что функциональные гетеродимеры D<sub>2</sub> и TAAR1 могут работать не за счёт взаимодействия с G-белками, а благодаря угнетению бета-аррестин зависимого пути передачи сигнала [23], что, как предполагают, может приводить к снижению выброса дофамина [3]. Также к потенциальным механизмам действия TAAR1 относят активацию G-белок связанных калиевых каналов внутреннего выпрямления, которая приводит к угнетению дофаминергических нейронов [8].

### Подходы к изучению TAAR1 как потенциальной мишени для лекарственных средств

Несмотря на открытие TAAR1 в 2001 г., исследователи долго не могли оценить значение этих рецепторов как мишени для лекарственных средств из-за отсутствия селективных лигандов. Первый большой шаг в эту сторону был сделан только в 2007–10 гг., когда 3 лаборатории независимо друг от друга опубликовали результаты исследований, выполненных на генетически-модифицированных животных — мышах, у которых был селективно выключен ген, кодирующий TAAR1 (TAAR1-KO) [29, 34, 57]. На сегодня существуют ещё 2 линии генетически-модифицированных мышей, которые используют для изучения физиологического значения TAAR1: 1) трансгенные животные, у которых есть дополнительные копии гена, кодирующего TAAR1 (TAAR1-OE) [40], и 2) линия мышей, у которых отсутствует не только ген TAAR1, но и ген,

Показатели внутренней активности TAAR1 лигандов (в %)

Препарат	TAAR1			
	мышинный	крысинный	человеческий	обезьяний
RO5166017	65 ± 15	90 ± 17	95 ± 8	81 ± 1
RO5256390	79 ± 9	107 ± 13	98 ± 13	100 ± 3
RO5203648	48 ± 11	59 ± 9	73 ± 10	69 ± 9
RO5256397	59 ± 4	76 ± 7	81 ± 9	85 ± 8
RO5073012	26 ± 5	24 ± 8	34 ± 4	43 ± 1

кодирующий переносчик дофамина (TAAR1/DAT-KO) [39].

Следующим важным шагом в изучении физиологического значения TAAR1 стало создание селективных лигандов. Первый препарат, N-(3-этоксифенил)-4-пирролидин-1-ил-3-трифторметилбензамид (EPPTB), был идентифицирован как TAAR1 антагонист в 2009 г. [8]. Однако EPPTB не подходит для исследования на экспериментальных животных из-за слабого проникновения через гематоэнцефалический барьер и плохой растворимости. Далее в швейцарской фармацевтической компании Hoffmann-La Roche были синтезированы и идентифицированы несколько высокоселективных полных (Ro5256390, Ro5166017) и частичных (Ro5203648, Ro5256397, Ro5073012) агонистов TAAR1 [39 – 42]. Информация по внутренней активности этих препаратов суммирована в таблице. Стоит отметить, что показатели фармакодинамики получены *in vitro*.

### TAAR1 и болезнь Паркинсона

Патогенез болезни Паркинсона связан с прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов чёрного вещества. Ряд работ указывает на возможную связь TAAR1 и болезни Паркинсона. Показано, что активация TAAR1 Ro5166017 приводит к повышенной гибели дофаминергических нейронов [2]. Первым эффективным препаратом, который до сих пор активно применяется в терапии этого расстройства, является леводопа, метаболический прекурсор дофамина [14]. В острой модели болезни Паркинсона (DDD мыши) при отсутствии TAAR1 “антипаркинсоническое” действие леводопы существенно усилено, что позволяет предположить потенциальную антипаркинсоническую активность у антагонистов TAAR1 [49].

Применение леводопы часто приводит к развитию у пациентов такого побочного эффекта, как двигательные дискинезии. В исследовании A. Alvarsson et al. [2] выявлено, что TAAR1-KO мыши с односторонним повреждением чёрного вещества 6-гидроксидофамином (популярная доклиническая модель двигательных дискинезий, вызванных леводопой) демонстрируют повышенную чувствительность к леводопе по сравнению с животными “дикого типа”. Можно предположить, что TAAR1 агонисты могут замедлять развитие этого побочного эффекта у пациентов, получающих леводопу. Интересно, что в исследовании на DAT-KO/TAAR1-KO мышях было отмечено, что TAAR1 не вовлечены в “антипаркинсоническое” действие амфетамина и MDMA [49].

### TAAR1 и шизофрения

*Моделирование симптомов шизофрении в доклинических исследованиях*

Шизофрения характеризуется 2 основными группами симптомов: позитивными (бред, галлюцинации, эпилептиформные пароксизмы, психомоторное возбуж-

дение и навязчивые идеи) и негативными (нарушения мышления, восприятия, сна, эмоциональное снижение, соматические и вегетативные расстройства), среди которых в последнее время часто дополнительно выделяют группу когнитивных нарушений, включающую снижение памяти, внимания, обучения и когнитивной гибкости.

С точки зрения дофаминергической теории шизофрении, которая по-прежнему остаётся основной доктриной, объясняющей природу этого заболевания, повышение дофаминергической нейротрансмиссии или повышенная чувствительность D<sub>2</sub>-рецепторов — краеугольный камень появления продуктивной симптоматики. Дофаминергическая теория имеет выраженную предиктивную валидность — все клинически эффективные антипсихотические средства блокируют D<sub>2</sub>-дофаминовые рецепторы [48]. Поэтому в доклинических исследованиях для оценки потенциальных нейролептиков или валидации перспективных моделей психозов на животных используют введение дофаминергических психостимуляторов, например, апоморфина или амфетамина [30]. С аналогичными целями в последние десятилетия в доклинических исследованиях используют антагонисты глутаматных рецепторов NMDA-подтипа (фенциклидин, МК-801), которые также обладают психостимулирующими свойствами, в высоких дозах повышая двигательную активность крыс и мышей [51].

*TAAR1 и доклинические модели позитивных симптомов*

В экспериментах на TAAR1-KO мышях было показано, что мутантные животные не отличались от мышей “дикого типа” по размеру, массе, температуре, болевой чувствительности, работе сенсорных систем и двигательных рефлексов [29, 34, 57]; однако мутантные животные демонстрировали повышенную чувствительность к стимулирующему действию амфетамина [1, 49, 57], метамфетамина [1] или MDMA [10, 49] на моторную активность. Двигательная гипоактивность, которая была зафиксирована у с TAAR1-KO мышами после введения амфетамина в дозе 5 мг/кг (самая высокая доза из протестированных) [57], а также отсутствие разницы в локомоторной гиперактивности после введения кокаина в дозе 20 мг/кг [39], вероятно, связаны с более ранним началом стадии стереотипических реакций у генетически-модифицированных животных. Как и в случае дофаминергических психостимуляторов, было показано, что стимулирующее действие квинпиrolа, селективного агониста D<sub>2/3</sub>-дофаминовых рецепторов, на моторную активность более выражено у TAAR1-KO мышей [15]. Стоит отметить, что в 2014 г. была опубликована единственная статья, которая противоречит данным литературы о повышенной чувствительности TAAR1-KO мышей к дофаминергическим агонистам [52]. В этом исследовании коллектив авторов оценивал действие апоморфина на поведение TAAR1-KO мышей. В низких дозах

(0,1 – 1 мг/кг) апоморфин вызывает гипоактивность у мышей за счёт активации D<sub>2</sub>-пресинаптических рецепторов. Было показано, что выключение TAAR1 не влияло на этот эффект апоморфина. В более высоких дозах (2 – 5 мг/кг) апоморфин вызывает реакцию карбканья и другие стереотипические реакции у мышей. Известно, что препараты, которые блокируют D<sub>2</sub>-дофаминовые рецепторы, снижают эти эффекты апоморфина [11]. Было показано, что вызванная апоморфином реакция карбканья и другие стереотипические реакции были достоверно снижены у TAAR1-КО мышей, а не повышены, как можно было бы ожидать.

TAAR1 агонисты в свою очередь способны обращать гиперактивность, вызванную кокаином и амфетамином как у мышей [39, 40, 42], так и у крыс [20, 41], равно как и усиливать ингибирующее действие оланзапина (классического антипсихотического препарата) на повышение моторной активности после введения кокаина [42]. Кроме того, TAAR1 агонисты обращали у мышей гиперактивность, вызванную введением NMDA-антагонистами (L-687,414 и фенциклидин), а также у мышей с частичным выключением гена, кодирующего NR1 субъединицу NMDA-рецепторов [41], известной генетической модели психозов [38]. Отметим, что в литературе содержатся противоречивые данные о влиянии TAAR1 агонистов *per se* на двигательную активность животных, порой даже в работах, которые были выполнены в одних и тех же лабораториях. Есть свидетельства как того, что препараты этой группы могут снижать моторную активность [41, 42], так и того, что они не влияют на двигательную активность животных [22, 24, 41, 56].

#### *TAAR1 и модели негативных симптомов*

Влияние TAAR1 на сон и его нарушения интенсивно исследуют в настоящее время. Так в серии работ, выполненных в калифорнийском научном центре SRI International, было продемонстрировано, что TAAR1-ОЕ мыши бодрствовали дольше, чем мыши “дикого типа” и TAAR1-КО мыши, в свою очередь у мышей с выключенным геном TAAR1 общая продолжительность сна и продолжительность “медленного” сна были больше, чем у мышей “дикого типа” [46]. Под влиянием Ro5203648 и Ro5263397 за счёт подавления как “быстрого”, так и “медленного” сна общая продолжительность бодрствования как у крыс, так и у мышей увеличивалась [40, 42, 46]. При этом действие фармакологических веществ зависело от экспрессии TAAR1: эффекты не наблюдали у TAAR1-КО мышей, а у TAAR1-ОЕ они были выражены сильнее, чем у мышей “дикого типа”. С другой стороны, введение ещё одного соединения из этой группы, Ro5256390, уменьшало продолжительность сна только у мышей, но не у крыс [6]. В тестах на доклинических моделях нарколепсии, линии орексин/атаксин-3 и линии орексин/tTA-дифтерия токсин А фрагмент трансгенных мышей введение Ro5263397 и Ro5256390 снижало как частоту, так и общую продолжительность эпизо-

дов катаlepsии [6], при этом действие этих препаратов было более выражено, чем у препарата сравнения, имипрамина, который используют для лечения нарколепсии в клинике.

Для моделирования такого симптома шизофрении как эмоциональное снижение в доклинических исследованиях можно использовать тест “вынужденного плавания” [33]. Влияние TAAR1 агонистов в этом тесте оценивали в 3 исследованиях. Было показано, что введение Ro5263397 и Ro5203648 снижало иммобильность крыс линии Вистар [41, 42], но продолжительность активного плавания животных не изменялась под действием Ro5256390 [19, 41].

Влияние агонистов TAAR1 на когнитивные функции на сегодняшний день оценено недостаточно. Известно, что активация TAAR1 Ro5203648, Ro5256390 и Ro5263397 улучшало выполнение обезьянами теста “поиск объектов”, который, как считают, может быть направлен на оценку памяти [41, 42]. Также показано, что введение Ro526390 блокировало нарушения, вызванные фенциклидином, в тесте “оценка поведенческой гибкости к изменению правила получения подкрепления” [42]. Кроме того, в недавно опубликованном исследовании действия Ro5263397 в тесте “пять отверстий” авторы не обнаружили какого-либо влияния препарата на внимание у крыс [59].

#### **TAAR1 и синдром дефицита внимания с гиперактивностью**

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) — неврологическо-поведенческое расстройство развития, клиническая картина которого включает трудности концентрации внимания, гиперактивность и повышенную импульсивность [26]. Хорошо известно, что в патогенез СДВГ вовлечены нарушения функции переносчика дофамина [26]. Одной из самых известных моделей СДВГ на животных являются DAT-КО мыши, которые демонстрируют выраженную гиперактивность при попадании в новую обстановку [26]. Эта модель обладает определённой предиктивной валидностью, так как под действием таких препаратов, как амфетамин и метилфенидат, которые используют для лечения пациентов, страдающих СДВГ, снижается повышенная моторная активность DAT-КО мышей [26]. Как и амфетамин, Ro5166017 уменьшало двигательную гиперактивность у мышей этой линии генетически-модифицированных животных [39]. В недавней работе аналогичные результаты были повторены на новой линии генетически-модифицированных животных, DAT-КО крысах, с другим TAAR1 агонистом, Ro5203648 [27]. Интересно, что при анализе локомоторной активности трансгенных мышей линии TAAR1/DAT-КО показано, что эти животные демонстрируют более высокий уровень базальной двигательной активности, чем DAT-КО мыши [41].

Импульсивность — гетерогенный феномен, который включает в себя импульсивные действия, импуль-

сивный выбор и преждевременные ответы [18]. TAAR1 агонисты обладают ярко выраженным влиянием на импульсивное действие, так введение как Ro5256390, так и Ro5263397 повышало число подкреплений, которые получали обезьяны в тесте “избирательное подкрепление низкой частоты реакции”, а под влиянием Ro5166017 и Ro5203648 снижалось число нажатий и удлинялась средняя пауза после предъявления подкрепления у мышей, при этом этот эффект не был обнаружен при тестировании Ro5203648 у TAAR1-КО мышей [17]. Для оценки влияния фармакологических веществ на импульсивный выбор в доклинических исследованиях используют оперантную методику “толерантность к задержке подкрепления”. Опубликованные результаты свидетельствуют о том, что активация TAAR1 не влияла на импульсивный выбор [59]. Аналогичным образом введение Ro5263397 не влияло на число преждевременных реакций, которые оценивали в тесте “пять отверстий” у крыс [59].

### TAAR1 и ОКР

В клинике антагонисты D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов применяют как вторую линию терапии ОКР, так как около 50 % пациентов устойчивы к лечению ингибиторами обратного захвата серотонина [44]. Следовательно, можно предположить, что TAAR1 агонисты также обладают противокompulsивным действием. Для его оценки в доклинических исследованиях используют методику “полидипсия, обусловленная режимом пищевого подкрепления”, которая обладает внешней, конструктивной и предиктивной валидностью [32]. В экспериментах на крысах показано, что введение Ro5263397 дозозависимо снижало компульсивное питьё, вызванное режимами пищевого подкрепления “фиксированное время 1 минута” и “фиксированный интервал 1 минута” в дозах, которые не оказывали влияние на двигательную активность животных и питьевое поведение [55]. Кроме того, доказано, что повторное введение Ro5263397 не снижало обнаруженное противокompulsивное действие препарата [55], то есть к препарату не развивалась толерантность, фактор который снижает терапевтическую ценность многих психотропных препаратов [5].

### TAAR1 и болезни зависимости

Уже первые результаты экспериментов с TAAR1-КО мышами показали, что отсутствие этих рецепторов приводит к повышению чувствительности к стимулирующему действию на локомоторную активность амфетамина [57], а в последующих работах на этой линии генетически-модифицированных животных аналогичная повышенная чувствительность была выявлена и к другим веществам с психостимулирующим действием [1, 10, 47, 49]. Сенситизация к стимулирующему действию амфетамина и метамфетамина на двигательную активность также была выражена больше у мышей с выключенными TAAR1 [1, 53]. В последнем исследовании, кроме того, показано, что

TAAR1-КО мыши обладают повышенной чувствительностью к условно-рефлекторным стимулам, связанным с действием амфетамина [53]. При оценке питья растворов этанола и метамфетамина было обнаружено, что отсутствие рецепторов приводит к повышению потребления этих растворов [22, 31]. Данные экспериментов на генетически-модифицированных животных подтолкнули к исследованию потенциальных антиаддиктивных свойств TAAR1 агонистов. Как упоминалось выше, TAAR1 снижают гиперактивность, вызванную амфетамином и кокаином у животных [20, 39 – 42]. Аналогичное действие Ro5263397 было показано и в случае гиперактивности, вызванной введением никотина крысам [54]. Интересно, что эта группа фармакологически активных веществ была способна угнетать не только острые эффекты препаратов с психостимулирующим действием, но и блокировать развитие сенситизации к этому действию [12, 24, 54, 56]. Стоит отметить, что развитие сенситизации, как полагают, является ключевым процессом в патогенезе болезней зависимости [43].

В серии работ по оценке действия агонистов TAAR1 на реакцию внутривенного самовведения и восстановления реакции внутривенного самовведения, доклинических моделей болезней лекарственной зависимости и рецидивов этих заболеваний с наибольшей внешней валидностью исследователи продемонстрировали, что эта группа препаратов способна как уменьшать подкрепляющее действие кокаина и метамфетамина у животных, так и предотвращать восстановление реакции самовведения этих препаратов, вызванное острым абстинентным синдромом, условно-рефлекторными стимулами и праймерными дозами аддиктивных препаратов [12, 24, 35 – 37, 41]. Аналогично, введение Ro5263397 и Ro5256390 дозозависимо предотвращало снижение порога интракраниальной самостимуляции, вызванного кокаином, у крыс [36], что также указывает на то, что TAAR1 агонисты могут снижать подкрепляющие свойства аддиктивных препаратов. Стоит отметить, что в контрольных экспериментах, в которых оценивали действие агонистов TAAR1 на поведение, подкрепляемое не аддиктивными препаратами, а пищей или сахаринном, влияние этой группы фармакологически активных соединений не было выявлено [12, 19, 35], за исключением самой высокой дозы Ro5256397 [37].

К болезням зависимости относят не только болезни лекарственной зависимости, но и поведенческие зависимости, включающие гэмблинг, психогенное переживание, сексоголизм и другие нарушения. С точки зрения доклинических исследований наибольший интерес из них представляет психогенное переживание (F50.9). Опубликованная в 2017 г. работа A. Ferragud et al. доказывает, что TAAR1 агонисты могут быть эффективны в терапии этого расстройства [19]. В этом исследовании показано, что введение Ro5256390 способно снижать потребление высококалорийного корма

недепривированными от пищи крысами, а также блокировать выработку реакции условнорефлекторного предпочтения места, ассоциированного высококалорийной пищей [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ доклинических работ указывает на то, что TAAR1 — перспективная мишень для разработки новых фармакологических подходов к терапии психических расстройств, в первую очередь связанных с нарушением дофаминергической нейротрансмиссии, таких как болезнь Паркинсона (G20), шизофрения (F20), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР, F42), СДВГ (F90) и болезни зависимости (F10 – F19, F63). Благодаря более “мягкому” влиянию на дофаминергическую нейротрансмиссию по сравнению с препаратами, которые влияют непосредственно на дофаминергическую систему, лиганды TAAR1 способны оказывать терапевтическое действие, вызывая меньше побочных эффектов.

В настоящее время уже проходят клинические испытания первых препаратов с TAAR1 активностью. Так, известно, что разработанный компанией Sunovion Pharmaceuticals 5HT1A/TAAAR1 агонист, SEP-363856, снижал позитивные и негативные симптомы у пациентов, страдающих шизофренией [4].

Работа поддержана грантом РФФ № 17-75-20177.

## ЛИТЕРАТУРА

1. C. Achat-Mendes, L. J. Lynch, K. A. Sullivan, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **101**(2), 201 – 207 (2012).
2. A. Alvarsson, X. Zhang, T. L. Stan, et al., *J. Neurosci.*, **35**(41), 14057 – 14069 (2015).
3. A. Asif-Malik, M. C. Hoener and J. J. Canales, *Sci. Rep.*, **7**(1), 13901 (2017).
4. M. D. Berry, R. R. Gainetdinov, M. C. Hoener, M. Shahid, *Pharmacol. Ther.*, **180**, 161 – 180 (2017).
5. A. Bespalov, R. Muller, A. L. Relo, T. Hudzik, *Trends Pharmacol. Sci.*, **37**(5), 364 – 378 (2016).
6. S. W. Black, M. D. Schwartz, T. M. Chen, et al., *Biol. Psychiatry*, **82**(9), 623 – 633 (2017).
7. B. Borowsky, N. Adham, K. A. Jones, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**(16), 8966 – 8971 (2001).
8. A. Bradaia, G. Trube, H. Stalder, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**(47), 20081 – 20086 (2009).
9. J. R. Bunzow, M. S. Sonders, S. Arttamangkul, et al., *Mol. Pharmacol.*, **60**(6), 1181 – 1188 (2001).
10. B. Costall, R. J. Naylor and V. Nohria, *Eur. J. Pharmacol.*, **50**(1), 39 – 50 (1978).
11. R. Cotter, Y. Pei, L. Mus, et al., *Front. Neurosci.*, **9**, 39 (2015).
12. A. Dewan, R. Pacifico, R. Zhan, et al., *Nature*, **497**(7450), 486 – 489 (2013).
13. B. Di Cara, R. Maggio, G. Aloisi, et al., *J. Neurosci.*, **31**(47), 16928 – 16940 (2011).
14. J. Dorszewska, M. Prendecki, M. Lianeri, W. Kozubski, *Cur. Genomics*, **15**(1), 11 – 17 (2014).
15. S. Espinoza, A. Salahpour, B. Masri, et al., *Mol. Pharmacol.*, **80**(3), 416 – 425 (2011).
16. S. Espinoza, V. Ghisi, M. Emanuele, et al., *Neuropharmacology*, **93**, 308 – 313 (2015).
17. S. Espinoza, G. Lignani, L. Caffino, et al., *Neuropsychopharmacology*, **40**(9), 2217 – 2227 (2015).
18. J. L. Evenden, *Psychopharmacology (Berl.)*, **146**(4), 348 – 361 (1999).
19. A. Ferragud, A. D. Howell, C. F. Moore, et al., *Neuropsychopharmacology*, **42**(7), 1458 – 1470 (2017).
20. G. Galley, H. Stalder, A. Goergler, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**(16), 5244 – 5248 (2012).
21. D. K. Grandy, *Pharmacol. Ther.*, **116**(3), 355 – 390 (2007).
22. J. H. Harkness, X. Shi, A. Janowsky, T. J. Phillips, *Neuropsychopharmacology*, **40**(9), 2175 – 2184 (2015).
23. A. Harmeier, S. Obermueller, C. A. Meyer, et al., *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **25**(11), 2049 – 2061 (2015).
24. J. John, P. Kukshal, T. Bhatia, et al., *Schizophr. Res.*, **189**(1 – 3), 190 – 195 (2017).
25. M. Z. Khan and W. Nawaz, *Biomed. Pharmacother.*, **83**, 439 – 449 (2016).
26. D. Leo and R. R. Gainetdinov, *Cell Tissue Res.*, **354**(1), 259 – 271 (2013).
27. D. Leo, I. Sukhanov, F. Zoratto, et al., *J. Neurosci.*, **38**(8), 1959 – 1972 (2018).
28. M. Li, *J. Psychopharmacol.*, **30**(8), 749 – 770 (2016).
29. L. Lindemann, C. A. Meyer, K. Jeanneau, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **324**(3), 948 – 956 (2008).
30. B. K. Lipska and D. R. Weinberger, *Neuropsychopharmacology*, **23**(3), 223 – 239 (2000).
31. L. J. Lynch, K. A. Sullivan, E. J. Vallender, et al., *Subst Abuse*, **7**, 117 – 126 (2013).
32. M. Moreno and P. Flores, *Psychopharmacology (Berl.)*, **219**(2), 647 – 659 (2012).
33. Y. Noda, K. Yamada, H. Furukawa, T. Nabeshima, *Br. J. Pharmacol.*, **116**(5), 2531 – 2537 (1995).
34. H. N. Panas, L. J. Lynch, E. J. Vallender, et al., *J. Neurosci. Res.*, **88**(9), 1962 – 1969 (2010).
35. Y. Pei, J. Lee, D. Leo, et al., *Neuropsychopharmacology*, **39**(10), 2299 – 2308 (2014).
36. Y. Pei, P. Mortas, M. C. Hoener, J. J. Canales, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **63**, 70 – 75 (2015).
37. Y. Pei, A. Asif-Malik, M. Hoener, et al., *Addict Biol.*, **22**(5), 1246 – 1256 (2017).
38. A. J. Ramsey, *Prog. Brain Res.*, **179**, 51 – 58 (2009).
39. F. G. Revel, J. L. Moreau, R. R. Gainetdinov, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**(20), 8485 – 8490 (2011).
40. F. G. Revel, C. A. Meyer, A. Bradaia, et al., *Neuropsychopharmacology*, **37**(12), 2580 – 2592 (2012).
41. F. G. Revel, J. L. Moreau, R. R. Gainetdinov, et al., *Biol. Psychiatry*, **72**(11), 934 – 942 (2012).
42. F. G. Revel, J. L. Moreau, B. Pouzet, et al., *Mol. Psychiatry*, **18**(5), 543 – 556 (2013).
43. T. E. Robinson and K. C. Berridge, *Addiction*, **95** (Suppl 2), S91 – S117 (2000).
44. M. M. Rodriguez, C. Overshiner, J. D. Leander, et al., *Front. Psychiatry*, **8**, 89 (2017).
45. G. Rutigliano, A. Accorroni and R. Zucchi, *Front. Pharmacol.*, **8**, 987 (2017).
46. M. D. Schwartz, S. W. Black, S. P. Fisher, et al., *Neuropsychopharmacology*, **42**(6), 1305 – 1314 (2017).
47. M. D. Schwartz, J. B. Palmerston, D. L. Lee, et al., *Front. Pharmacol.*, **9**, 35, (2018).
48. P. Seeman, *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*, **4**(1), 56 – 73 (2010).
49. T. D. Sotnikova, O. I. Zorina, V. Ghisi, et al., *Parkinsonism Relat. Disord.*, **14** (Suppl 2), S99 – S102 (2008).
50. Z. Steel, C. Marnane, C. Iranpour, et al., *Int. J. Epidemiol.*, **43**(2), 476 – 493 (2014).
51. I. M. Sukhanov, E. S. Zakharova, W. Danysz, A. Y. Bespalov, *Behav. Pharmacol.*, **15**(4), 263 – 271 (2004).

52. I. Sukhanov, S. Espinoza, D. S. Yakovlev, et al., *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **17**(10), 1683 – 1693 (2014).
53. I. Sukhanov, L. Caffino, E. V. Efimova, et al., *Pharmacol. Res.*, **103**, 206 – 214 (2016).
54. I. Sukhanov, M. Dorofeikova, A. Dolgorukova, et al., *Front. Pharmacol.*, **9**, 329 (2018).
55. I. Sukhanov, A. Dorotenko, A. Dolgorukova, et al., *Neuropharmacology*, **144**, 184 – 192 (2017).
56. D. A. Thorn, C. Zhang, Y. Zhang, J. X. Li, *Neurosci. Lett.*, **566**, 67 – 71 (2014).
57. T. D. Wolinsky, C. J. Swanson, K. E. Smith, et al., *Genes Brain Behav.*, **6**(7), 628 – 639 (2007).
58. Z. Xie, S. V. Westmoreland, M. E. Bahn, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **321**(1), 116 – 127 (2007).
59. Z. Xue, J. N. Siemian, B. N. Johnson, et al., *Neuropharmacology*, **129**, 36 – 46 (2018).
60. R. Zucchi, G. Chiellini, T. S. Scanlan, D. K. Grandy, *Br. J. Pharmacol.*, **149**(8), 967 – 978 (2006).

Поступила 30.04.19

## TRACE AMINE ASSOCIATED RECEPTORS 1: A NEW THERAPEUTIC TARGET IN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY

I. M. Sukhanov<sup>1\*</sup>, E. E. Zvartau<sup>1</sup>, and R. R. Gainetdinov<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> A. V. Valdman Research Institute of Pharmacology, I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ul. Lva Tolstogo 6/8, St. Petersburg, 197022 Russia

<sup>2</sup> Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, Universitetskaya nab. 7/9, St. Petersburg, 199034 Russia

<sup>3</sup> Skolkovo Institute of Science and Technology (Skoltech), Bolshoy Bulvar 30/1, Moscow, 121205 Russia

\* e-mail: ilia.sukhanov@gmail.com

Neuropsychological disorders are among the main current health problems. Every third person in the world is indicated by clinical trials to be at risk for developing mental and neurological disorders. The search of new targets for the pharmacological treatment of these diseases is an important aim of modern neuropsychopharmacology. One of the possible targets may be trace amine associated receptors 1 (TAAR1) described in the beginning of XX century. TAAR1 is the member of G-protein-coupled receptors. Recent studies showed that TAAR1 can modulate brain dopaminergic activity. This review is aimed to describe experimental evidence of TAAR1 therapeutic potential in controlling of mental and neurological disorders, in which pathogenesis involved the disturbances of dopaminergic neurotransmission.

**Keywords:** TAAR1; dopamine; mental illness; schizophrenia; obsessive-compulsive disorder.