

## ЭФФЕКТЫ НОВЫХ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДОФАМИНА НА ТРЕВОЖНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Ю. О. Федотова<sup>1</sup>, В. В. Баришполец<sup>2</sup>, Н. С. Сапронов<sup>2</sup>

Цель исследования заключалась в сравнительном анализе эффектов новых аминокислотных производных дофамина (ИЭМ-2111, ИЭМ-21122, ИЭМ-2123, ИЭМ-2126) на тревожное поведение крыс. Оценку поведенческих эффектов проводили в условиях острого и хронического эксперимента. При однократном введении веществ определение поведенческих эффектов проводили через 45 мин после инъекции. В условиях хронического эксперимента вещества вводили ежедневно в течение 14 дней. Фармакологический анализ исследуемых веществ проводили в дозах 0,1; 1 и 10 мг/кг, внутривнутрибрюшинно. В качестве препарата сравнения животные получали диазепам в дозе 1 мг/кг, внутривнутрибрюшинно. Уровень тревожности определяли с использованием теста “приподнятый крестообразный лабиринт”, поведение оценивали в тесте “открытое поле”. Установлено, что соединения ИЭМ-2111, ИЭМ-2122, ИЭМ-2123 проявляют анксиолитические свойства в условиях хронического введения, в то время как соединение ИЭМ-2126 оказывает анксиолитический эффект только при однократном введении. Введение в молекулу 3,4-диметоксифенилэтиламина левовращающих изомеров ароматических или гетероциклических радикалов аминокислот обуславливает более выраженный анксиолитический эффект при хроническом введении. Степень действия новых аминопроводных дофамина носит дозо-зависимый характер, причем максимальный эффект проявляется в дозе 1 мг/кг.

**Ключевые слова:** дофамин, метаболиты дофамина, дофаминергические вещества, тревожность, поведение

### ВВЕДЕНИЕ

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что тревожные расстройства относятся к наиболее распространенным формам психической патологии, встречаясь в течение жизни примерно у 25 % населения [6, 9]. Несмотря на относительно неглубокий уровень психических нарушений тревожные расстройства могут не только ухудшать субъективное качество жизни, но и нарушать социальную адаптацию, а также работоспособность. Кроме того, тревожные расстройства, как правило, требуют длительной терапии и удовлетворительной комплаентности пациента, так как преждевременное прекращение лечения часто приводит к обострению [7, 11, 12].

Центральная серотонинергическая и норадренергическая нейромедиаторные системы головного мозга играют ведущую роль в механизмах аффективных расстройств [10]. Однако несмотря на применение ряда нейротропных препаратов различных классов, влияющих на данные нейромедиаторные системы, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы моноаминооксидазы, от 20 % до 40 % пациентов оста-

ются резистентными к назначаемой фармакотерапии [4, 10, 11].

В последнее время, все больше внимания исследователи уделяют анализу роли дофаминергической системы в патофизиологических механизмах развития аффективных расстройств [3, 7, 8]. Экспериментальные и клинические данные указывают на то, что дисфункция центральной дофаминергической системы может быть важным компонентом нейробиологической основы развития тревожно-депрессивных расстройств [5, 6, 9]. В связи с этим поиск и разработка новых лекарственных веществ на основе дофамина для лечения и профилактики ряда аффективных расстройств являются весьма актуальными. Кроме того, возникает необходимость в создании дофаминергических препаратов, структура которых отлична от имеющихся на современном фармацевтическом рынке, с целью оптимизации доставки дофамина через гематоэнцефалический барьер и снижения побочных эффектов психотропных препаратов.

В отделе нейрофармакологии им. С. В. Аничкова НИИЭМ СЗО РАМН под руководством Л. Б. Пиотровского в соавторстве с С. В. Куликовым был синтезирован ряд аминокислотных производных метилированного метаболита дофамина (3,4-диметоксифенилэтиламина) — ИЭМ-2111, ИЭМ-2122, ИЭМ-2123 и ИЭМ-2126 (Патент РФ).

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ эффектов новых аминокислотных

<sup>1</sup> Лаборатория нейроэндокринологии (руководитель — Н. Э. Ордян) Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6.

<sup>2</sup> Отдел нейрофармакологии им. С. В. Аничкова (рук. — член-корр. РАМН Н. С. Сапронов) НИИ экспериментальной медицины, Санкт-Петербург.

производных дофамина на тревожное поведение в условиях острого и хронического эксперимента.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

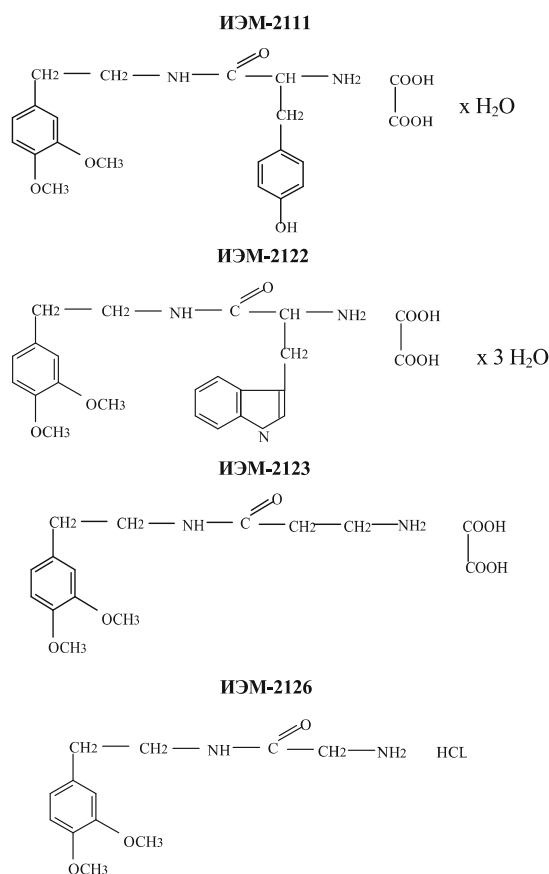
Работа выполнена на 240 половозрелых самцах крыс линии Вистар массой 180 – 200 г, получаемых из питомника “Рапполово”. Животные содержались в виварии НИИЭМ СЗО РАМН в условиях 24-часового фоторежима (12 ч день:12 ч ночь, включение света в 7:00), контролируемой температуры ( $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и влажности ( $65\% \pm 10\%$ ) воздуха при свободном доступе к воде и стандартному корму (гранулированный комбикорм). Все животные были приучены к рукам экспериментатора до начала экспериментов. Исследования проводились в утренние часы (10.00 – 13.00). Для выполнения каждой методики крыс разделяли на группы по 10 особей в каждой.

В работе исследовалась анксиолитическая активность новых аминокислотных производных дофамина под шифром ИЭМ, структура которых представлена на рисунке.

Оценка поведенческих эффектов новых аминокислотных производных дофамина проводилась в условиях острого и хронического экспериментов. При однократном введении соединений оценку поведенческих эффектов у животных проводили через 45 минут после инъекции. В условиях хронического эксперимента новые вещества вводили ежедневно в течение 14 дней. Поведенческие параметры оценивали через 45 минут после последней инъекции тестируемых веществ.

С целью изучения действия новых производных дофамина на тревожное поведение животные были разделены на следующие группы: 1 — контрольные самцы крыс, получавшие физиологический раствор, 2 — крысы, получавшие диазепам, 3 — крысы, получавшие ИЭМ-2111, 4 — крысы, получавшие ИЭМ-2122, 5 — крысы, получавшие ИЭМ-2123, 6 — крысы, получавшие ИЭМ-2126. В связи с тем что минимальная доза вводимых веществ, при которой отмечалось изменение поведенческого статуса животного, составляла 0,1 мг/кг, а максимальная доза, введение которой сопровождалось наиболее выраженными поведенческими эффектами, но при этом отсутствовали признаки интоксикации, составляла 10,0 мг/кг, для изучения действия исследуемых веществ были выбраны следующие дозы — 0,1, 1,0 и 10,0 мг/кг. В качестве препарата сравнения животные получали диазепам (“Никомед”, Швейцария) в дозе 1,0 мг/кг, который часто используется в качестве контроля при изучении анксиолитических эффектов новых нейротропных препаратов [2]. Все тестируемые вещества и диазепам вводились внутривенно в объеме 0,1 мл на животное. Контрольные животные получали физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Уровень тревожности у животных определяли с использованием теста приподнятого “крестообразного”



Структура новых аминокислотных производных дофамина.

ИЭМ-2111 (N-L-тирозил-3,4-диметоксифенилэтиламина оксалат моногидрат)

ИЭМ-2122 (N-L-триптофанил-3,4-диметоксифенилэтиламина оксалат тригидрат)

ИЭМ-2123 (N-β-аланил-3,4-диметоксифенилэтиламина оксалат)

ИЭМ-2126 (N-L-тирозил-3,4-диметоксифенилэтиламина хлоргидрат)

лабиринта [1]. Поведение животных оценивали в тесте “открытое поле” [2].

Все исследования проводились согласно этическим принципам, изложенным в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием дисперсионного анализа one-way ANOVA test с последующим Fisher’s post-hoc test с помощью пакета программ SPSS 9.0. Различия между значениями при  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

*Влияние аминокислотных производных 3,4-диметоксифенилэтиламина на поведение в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” при однократном введении*

Однократное введение диазепама крысам повышало время пребывания в “открытых” рукавах и число заходов в эти рукава при одновременном снижении

времени пребывания в “закрытых” рукавах по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

При введении ИЭМ-2111 в низкой дозе (0,1 мг/кг) отмечалось увеличение времени нахождения и количества заходов животных в “закрытые” рукава по сравнению с контрольной группой и группой крыс, получавших диазепам, при снижении числа заходов и времени пребывания в “открытых” рукавах только по сравнению с группой животных, получавших диазепам (табл. 1). В средней (1 мг/кг) или высокой (10 мг/кг) дозах ИЭМ-2111 понижал время пребывания животных в “открытых” рукавах и число заходов в

эти рукава, а также повышал время пребывания в “закрытых” рукавах по сравнению с контрольной группой и группой крыс, получавших диазепам. Кроме того, на фоне введения ИЭМ-2111 в высокой дозе (10 мг/кг) наблюдалось увеличение количества заходов в “закрытые” рукава по сравнению с контрольными животными и животными, получавшими диазепам.

Однократное введение ИЭМ-2122 в низкой дозе достоверно понижало время нахождения в “открытых” рукавах и количество заходов в эти рукава при параллельном возрастании времени пребывания животных в “закрытых” рукавах по сравнению с кон-

Таблица 1. Влияние аминокислотных производных дофамина на тревожное поведение крыс в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” ( $M \pm m, n = 10$ )

Группа животных	Время в “открытых” рукавах, с	Время в “закрытых” рукавах, с	Количество заходов в “открытые” рукава	Количество заходов в “закрытые” рукава
<i>При однократном введении</i>				
Контроль	70,0 ± 2,4	230,0 ± 2,4	1,2 ± 1,4	2,8 ± 0,2
Диазепам	135,0 ± 2,1*	165,0 ± 2,1*	4,9 ± 0,1*	2,4 ± 0,2
<i>Доза 0,1 мг/кг</i>				
ИЭМ-2111	60,0 ± 2,4**	240,0 ± 2,4***	1,2 ± 0,2**	3,7 ± 0,2***
ИЭМ-2122	31,0 ± 2,4***	269,0 ± 2,4***	1,2 ± 0,2**	2,0 ± 0,2
ИЭМ-2123	65,0 ± 2,4**	235,0 ± 2,4**	1,2 ± 0,2**	2,2 ± 0,2
ИЭМ-2126	120,0 ± 4,5***	180,0 ± 4,5***	1,8 ± 0,2**	2,6 ± 0,2
<i>Доза 1 мг/кг</i>				
ИЭМ-2111	45,0 ± 2,6***	255,0 ± 4,2***	1,3 ± 0,2**	2,0 ± 0,4
ИЭМ-2122	57,0 ± 2,6**	243,0 ± 4,2***	1,9 ± 0,2**	3,5 ± 0,3**
ИЭМ-2123	71,0 ± 2,6**	229,0 ± 4,2**	1,6 ± 0,2**	3,0 ± 0,3
ИЭМ-2126	126,0 ± 2,9***	174,0 ± 2,9***	2,4 ± 0,2***	2,4 ± 0,2
<i>Доза 10 мг/кг</i>				
ИЭМ-2111	40,0 ± 2,4***	260,0 ± 2,2***	1,5 ± 0,4**	3,5 ± 0,2***
ИЭМ-2122	94,0 ± 2,4***	206,0 ± 2,2***	4,5 ± 0,4*	1,5 ± 0,2***
ИЭМ-2123	78,0 ± 2,6**	222,0 ± 4,2**	1,4 ± 0,2**	3,0 ± 0,3
ИЭМ-2126	131,0 ± 8,9*	169,0 ± 8,9*	1,6 ± 0,4**	1,2 ± 0,2***
<i>При хроническом введении</i>				
Контроль	70,0 ± 2,4	230,0 ± 2,4	1,2 ± 0,4	2,8 ± 0,2
Диазепам	140,0 ± 2,3*	160,0 ± 2,3*	4,8 ± 0,2*	2,3 ± 0,2
<i>Доза 0,1 мг/кг</i>				
ИЭМ-2111	134,0 ± 4,3*	166,0 ± 4,3*	3,6 ± 0,4***	3,2 ± 0,2**
ИЭМ-2122	134,0 ± 11,9*	166,0 ± 6,8*	3,4 ± 0,2***	3,2 ± 0,4
ИЭМ-2123	76,0 ± 5,0**	224,0 ± 5,1**	4,2 ± 0,4*	4,0 ± 0,4***
ИЭМ-2126	75,0 ± 2,7**	225,0 ± 2,7**	2,0 ± 0,4**	2,4 ± 0,2
<i>Доза 1 мг/кг</i>				
ИЭМ-2111	90,6 ± 5,6***	209,4 ± 5,6***	3,0 ± 0,1***	3,2 ± 0,2**
ИЭМ-2122	156,0 ± 7,6*	144,0 ± 7,6*	3,0 ± 0,1***	2,6 ± 0,2
ИЭМ-2123	97,5 ± 6,3***	202,5 ± 5,1***	3,4 ± 0,2***	3,0 ± 0,5
ИЭМ-2126	70,0 ± 2,6**	230,0 ± 2,6**	1,9 ± 0,2**	2,4 ± 0,2
<i>Доза 10 мг/кг</i>				
ИЭМ-2111	60,0 ± 8,8**	240,0 ± 8,8**	2,2 ± 0,4***	3,2 ± 0,5
ИЭМ-2122	90,0 ± 7,4***	210,0 ± 8,4***	3,2 ± 0,4***	2,6 ± 0,2
ИЭМ-2123	70,0 ± 9,5**	230,0 ± 9,5**	2,6 ± 0,2***	3,4 ± 0,2**
ИЭМ-2126	65,0 ± 2,6**	235,0 ± 2,6**	1,8 ± 0,2**	2,6 ± 0,2

**Примечание.** Здесь и в табл. 2 различия достоверны: \* — при  $p \leq 0,05$  относительно контрольной группы крыс; \*\* — при  $p \leq 0,05$  относительно группы крыс, получавших диазепам.

трольной группой крыс и группой крыс, получавших диазепам (табл. 1). В средней дозе ИЭМ-2122 уменьшал число заходов и время нахождения в “открытых” рукавах по сравнению с группой животных, которым вводили диазепам, но повышал время нахождения крыс в “закрытых” рукавах по сравнению с контрольной группой крыс и группой крыс, получавших диазепам, а также увеличивал количество заходов животных в “закрытые” рукава по сравнению с группой крыс, получавших диазепам. В то же время, введение ИЭМ-2122 в высокой дозе приводило к росту количества заходов и времени пребывания животных в “открытых” рукавах, а также к снижению регистрируемых параметров в “закрытых” рукавах по сравнению с контролем. Однако относительно группы крыс, получавших диазепам, на фоне введения ИЭМ-2122 в дозе 10 мг/кг время нахождения этих животных в “открытых” рукавах было достоверно ниже, а аналогичный показатель в “закрытых” рукавах — выше. При этом число заходов в “закрытые” рукава было также ниже по сравнению с контрольной группой крыс и группой крыс, получавших диазепам ( $p < 0,05$ ).

Однократное введение ИЭМ-2123 во всех исследуемых дозах уменьшало количество заходов и время пребывания животных в “открытых” рукавах, но увеличивало время нахождения в “закрытых” рукавах по сравнению с животными, которым вводили диазепам (табл. 1,  $p < 0,05$ ).

При введении ИЭМ-2126 в низкой (0,1 мг/кг) или средней (1 мг/кг) дозах наблюдалось увеличение времени нахождения крыс в “открытых” рукавах и снижение значения данного показателя в “закрытых” рукавах по сравнению с контрольной группой и группой крыс, получавших диазепам. Относительно группы животных, получавших диазепам, данные показатели, напротив, изменялись в обратной последовательности. При этом количество заходов в “открытые” рукава было достоверно ниже по сравнению с группой крыс, получавших диазепам, тогда как на фоне введения ИЭМ-2126 в дозе 1 мг/кг оно повышалось. Введение ИЭМ-2126 в высокой дозе повышало время нахождения в “открытых” рукавах, но понижало время пребывания и число заходов крыс в “закрытые” рукава по сравнению с контрольной группой крыс и группой крыс, получавших диазепам.

Таким образом, результаты экспериментов в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” указывают на то, что вещество ИЭМ-2126, содержащее в структуре глицин, во всех исследуемых дозах при однократном введении проявляет анксиолитический эффект. С другой стороны, однократное введение ИЭМ-2111, содержащего в структуре L-тирозин, во всех исследуемых дозах приводит к анксиогенному действию, которое более выражено проявляется при введении в средней и высокой дозах. Наряду с этим введение ИЭМ-2122, содержащего в структуре L-триптофан, в низкой дозе оказывает анксиогенный эффект, тогда как

в высокой дозе, напротив, проявляет анксиолитический эффект, что свидетельствует о наличии модулирующих свойств у данного вещества. Соединение ИЭМ-2123, содержащее в структуре  $\beta$ -аланин, не оказывает существенного влияния на тревожное поведение животных.

*Влияние аминокислотных производных 3,4-диметоксифенилэтиламина на поведение в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” при хроническом введении*

У животных, получавших диазепам в течение 14 дней, наблюдалось достоверное повышение числа заходов и времени пребывания в “открытых” рукавах при одновременном снижении времени пребывания в “закрытых” рукавах по сравнению с контрольными крысами (табл. 1).

Хроническое введение ИЭМ-2111 в низкой (0,1 мг/кг) или средней (1 мг/кг) дозах приводило к росту числа заходов и времени нахождения животных в “открытых” рукавах, а также к снижению времени нахождения в “закрытых” рукавах по сравнению с контрольной группой и группой крыс, получавших диазепам ( $p < 0,05$ ). Введение ИЭМ-2111 в высокой дозе (10 мг/кг) понижало время пребывания животных в “открытых” рукавах и увеличивало значение этого показателя в “закрытых” рукавах по сравнению с группой животных, получавших диазепам, при одновременном увеличении количества заходов в “открытые” рукава по сравнению с контролем. Однако относительно группы животных, получавших диазепам, на фоне введения ИЭМ-2111 в высокой дозе число заходов в “открытые” рукава снижалось (табл. 1).

Хроническое введение ИЭМ-2122 в низкой и средней дозах вызывало увеличение времени пребывания животных в “открытых” рукавах и уменьшение данного показателя в “закрытых” рукавах, а также повышение количества заходов в “открытые” рукава по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Хроническое введение ИЭМ-2122 в высокой дозе сходным образом приводило к росту числа заходов и времени нахождения крыс в “открытых” рукавах и снижению времени пребывания в “закрытых” рукавах по сравнению с контролем. Однако относительно группы крыс, получавших диазепам, на фоне введения ИЭМ-2122 в высокой дозе характер изменения параметров времени нахождения животных в “открытых” или “закрытых” рукавах был противоположный, а число заходов в “открытые” рукава снижалось при введении данного вещества во всех исследуемых дозах (табл. 1).

Соединение ИЭМ-2123, введенное в низкой дозе, вызывало только снижение времени нахождения крыс в “открытых” рукавах и повышение времени пребывания в “закрытых” рукавах по сравнению с группой крыс, получавших диазепам, а также увеличение числа заходов в “закрытые” рукава и числа заходов в “открытые” рукава по сравнению с контролем или живот-



ными, получавшими диазепам. При введении ИЭМ-2123 в средней дозе наблюдалось достоверное увеличение времени нахождения и количества заходов крыс в “открытые” рукава и снижение времени пребывания в “закрытых” рукавах по сравнению с контролем. Однако по сравнению с группой крыс, получавших препарат сравнения, эти показатели были достоверно ниже. Введение ИЭМ-2123 в высокой дозе приводило к уменьшению времени нахождения животных в “открытых” рукавах, увеличению времени пребывания в “закрытых” рукавах по сравнению с группой животных, получавших диазепам, а также количества заходов в “открытые” рукава по сравнению с контролем и в “закрытые” рукава относительно группы крыс, получавших препарат сравнения. Причем, по сравнению с группой животных, получавших диазепам, число заходов крыс в “открытые” рукава было достоверно ниже (табл. 1).

На фоне хронического введения ИЭМ-2126 в низкой дозе (0,1 мг/кг) было выявлено достоверное уменьшение времени пребывания крыс в “открытых” рукавах и повышение значения этого показателя в “закрытых” рукавах по сравнению с группой крыс, получавших диазепам, при одновременном увеличении числа заходов в “закрытые” или “открытые” рукава по сравнению с контролем или группой крыс, получавших диазепам (табл. 1). При введении ИЭМ-2126 в средней дозе отмечалось снижение времени нахождения животных в “открытых” рукавах и увеличение пребывания в “закрытых” рукавах, а также уменьшение количества заходов крыс в “открытые” рукава по сравнению с группой животных, которым вводился диазепам. В высокой дозе (10 мг/кг) ИЭМ-2126 достоверно уменьшал время пребывания крыс в “открытых” рукавах и повышал значение этого показателя в “закрытых” рукавах по сравнению с группой крыс, получавших диазепам, при одновременном повышении числа заходов в “закрытые” рукава по сравнению с контролем и снижением регистрируемого параметра в “открытых” рукавах по сравнению с группой крыс, получавших диазепам ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” данные указывают на то, что хроническое введение ИЭМ-2111 в низкой и средней дозах приводит к анксиолитическому эффекту. Хроническое введение ИЭМ-2122 во всех дозах проявляет анксиолитический эффект. Следует отметить, что выраженность наблюдаемого противотревожного действия ИЭМ-2122 при введении в низкой и средней дозе сравнима с действием диазепама. Соединение ИЭМ-2123 при хроническом введении в средней дозе проявляет анксиолитическое действие. Хроническое введение ИЭМ-2126 во всех исследуемых дозах не оказывает существенного влияния на тревожное поведение крыс.

### *Влияние аминокислотных производных 3,4-диметоксифенилэтиламина на поведение в тесте “открытое поле” при однократном введении*

В группе животных, получавших диазепам, отмечалось достоверное снижение двигательной активности и выраженности эмоционального компонента поведения при одновременном увеличении исследовательской активности по сравнению с контрольной группой животных ( $p < 0,05$ , табл. 2).

Введение соединения ИЭМ-2111 во всех исследуемых дозах вызывает повышение горизонтальной двигательной и исследовательской активности, представленности груминга, а также снижение вертикальной двигательной активности по сравнению с животными контрольной группы и группой крыс, получавших диазепам. Следует подчеркнуть, что эмоциональная реактивность на фоне введения ИЭМ-2111 во всех дозах была снижена относительно контрольной группы крыс, но на фоне введения вещества в низкой или средней дозах данный параметр превосходил значения в группе животных, получавших диазепам (табл. 2).

В условиях однократного введения соединения ИЭМ-2122 в средней или высокой дозах у крыс наблюдалось снижение горизонтальной двигательной активности по сравнению с контрольной группой и группой крыс, получавших диазепам. Однако при введении этого вещества в низкой дозе (0,1 мг/кг) данный показатель был достоверно выше по сравнению с группой крыс, получавших диазепам. Кроме того, введение ИЭМ-2122 в низкой дозе значительно снижало вертикальную двигательную активность крыс по сравнению с контрольной группой крыс и группой крыс, получавших диазепам, тогда как в средней и высокой дозах данное вещество увеличивало этот показатель по сравнению с группой животных, получавших диазепам. Наряду с этим при введении ИЭМ-2122 в средней дозе отмечалось усиление представленности груминга относительно животных, которым вводился диазепам. На фоне тестирования всех изучаемых доз у животных отмечалось снижение исследовательской активности по сравнению с группой крыс, получавших диазепам, а также снижение эмоциональной реактивности по сравнению с контролем. Однако по сравнению с группой животных, получавших диазепам, эмоциональная реактивность была повышена.

Однократное введение ИЭМ-2123 в низкой дозе (0,1 мг/кг) вызывало снижение общей двигательной активности по сравнению с контролем, а также угнетение исследовательской активности по сравнению с группой крыс, получавших диазепам. При этом, отмечалось уменьшение эмоциональной реактивности относительно контроля, однако параллельно возрастал груминговый компонент поведения по сравнению с контрольной группой и группой крыс, получавших диазепам. Кроме того, однократное введение ИЭМ-2123 в средней (1 мг/кг) или высокой (10 мг/кг) дозах сопровождалось понижением горизонтальной

двигательной активности по сравнению с контролем, увеличением вертикальной двигательной активности по сравнению с группой крыс, получавших диазепам, а также уменьшением исследовательской активности и повышением представленности груминга по сравнению с контролем и группой животных, получавших диазепам.

При введении ИЭМ-2126 во всех тестируемых дозах регистрировалось снижение общей двигательной активности, груминговых и эмоциональных реакций по сравнению с контролем, но при этом значения показателей горизонтальной активности и эмоциональной реактивности повышались относительно группы

крыс, получавших диазепам. Кроме того, введение ИЭМ-2126 в средней (1 мг/кг) и высокой (10 мг/кг) дозах сопровождалось повышением исследовательской активности по сравнению с контролем. Однако по сравнению с группой животных, получавших диазепам, на фоне введения этого вещества во всех исследуемых дозах данный показатель был достоверно снижен (табл. 2,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, в тесте “открытое поле” при однократном введении выявлено, что все аминокислотные производные дофамина приводят к редукции горизонтальной или вертикальной двигательной активности, а также эмоционального компонента поведения. Одно-

Таблица 2. Влияние аминокислотных производных дофамина на поведение крыс в тесте “открытое поле” ( $M \pm m$ ,  $n = 10$ )

Группа животных	Параметры				
	Двигательная активность		Исследовательская активность	Эмоциональность	
	перемещение	вставание		груминг	дефекация
	<i>При однократном введении</i>				
Контроль	62,7 ± 6,9	13,2 ± 3,2	3,0 ± 0,5	3,2 ± 0,4	2,4 ± 0,2
Диазепам	12,5 ± 1,8*	6,2 ± 1,4*	8,7 ± 1,5*	1,0 ± 0,3*	0,6 ± 0,1*
	<i>Доза 0,1 мг/кг</i>				
ИЭМ-2111	50,3 ± 4,9**	2,3 ± 6,6***	35,3 ± 0,5***	6,5 ± 0,4***	1,2 ± 0,2***
ИЭМ-2122	78,4 ± 2,7***	3,8 ± 0,5***	2,0 ± 0,4**	2,8 ± 0,2**	1,2 ± 0,2***
ИЭМ-2123	13,8 ± 1,2*	6,4 ± 0,9*	2,2 ± 0,8**	5,6 ± 0,7***	1,6 ± 0,2***
ИЭМ-2126	18,3 ± 0,8***	5,3 ± 0,7*	3,5 ± 0,8**	0	1,0 ± 0,3*
	<i>Доза 1 мг/кг</i>				
ИЭМ-2111	44,7 ± 7,8**	5,7 ± 0,8*	29,0 ± 2,8***	5,7 ± 0,8**	0,8 ± 0,2*
ИЭМ-2122	25,4 ± 3,4***	15,8 ± 1,4**	2,2 ± 0,8**	3,6 ± 0,6**	1,0 ± 0,1*
ИЭМ-2123	29,8 ± 2,2***	18,0 ± 2,5**	1,6 ± 0,4***	8,8 ± 0,4***	1,6 ± 0,4**
ИЭМ-2126	19,5 ± 1,2***	6,7 ± 0,9*	4,7 ± 0,5***	1,2 ± 0,3*	1,4 ± 0,4***
	<i>Доза 10 мг/кг</i>				
ИЭМ-2111	56,8 ± 3,5**	7,3 ± 0,8*	37,0 ± 4,6***	3,8 ± 0,4**	1,2 ± 0,2***
ИЭМ-2122	16,2 ± 1,4***	12,2 ± 0,9**	2,0 ± 0,3**	2,2 ± 0,7	1,6 ± 0,2***
ИЭМ-2123	30,6 ± 4,7***	16,2 ± 0,9**	2,0 ± 0,3**	5,8 ± 0,5***	2,0 ± 0,3**
ИЭМ-2126	20,7 ± 2,1***	6,0 ± 0,7*	5,5 ± 0,8***	1,4 ± 0,4*	1,4 ± 0,4***
	<i>При хроническом введении</i>				
Контроль	62,7 ± 6,9	13,2 ± 3,2	3,0 ± 0,5	3,2 ± 0,4	2,4 ± 0,2
Диазепам	12,0 ± 0,5*	5,0 ± 1,2*	8,6 ± 1,2*	0	0
	<i>Доза 0,1 мг/кг</i>				
ИЭМ-2111	18,2 ± 1,0***	8,0 ± 1,0***	2,4 ± 0,5**	2,0 ± 0,3***	2,0 ± 0,4**
ИЭМ-2122	24,6 ± 1,4***	8,8 ± 0,7**	2,4 ± 0,5**	1,4 ± 0,4***	0,8 ± 0,2***
ИЭМ-2123	27,8 ± 2,2***	5,6 ± 0,8*	3,0 ± 0,7**	1,2 ± 0,2***	2,4 ± 0,7**
ИЭМ-2126	17,0 ± 0,6***	6,4 ± 0,5*	1,0 ± 0,2***	0	1,8 ± 0,2**
	<i>Доза 1 мг/кг</i>				
ИЭМ-2111	19,0 ± 2,1***	12,4 ± 0,8**	1,2 ± 0,4***	2,4 ± 0,5**	1,8 ± 0,4**
ИЭМ-2122	17,0 ± 2,4*	5,4 ± 0,9*	1,0 ± 0,6***	1,4 ± 0,5***	1,6 ± 0,5**
ИЭМ-2123	14,0 ± 1,4*	3,0 ± 0,8*	0	0	0,8 ± 0,2***
ИЭМ-2126	16,2 ± 2,1*	6,8 ± 0,5*	1,2 ± 0,7***	0	1,6 ± 0,2***
	<i>Доза 10 мг/кг</i>				
ИЭМ-2111	27,0 ± 2,3***	11,2 ± 1,6**	2,0 ± 0,8**	1,0 ± 0,3***	2,6 ± 0,4**
ИЭМ-2122	27,0 ± 2,8***	9,2 ± 0,8**	1,0 ± 0,4***	0,6 ± 0,2***	1,6 ± 0,4**
ИЭМ-2123	18,8 ± 1,3***	3,2 ± 0,4*	1,0 ± 0,4***	1,0 ± 0,5***	1,2 ± 0,4***
ИЭМ-2126	27,2 ± 2,1***	5,6 ± 0,5*	0	1,4 ± 0,4***	1,6 ± 0,2***

кратное введение ИЭМ-2111 во всех дозах или ИЭМ-2126 в средней и высокой дозах оказывает стимулирующее действие на исследовательскую активность животных. Однократное введение ИЭМ-2123 во всех дозах активизирует представленность груминга.

#### *Влияние аминокислотных производных*

#### *3,4-диметоксифенилэтиламина на поведение в тесте "открытое поле" при хроническом введении*

Хроническое введение диазепамов приводило к достоверному снижению горизонтальной двигательной активности при одновременном угнетении вертикальной, увеличению исследовательской активности, а также отсутствию эмоционального компонента поведения у крыс по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

При хроническом введении ИЭМ-2111 в низкой дозе отмечалось уменьшение общей двигательной и исследовательской активности, представленности груминга по сравнению с этими показателями в контрольной группе. Относительно группы крыс, получавших диазепам, общая двигательная активность повышалась. Причем, введение ИЭМ-2111 также вызывало увеличение эмоциональной реактивности по сравнению с группой крыс, которым вводили диазепам. Хроническое введение ИЭМ-2111 в средней или высокой дозах приводило к снижению горизонтальной двигательной активности по сравнению с контролем, а также к повышению вертикальной двигательной активности и эмоциональной реактивности по сравнению с группой животных, получавших диазепам. Кроме того, на фоне введения тестируемого вещества в обеих дозах исследовательская активность понижалась по сравнению с контролем и группой крыс, получавших диазепам. При этом, после введения ИЭМ-2111 в высокой дозе груминговый компонент был достоверно снижен по сравнению с контролем.

Хроническое введение соединения ИЭМ-2122 во всех исследуемых дозах приводило к достоверному снижению горизонтальной двигательной активности по сравнению с контролем (по сравнению с группой крыс, получавших диазепам, этот показатель был выше при введении ИЭМ-2122 в дозе 0,1 и 10 мг/кг), повышению вертикальной двигательной активности относительно группы крыс, получавших диазепам, однако в средней дозе этот показатель по сравнению с контролем был ниже. Наряду с этим ИЭМ-2122 уменьшал исследовательскую активность и представленность груминга по сравнению с контролем. Введение ИЭМ-2122 в низкой дозе уменьшало эмоциональный компонент, тогда как при введении этого вещества в остальных дозах эмоциональность возрастала по сравнению с группой крыс, получавших диазепам (табл. 2).

Хроническое введение ИЭМ-2123 в низкой дозе понижало общую двигательную активность по сравнению с контрольными животными, однако по сравнению с группой, получавшей диазепам, этот показатель

был достоверно выше. При этом регистрировалось снижение исследовательской активности и увеличение эмоциональной реактивности по сравнению с группой крыс, получавших диазепам. Введение ИЭМ-2123 в средней (1 мг/кг) и высокой (10 мг/кг) дозах уменьшало горизонтальную и вертикальную двигательную активность по сравнению с контролем. Введение вещества в средней дозе приводило к угнетению исследовательской активности и грумингового компонента, в высокой дозе отмечалось уменьшение данных показателей по сравнению с контролем и группой крыс, получавших диазепам. Введение ИЭМ-2123 в обеих дозах снижало эмоциональный компонент по сравнению с контролем, одновременно увеличивая его относительно группы животных, которым вводили диазепам.

На фоне хронического введения ИЭМ-2126 в низкой (0,1 мг/кг) или средней (1 мг/кг) дозах отмечалось понижение общей двигательной активности по сравнению с контролем. Кроме того, при введении вещества в обеих дозах наблюдалось угнетение исследовательской активности и эмоционального компонента по сравнению с контрольной группой и группой крыс, получавших диазепам, а также полное отсутствие представленности груминга. Введение ИЭМ-2126 в высокой дозе (10 мг/кг) приводило к падению общей двигательной активности и снижению эмоционального компонента поведения по сравнению с контролем, однако по сравнению с группой крыс, получавших диазепам, эти показатели возрастали. На фоне введения ИЭМ-2126 в высокой дозе наблюдалось полное угнетение исследовательской активности (табл. 2).

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что в условиях хронического эксперимента синтезированные производные дофамина оказывают ингибирующее действие на двигательную и исследовательскую активность, эмоциональность и представленность груминга, направленность которого определяется порядком используемой дозы.

Изучение роли дофаминергической системы в механизмах развития аффективных расстройств, а также разработка новых подходов в фармакотерапии тревожных расстройств с использованием нейротропных веществ, действующих на эту систему, остаются в центре внимания исследователей [6, 8, 9]. Однако широкий спектр побочных эффектов используемых дофаминотропных препаратов побуждает к поиску принципиально новых лекарственных веществ, действующих на различные звенья дофаминергической нейротрансдачи. Данная работа была посвящена анализу эффектов новых аминокислотных производных дофамина на тревожное поведение крыс в условиях острого и хронического эксперимента.

Проведенные исследования показали, что эффекты острого и хронического введения оригинальных производных дофамина, содержащих в структуре различные остатки аминокислот, на тревожное поведение неоднозначны и разнонаправлены. Причем, вектор дан-

ного влияния зависит от схемы введения исследуемых веществ (однократное или хроническое), величины дозы (низкая или высокая) и от структуры введенного аминокислотного остатка.

В условиях однократного введения выявлено, что вещество ИЭМ-2126, содержащее в структуре алифатический радикал (остаток глицина) при однократном введении проявляет анксиолитическое действие, тогда как вещество ИЭМ-2123, также содержащее остаток аминокислоты алифатического ряда ( $\beta$ -аланин), но с большей молекулярной массой, не влияет на тревожное поведение крыс. С другой стороны, соединение ИЭМ-2111, в структуру которого входит остаток ароматической аминокислоты тирозина, проявляет анксиогенный эффект, а наличие в молекуле ИЭМ-2122 аминокислоты гетероциклического ряда (триптофана) придает этому соединению способность модулировать тревожный статус животных. Максимально значимый анксиолитический или анксиогенный эффекты проявляются при введении данных веществ в средней или высокой дозах.

В условиях хронического введения наблюдалась противоположная закономерность во влиянии исследуемых веществ на тревожное поведение крыс. Эффективность анксиолитического действия исследуемых соединений при хроническом введении была более выражена, а также в большей степени зависима от порядка используемой дозы. Установлено, что вещество ИЭМ-2126 с алифатическим радикалом в условиях хронического введения утрачивает свое анксиолитическое действие и практически не вызывает изменений тревожного статуса животных. В то же время, все остальные соединения (ИЭМ-2111, ИЭМ-2122 и ИЭМ-2123) независимо от структуры проявляют анксиолитический эффект. При этом максимальное противотревожное действие этих веществ наблюдается при их использовании в средней дозе.

Данные, свидетельствующие об анксиотропной активности веществ, полученные в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт”, соответствуют результатам теста “открытое поле” при однократном введении соединения ИЭМ-2126 во всех тестируемых дозах, ИЭМ-2111 — в низкой дозе и ИЭМ-2122 — в высокой дозе. В то же время анксиогенный эффект ИЭМ-2111, наблюдаемый при его введении в средней или высокой дозах, а также направленность действия веществ ИЭМ-2122 (низкая и средняя дозы) на тревожное поведение и ИЭМ-2123 (все исследуемые дозы) не сопровождаются аналогичными изменениями поведенческого статуса крыс в тесте “открытое поле”, что указывает на разные точки приложения данных препаратов в ЦНС.

Данные, полученные в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” при введении ИЭМ-2126 в условиях хронического опыта, не сопровождаются соответствующими изменениями поведенческого статуса животных в тесте “открытое поле”. Анксиолитические

эффекты препаратов ИЭМ-2111, ИЭМ-2122, ИЭМ-2123, выявленные при курсовом введении этих веществ, сопровождаются соответствующими характерными изменениями в структуре поведения в тесте “открытое поле”. Исследовательская активность в этих условиях не изменялась или была несколько снижена, что указывает на наличие слабовыраженных анксиолитических свойств у данных веществ. Для изучения механизма действия аминокислотных производных дофамина целесообразно провести дальнейшие исследования с использованием селективных агонистов и антагонистов  $D_1/D_2$ -типов дофаминовых рецепторов.

## ВЫВОДЫ

1. Вещество ИЭМ-2126 при однократном введении проявляет анксиолитическое свойство у самцов крыс.
2. Хроническое введение веществ ИЭМ-2111, ИЭМ-2122, ИЭМ-2123 оказывает анксиолитический эффект у самцов крыс.
3. Исследованные соединения при хроническом введении оказывают более выраженное влияние на тревожный статус крыс, чем при однократном применении.
4. Увеличение молекулярной массы радикала приводит к усилению выраженности анксиолитического эффекта в условиях хронического опыта, тогда как при однократном введении наблюдается противоположная закономерность.
5. Присутствие в молекуле новых производных дофамина левовращающих изомеров ароматических или гетероциклических аминокислот обуславливает более выраженный анксиолитический эффект при их хроническом введении.
6. Степень выраженности поведенческих эффектов новых аминокислотных производных дофамина носит дозозависимый характер. Максимальная активность в отношении поведенческих процессов проявляется при введении веществ в дозе 0,1 мг/кг.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Я. Бурещ, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*, “Высшая школа”, Москва (1991).
2. Т. А. Воронина, С. Б. Середин, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, ИИА Ремедиум, Москва (2000), сс. 126 – 130.
3. S. V. Argyropoulos, J. J. Sandford, D. Nutt, *Pharmacol. Ther.*, **88**, 213 – 227 (2000).
4. J. C. Ballenger, *Selective serotonin re-uptake inhibitors in panic disorder. In: Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors.*, (2nd edition) (Eds.: Feighner J. P., Boyer, W.), Wiley, Chichester, pp. 155 – 178 (1996).
5. G. D. Bartoszyk, *Life Sci.*, **62**, 649 – 663 (1993).
6. D. M. Christmas, S. D. Hood, *Recent Pat CNS Drug Discov.*, **1**, 289 – 298 (2006).
7. D. Christmas, S. Hood, D. Nutt, *Curr. Pharm. Des.*, **14**, 3534 – 3546 (2008).



8. D. Denys, F. De Geus, *Curr Psych. Rep.*, **7**, 252 – 257 (2005).
9. D. Nutt, J. Ballenger, *Anxiety disorders.*, Blackwell Publishing, Oxford (2003).
10. J. P. Olie, J. Costa E Silva, J. P. Macher, *Neuroplasticity: a new approach to the pathophysiology of depression*, Science Press, London UK, 75 Pp. (2004).
11. L. N. Robins, J. E. Helzer, M. M. Weismann, et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, **41**, 949 – 958 (1984).
12. F. Rouillon, *Int. J. Psychiat. Clin. Practice*, **5**, 3 – 10 (2001).

Поступила 20.06.11

## EFFECTS OF NEW AMINO ACID DERIVATES OF DOPAMINE ON ANXIETY-LIKE BEHAVIOR

Yu. O. Fedotova<sup>1\*</sup>, V. V. Barishpolets<sup>2</sup>, and N. S. Saprnov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199034, Russia

<sup>2</sup> Institute for Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, 197376, Russia

\* e-mail: julia.fedotova@mail.ru

This study was aimed at a comparative analysis of the effects of new amino acid derivatives of dopamine (IEM-2111, IEM-21122, IEM-2123, IEM-2126) on anxiety-like behavior in rats. The behavioral effects of the dopamine-like substances were evaluated under conditions of acute and chronic experiments. In acute experiment, a single dose of substances was administered 45 min prior to the behavioral testing of animals. In chronic experiment, the synthesized compounds were administered in a single daily dose for 14 days. Pharmacological analysis of the effect of drugs was performed in the following doses: 0.1, 1.0, and 10.0 mg/kg (i.p. introduction). Diazepam was used as a reference drug that was introduced in a dose of 1.0 mg/kg (i.p.). The anxiety-like state was determined using the elevated plus maze test, while the behavioral effects were evaluated in the open field test. It was found that IEM-2111, IEM-2122, and IEM-2123 exhibited anxiolytic action under condition of chronic administration, whereas IEM-2126 produced an anxiolytic effect only after acute administration. The introduction of left optical isomers of aromatic or heterocyclic radicals of amino acids into the molecule of 3,4-dimethoxyphenylethylamine results in a more pronounced anxiolytic effect upot chronic administration. The degree of action of the new amino acid derivatives of dopamine has a dose-dependent character, and the maximum effect is manifested at a dose of 1.0 mg/kg.

**Key words:** Dopamine, dopamine metabolites, dopaminergic drugs, anxiety, behavior