

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ВОЗМОЖНОЕ УЧАСТИЕ СЕРТОНИНОВЫХ 5-НТ₂-РЕЦЕПТОРОВ В МЕХАНИЗМЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АФОБАЗОЛА: НЕЙРОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЕЖЛИНЕЙНЫХ ОТЛИЧИЙ У МЫШЕЙ

К. С. Раевский, В. Б. Наркевич, П. М. Клодт, В. С. Кудрин¹

Механизмы взаимодействия афобазола с серотонинергическими системами мозга, в частности, вклад различных подтипов рецепторов серотонина (5-НТ) в развитие анксиолитического эффекта, мало изучены. В связи с этим целью работы являлся анализ эффектов совместного введения афобазола и антагониста 5-НТ_{2B/2C}-рецепторов SB-200646A на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга мышей C57BL и BALB/C методом ВЭЖХ/ЭД. Афобазол (5 мг/кг внутрибрюшинно) существенно увеличивал уровень дофамина в гипоталамусе и амигдале мышей C57BL. При этом величина комплексных показателей утилизации этого нейромедиатора ДОФУК/ДА и ГВК/ДА в тех же структурах, а также в стриатуме снижалась. Отмечалось также уменьшение содержания 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК), а также величины показателя 5-ОИУК/5-ОТ во фронтальной коре и амигдале мышей C57BL. Сходное снижение последнего параметра наблюдалось у животных BALB/C в стриатуме. В этой же структуре и в амигдале зарегистрировано понижение уровня метаболита ДА ДОФУК, а также показателей метаболизма ДОФУК/ДА и ГВК/ДА. SB-200646A (10 мг/кг внутрибрюшинно) практически не влиял на нейрохимические параметры содержания и метаболизма моноаминов за исключением увеличения содержания гомованилиновой кислоты (ГВК) в амигдале, а также повышения концентрации диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и 5-ОИУК, наблюдавшихся в стриатуме мышей C57BL. Совместное введение афобазола и SB-200646A вызывало увеличение содержания НА в стриатуме (до 230 % от контроля) у животных BALB/C и гиппокампе мышей обеих линий. Содержание ДОФУК и ГВК, а также величина показателей метаболизма ДА в тех же структурах были пониженными. Отмечалось увеличение содержания ДА в гипоталамусе и амигдале животных C57BL. У мышей BALB/C подобного эффекта не наблюдали. Полученные данные могут свидетельствовать об участии моноаминергических систем мозга в механизме действия афобазола и позволяют выдвинуть предположение, что усиленный анксиолитический эффект комбинации афобазола с SB-200646A может быть интерпретирован как позитивная модуляция эффекта анксиолитика, обусловленная блокадой серотониновых рецепторов 5-НТ₂ типа.

Ключевые слова: афобазол, линии мышей, избирательный антагонист 5-НТ_{2B/2C}-рецепторов SB-200646A, жидкостная хроматография

ВВЕДЕНИЕ

Широкое распространение тревожных расстройств в современном обществе делает актуальным изучение природы этих состояний и фармакологических аспектов их терапии, включая механизмы действия лекарственных соединений с анксиолитическим действием. Особое внимание в этом плане привлекают серотонинергические системы мозга, в частности, функционально разнородные рецепторы серотонина (5-окситриптамин, 5-НТ). В структурах мозга описано более 15 подтипов рецепторов 5-НТ с различными функциональными характеристиками [8]. Участие последних в регуляции эмоционального поведения не вызывает сомнений [11, 13, 14].

В последние годы появился ряд работ, свидетельствующих о существенном вкладе серотониновых рецепторов различных подтипов в развитие тревожных

состояний [15]. Так, показано, что агонист 5-НТ_{1A} буспирон обладает значительными анксиолитическими свойствами, что привело к внедрению его в клиническую практику после серии доклинических испытаний [4]. Другим семейством серотониновых рецепторов, вовлеченных в развитие тревожности, являются рецепторы 5-НТ₂ подтипа, в частности, 5-НТ_{2A} и 5-НТ_{2C} [7]. Антагонисты 5-НТ_{2A}-рецепторов, такие, как ритансерин, устраняют проявления тревожности в некоторых поведенческих моделях [6, 12]. Таким образом, блокада 5-НТ_{2C}-рецепторов также вызывает сходные анксиолитические эффекты и устраняет анксиогенное действие агониста рецепторов 5-НТ_{2C} подтипа mCPP [10]. К числу соединений указанной группы относится селективный антагонист 5-НТ_{2B/2C}-рецепторов SB-200646A, обладающий значительным анксиолитическим потенциалом [5, 7, 10], но не проявляющий в то же время антидепрессивных и нейролептикоподобных эффектов [9].

Среди новых селективных соединений анксиолитического профиля значительный интерес представляет

¹ Лаборатория нейрохимической фармакологии НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.

производное имидазола афобазол (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио]-бензимидазола дигидрохлорид), который выгодно отличается от классических анксиолитических средств (в том числе, соединений бензодиазепинового ряда) отсутствием нежелательных побочных эффектов. Предполагается, что анксиолитическое действие афобазола может быть связано с его способностью воздействовать на σ_1 -рецепторный комплекс, который, в свою очередь, способен модулировать дофамин-, серотонин- и холинергические системы мозга в условиях эмоционально-стрессовой реакции [2].

В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о наличии значительных межлинейных различий линий мышей C57BL/6 и BALB/C, отличающихся фенотипом эмоциональной реакции на стресс, как на поведенческом, так и на нейрохимическом уровнях. В частности, ранее нами было обнаружено наличие селективности действия афобазола на различные нейромедиаторные системы мозга мышей указанных линий. При этом данное соединение в дозе 1 мг/кг снижало уровень ДА у животных BALB/C в большей степени, чем у мышей с активной реакцией на стресс [1].

В то же время природа взаимодействия афобазола с серотонинергическими системами мозга остается практически неизученной. В частности, отсутствуют сведения о возможном вкладе отдельных подтипов 5-НТ-рецепторов в развитие анксиолитического эффекта этого вещества. В связи с этим целью данной работы являлось нейрохимическое изучение эффектов совместного введения афобазола и специфического антагониста 5-НТ_{2B/2C}-рецепторов SB-200646A на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга мышей C57BL и BALB/C с различной эмоциональной реакцией на стресс методом ВЭЖХ/ЭД.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на мышках-самцах линии BALB/C и C57BL/6 массой 20 – 22 г (питомник РАМН “Столбовая”), содержащихся в условиях лабораторного вивария при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму. Антагонист 5-НТ_{2B/2C} SB-200646A (гидрохлорид N-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-N'-3-пиридинилмочевины, “Sigma”) вводили в дозе 10 мг/кг, афобазол (НИИФ РАМН) — в дозе 5 мг/кг внутривентриально за 60 мин до декапитации животных. Оба вещества растворяли в 0,9 % NaCl. Контрольным животным вводили 0,9 % NaCl.

Структуры мозга (фронтальная кора (ФК), гипоталамус, амигдала, стриатум, гиппокамп) извлекали на льду, замораживали в жидком азоте и взвешивали. Перед экспериментами по определению содержания нейромедиаторов пробы размельчали в ручном гомогенизаторе (тефлон-стекло) в 20 объемах 0,1 н HClO₄ с добавлением диоксибензиламина (0,5 нмоль/мл) в качестве внутреннего стандарта. Пробы центрифугировали при 10 000 g в течение 10 мин. Содержание моноаминов и их метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД) на хроматографе LC-304T (BAS, “West Lafayette”, США) с аналитической колонкой ReproSil-Pur ODS (C18, 100 × 4 мм, 3,3 мкм) (“Dr. Maisch”, Германия) [1]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлено содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс Вистар контрольной группы (0,9 % NaCl), в дальнейших экспериментах величина этих параметров была принята за 100 %. При изучении эффектов веществ показано, что

Таблица 1. Содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга интактных мышей линий C57BL и BALB/C

Структура мозга	НА	ДА	ДОФУК	ГВК	5-ОТ	5-ОИУК	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА	5-ОИУК/5-ОТ
<i>Фронтальная кора</i>									
C57BL	2,921 ± 0,354*	0,393 ± 0,030	1,077 ± 0,067*	0,543 ± 0,03*	4,085 ± 0,335	1,212 ± 0,135	2,959 ± 0,477	1,448 ± 0,146 *	0,321 ± 0,064
BALB/C	1,532 ± 0,101	0,387 ± 0,082	0,876 ± 0,060	0,712 ± 0,061	3,469 ± 0,559	1,031 ± 0,069	2,794 ± 0,419	2,097 ± 0,233	0,261 ± 0,026
<i>Гипоталамус</i>									
C57BL	9,849 ± 0,389	1,484 ± 0,084*	0,550 ± 0,036 *	1,175 ± 0,046*	24,885 ± 1,646	4,259 ± 0,320	0,375 ± 0,026	0,814 ± 0,064	0,172 ± 0,009
BALB/C	10,564 ± 0,409	2,261 ± 0,095	0,961 ± 0,102	1,496 ± 0,133	24,282 ± 1,560	4,600 ± 0,394	0,427 ± 0,043	0,663 ± 0,056	0,194 ± 0,018
<i>Амигдала</i>									
C57BL	5,821 ± 0,658	12,720 ± 2,516	3,725 ± 0,394*	3,110 ± 0,356*	24,044 ± 2,403	3,901 ± 0,317	0,391 ± 0,077	0,328 ± 0,074	0,170 ± 0,019
BALB/C	4,200 ± 0,821	24,472 ± 4,619	5,225 ± 0,462	5,615 ± 0,485	20,346 ± 1,883	3,885 ± 0,362	0,282 ± 0,063	0,303 ± 0,067	0,195 ± 0,014
<i>Стриатум</i>									
C57BL	0,939 ± 0,163*	54,308 ± 2,921*	4,477 ± 0,24*	6,050 ± 0,375	10,043 ± 0,580	2,134 ± 0,137	0,084 ± 0,006*	0,111 ± 0,002**	0,213 ± 0,008
BALB/C	0,299 ± 0,034	42,176 ± 1,598	5,591 ± 0,376	8,535 ± 0,622	8,556 ± 0,345	1,937 ± 0,111	0,134 ± 0,012	0,202 ± 0,012	0,226 ± 0,008
<i>Гиппокамп</i>									
C57BL	2,937 ± 0,258**	0,450 ± 0,135	0,957 ± 0,151	0,160 ± 0,030	4,357 ± 0,195**	2,209 ± 0,113**	2,874 ± 0,610	0,461 ± 0,124	0,512 ± 0,029
BALB/C	1,170 ± 0,105	0,506 ± 0,101	0,933 ± 0,027	0,179 ± 0,033	2,721 ± 0,141	1,597 ± 0,071	2,335 ± 0,386	0,464 ± 0,100	0,597 ± 0,037

Примечание. Приведены средние значения и стандартные ошибки ($M \pm s.e.m.$).

Значимость отличий: * — достоверность различий по сравнению с линией мышей C57BL при $p < 0,05$;

** — при $p < 0,001$ (t-критерий Стьюдента).

Таблица 2. Влияние афобазола (Аф) и SB-200646A (SB) на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга мышей линий C57BL и BALB/C

Вещество	НА	ДА	ДОФУК	ГВК	5-ОТ	5-ОИУК	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА	5-ОИУК/5-ОТ
<i>Фронтальная кора</i>									
C57BL	Афобазол	90,60 ± 2,47	79,23 ± 5,29	113,54 ± 10,83	75,87 ± 4,47*	80,88 ± 3,48*	140,31 ± 13,14*	96,95 ± 6,22	105,41 ± 8,15
	SB-200646	77,05 ± 7,06*	83,16 ± 9,15	125,09 ± 13,05	94,02 ± 8,33	42,87 ± 6,81*	148,96 ± 13,69*	119,84 ± 13,25	177,32 ± 40,33
	Аф + SB	116,72 ± 5,25	127,36 ± 11,44	79,19 ± 9,34	115,19 ± 12,03*	117,87 ± 6,41*	60,23 ± 6,78*	86,21 ± 5,27	67,04 ± 5,99
BALB/C	Афобазол	125,42 ± 17,57	95,82 ± 6,57	82,38 ± 9,78	161,1 ± 59,33	117,77 ± 6,69	74,52 ± 11,31	133,19 ± 34,91	105,55 ± 22,30
	SB-200646	106,78 ± 7,86	119,14 ± 14,42	119,68 ± 14,64	106,76 ± 7,0	123,7 ± 3,41	89,76 ± 12,98	85,36 ± 9,55	92,72 ± 3,9
	Аф + SB	117,68 ± 4,92	132,05 ± 18,18	108,16 ± 6,42*	119,47 ± 9,52	129,54 ± 6,43	75,17 ± 10,17	85,63 ± 9,78	84,33 ± 4,88
<i>Гипоталамус</i>									
C57BL	Афобазол	111,39 ± 12,42	113,78 ± 16,52	10,85 ± 1,07	96,92 ± 12,21	107,16 ± 19,72	6,36 ± 0,65	93,76 ± 10,06	98,45 ± 6,35
	SB-200646	90,42 ± 4,82	73,59 ± 4,07*	13,19 ± 0,58	92,21 ± 3,67	87,69 ± 5,53	11,09 ± 0,30	129,57 ± 7,25*	127,63 ± 8,86*
	Аф + SB	113,55 ± 5,17	141,85 ± 16,31	75,93 ± 12,6	110,39 ± 18,37	119,57 ± 7,41	66,9 ± 4,27	74,41 ± 4,30	79,62 ± 2,43
BALB/C	Афобазол	99,56 ± 3,21	103,91 ± 7,49	55,25 ± 3,55*	76,56 ± 7,27	106,83 ± 5,39	53,69 ± 2,46**	77,97 ± 11,98*	75,20 ± 3,06
	SB-200646	98,32 ± 3,77	96,93 ± 6,12	95,41 ± 5,23	103,50 ± 6,78	102,25 ± 5,66	99,54 ± 5,94	109,46 ± 10,07	99,32 ± 4,63
	Аф + SB	98,84 ± 6,51	101,5 ± 7,27	64,71 ± 6,82	95,34 ± 2,70*	109,99 ± 4,88	70,58 ± 15,73	98,19 ± 9,53	90,25 ± 9,59
<i>Амигдала</i>									
C57BL	Афобазол	81,80 ± 14,56	199,30 ± 33,46*	93,49 ± 5,94	91,73 ± 5,71	99,71 ± 8,03	71,82 ± 5,43*	41,37 ± 6,68*	69,87 ± 3,43*
	SB-200646	136,32 ± 14,13	115,87 ± 21,26	115,90 ± 9,28	135,23 ± 9,50*	117,49 ± 8,21	98,67 ± 22,98	116,51 ± 27,41	95,29 ± 5,76
	Аф + SB	145,78 ± 17,42*	197,23 ± 23,91	99,07 ± 10,87	110,63 ± 10,49	116,69 ± 9,01	40,7 ± 5,26	45,93 ± 6,91	71,83 ± 2,94
BALB/C	Афобазол	157,76 ± 16,72*	69,41 ± 9,54	69,69 ± 8,27*	63,04 ± 4,95*	123,83 ± 7,29	83,38 ± 11,56	79,23 ± 13,22	62,33 ± 3,18
	SB-200646	158,99 ± 22,65	107,17 ± 17,69	108,79 ± 12,72	106,86 ± 11,96	128,08 ± 7,34*	100,68 ± 24,77	102,09 ± 27,87	83,20 ± 5,25
	Аф + SB	142,66 ± 37,63	143,04 ± 19,16*	104,51 ± 10,26	92,11 ± 6,87	129,50 ± 7,60	60,90 ± 7,21	53,86 ± 6,18	70,57 ± 4,04
<i>Стриатум</i>									
C57BL	Афобазол	62,87 ± 9,27*	101,94 ± 3,5	114,42 ± 14,96	92,45 ± 4,13	86,15 ± 2,36*	110,34 ± 10,61	91,60 ± 3,29	95,89 ± 2,74
	SB-200646	53,27 ± 5,85**	109,59 ± 3,67	185,90 ± 9,74**	146,1 ± 7,75*	85,38 ± 2,40*	171,19 ± 12,43*	134,72 ± 6,77*	120,72 ± 6,88
	Аф + SB	159,88 ± 14,64*	111,99 ± 4,83	67,08 ± 4,88	85,58 ± 7,15	133,04 ± 6,89*	59,21 ± 3,69	75,93 ± 4,47	89,68 ± 5,81
BALB/C	Афобазол	172,62 ± 18,62	103,62 ± 4,23	55,15 ± 3,21**	74,22 ± 4,73*	100,80 ± 7,98	52,74 ± 3,30*	71,33 ± 2,18*	87,76 ± 4,38*
	SB-200646	127,31 ± 13,08	112,20 ± 4,87	94,66 ± 7,13	102,43 ± 3,92	100,67 ± 8,06	84,71 ± 8,46	91,65 ± 2,33	104,50 ± 8,47
	Аф + SB	231,92 ± 27,34*	116,25 ± 1,58*	54,84 ± 3,86	82,47 ± 3,69	129,99 ± 7,59	46,41 ± 3,03	70,97 ± 3,01	80,26 ± 3,23
<i>Гиппокамп</i>									
C57BL	Афобазол	107,69 ± 6,50	163,36 ± 44,12	100,93 ± 15,59	119,39 ± 15,26	96,70 ± 5,44	56,33 ± 10,70	82,94 ± 23,28	95,12 ± 5,81
	SB-200646	105,48 ± 2,06	58,57 ± 7,83	107,12 ± 16,09	108,75 ± 14,20	97,10 ± 2,80	144,36 ± 30,34	153,79 ± 22,35	117,22 ± 11,05
	Аф + SB	128,05 ± 6,04*	92,74 ± 17,13	99,93 ± 15,28	197,61 ± 54,88	121,54 ± 4,84*	97,42 ± 29,24	226,57 ± 69,00	103,60 ± 8,80
BALB/C	Афобазол	73,62 ± 5,98	100,78 ± 10,29	108,51 ± 5,32	97,88 ± 19,10	105,89 ± 5,91	139,47 ± 18,33	132,51 ± 34,92	95,3 ± 6,24
	SB-200646	100,38 ± 12,34	61,29 ± 18,30	122,12 ± 13,16	126,29 ± 23,30	104,39 ± 8,09	221,10 ± 32,29*	193,26 ± 22,57	114,15 ± 9,34
	Аф + SB	149,08 ± 10,97*	66,49 ± 16,25	93,66 ± 4,66	133,86 ± 16,72	133,96 ± 8,20*	173,89 ± 48,62	193,33 ± 34,63*	90,68 ± 3,60

Примечание. Приведены средние значения и стандартные ошибки (% по отношению к соответствующему контролю, M ± s.e.m.).

Значимость отличий: * — достоверность различий по сравнению с контролем соответствующей линии мышей при $p < 0,05$;

** — при $p < 0,001$ (t -критерий Стьюдента); # — достоверность различий по сравнению с группой, получающей SB-200646 при $p < 0,05$ (t -критерий Стьюдента).

афобазол существенно увеличивал уровень дофамина в гипоталамусе и амигдале мышей C57BL, снижая в то же время величину комплексных показателей утилизации ДОФУК/ДА, ГВК/ДА, свидетельствующих о скорости деградации дофамина (ДА) до продуктов метаболизма диоксифенилуксусной (ДОФУК) и гомованилиновой (ГВК) кислот в тех же структурах, а также в стриатуме животных этой линии (табл. 2). Наблюдалось увеличение содержания ДА в амигдале мышей BALB/C. Отмечалось также снижение содержания 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК), метаболита серотонина, а также величины показателя 5-ОИУК/5-ОТ во фронтальной коре и амигдале мышей C57BL. Сходное снижение последнего параметра наблюдалось и у животных BALB/C в стриатуме. В этой же структуре, а также в амигдале было зарегистрировано понижение уровня ДОФУК и показателей метаболизма ДОФУК/ДА, ГВК/ДА.

SB-200646A практически не оказывал влияния на нейрохимические параметры содержания и метаболизма моноаминов во всех изученных структурах мозга мышей обеих генетических линий. Исключение составили только увеличение содержания ГВК в амигдале и ДОФУК в стриатуме мышей C57BL, а также повышение величины показателя метаболизма ДОФУК/ДА в гиппокампе мышей BALB/C.

Совместное введение афобазола и SB-200646A вызывало увеличение содержания НА в стриатуме и гиппокампе мышей обеих линий, причем в стриатуме животных BALB/C оно достигало 230 % от контроля. При этом содержание метаболитов ДА ДОФУК и ГВК, а также величина показателей метаболизма ДА в тех же структурах снижались. Интересно отметить увеличение содержания ДА в гипоталамусе и амигдале (в последнем случае до 200 % от величины контроля) животных C57BL, тогда как у мышей BALB/C подобного эффекта не наблюдалось.

Интерпретация полученных результатов представляется достаточно сложной в связи с отсутствием в литературе сведений о нейрохимических механизмах действия SB-200646A, в частности, о его влиянии на различные нейромедиаторные системы мозга. Известны лишь данные электрофизиологических исследований *in vivo* [3]. В частности, наблюдавшееся нами при введении SB-200646A увеличение содержания ДОФУК в стриатуме мышей C57BL, структуре, в которой, как известно, располагаются аксоны дофаминергических нейронов, находящихся в чёрной субстанции, согласуется с наблюдавшимся упомянутыми авторами усилением импульсной активности нейронов стриатума, а также вентральной покрышки. Отмеченный нами эффект также может являться следствием усиления выброса ДА в синаптическую щель при активации его синтеза. У мышей BALB/C влияния SB-200646A на этот параметр не наблюдалось. При совместном введении афобазола и SB-200646A отмечалось снижение уровня ДОФУК в стриатуме живот-

ных обеих линий. Это может быть связано, скорее всего, с ингибирующим воздействием афобазола как на MAO A, так и на MAO B [2]. Кроме того, увеличение уровня НА может являться следствием активирующего влияния SB-200646A на синтез последнего, что приводит, в свою очередь, к существенному увеличению уровня указанного нейромедиатора в стриатуме мышей обеих линий. Интересно отметить, что наблюдавшийся эффект в большей степени проявлялся у животных линии BALB/C, отличающихся более выраженной поведенческой реакцией на стрессорный стимул. Приведенные данные позволяют предположить наличие взаимосвязи между выраженностью стрессорной реакции и уровнем НА в стриатуме. Значительных эффектов на активность серотонинергической системы не наблюдалось, за исключением гиппокампа мышей BALB/C, где отмечалось увеличение содержания 5-ОТ и 5-ОИУК, что также можно интерпретировать как активирующее воздействие SB-200646A. В целом, результаты наших нейрохимических экспериментов согласуются с полученными ранее данными в поведенческих опытах в приподнятом крестообразном лабиринте, когда при совместном введении SB-200646A и афобазола наблюдалось значительное усиление анксиолитического эффекта последнего у мышей обеих линий.

Таким образом, полученные нами данные могут свидетельствовать об участии моноаминергических систем мозга в механизме действия афобазола и позволяют выдвинуть предположение, что усиленный анксиолитический эффект афобазола, наблюдавшийся нами ранее в поведенческих экспериментах при использовании комбинации последнего с SB-200646A может быть интерпретирован как позитивная модуляция эффекта анксиолитика, обусловленная блокадой серотониновых 5-HT₂-рецепторов.

ВЫВОДЫ

1. Афобазол (5 мг/кг внутривнутрибрюшинно) существенно увеличивает уровень дофамина в гипоталамусе и амигдале мышей C57BL. При этом величина комплексных показателей утилизации этого нейромедиатора ДОФУК/ДА и ГВК/ДА в тех же структурах, а также в стриатуме снижается. Отмечается уменьшение содержания 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК), а также величины показателя 5-ОИУК/5-ОТ во фронтальной коре и амигдале мышей C57BL.

2. SB-200646A (10 мг/кг внутривнутрибрюшинно) практически не влияет на нейрохимические параметры содержания и метаболизма моноаминов, за исключением увеличения содержания гомованилиновой кислоты (ГВК) в амигдале, а также повышения концентрации диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и 5-ОИУК, наблюдавшихся в стриатуме мышей C57BL.

3. Совместное введение афобазола и SB-200646A вызывает увеличение содержания НА в стриатуме (до 230 % от контроля) у животных BALB/C и гиппокампе

мышей обеих линий. Содержание ДОФУК и ГВК, а также величина показателей метаболизма ДА в тех же структурах понижаются. Отмечается увеличение содержания ДА в гипоталамусе и амигдале животных C57BL. У мышей BALB/C подобный эффект не наблюдается.

ЛИТЕРАТУРА

1. П. М. Клодт, В. С. Кудрин, В. Б. Наркевич, М. М. Козловская, А. И. Майский, К. С. Раевский, *Психофармакол. биол. наркол.*, **5**(3), 1012 – 1015 (2005).
2. С. Б. Середенин, М. В. Воронин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **72**(1), 3 – 10 (2009).
3. T. P. Blackburn, K. Suzuki, and C. R. Ashby, *Jr. Synapse*, **59**(8), 502 – 12 (2006).
4. F. Clenet, M. Hascoet, G. Fillion, H. Galons, and M. Bourin, *Behav. Brain Res.*, **158**, 339 – 348 (2005).
5. M. S. Duxon, G. A. Kennett, S. Lightowler, et al., *Neuropharmacol.*, **36**, 601 – 608 (1997).
6. S. Gleeson, S. T. Ahlers, R. S. Mansbach, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **250**(3), 809 – 17 (1989).
7. F. G. Graeff, C. F. Netto, and H. Zangrossi, *Jr. Neurosci. Behav. Rev.*, **23**(2), 237 – 246 (1998).
8. D. Hoyer, G. Martin, *Neuropharmacol.*, **36**, 419 – 428 (1997).
9. F. Jenck, M. Bos, J. Wichmann, et al., *Exper. Opin. Investing. Drugs*, **7**(10), 1587 – 1599 (1998).
10. G. A. Kennett, M. D. Wood, A. Glen, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **111**, 797 – 802 (1994).
11. J. Kent, S. Mathew, J. Gorman, *Biol. Psychiat.*, **52**, 1008 – 1030 (2002).
12. V. Nunes-de-Souza, R. L. Nunes-de-Souza, R. J. Rodgers, and A. Canto-de-Souza, *Behav. Brain Res.*, **187**, 72 – 79 (2008).
13. D. J. Nutt, *CNS Spectr.*, **10**, 49 – 56 (2005).
14. N. S. Pillay, D. J. Stein, *Expert Opin. Emerg. Drugs*, **12**, 541 – 554 (2007).
15. J. F. Tallman, J. Casella, J. Kehne, *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. (Eds. K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle and C. Nemeroff). Lippincott Williams & Wilkins, 993 – 1005 (2002).

Поступила 12.09.11

PUTATIVE ROLE OF BRAIN SEROTONIN RECEPTORS OF 5-HT₂ TYPE IN MECHANISM OF AFOBAZOLE ANXIOLYTIC ACTION: NEUROCHEMICAL STUDY OF INTER-LINE DIFFERENCES IN C57/BL/6 AND BALB/C MICE

K. S. Raevskii, V. B. Narkevich, P. M. Klodt, and V. S. Kudrin

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

Effects of separate and combined introduction of afobazole and SB-200646A (highly selective 5-HT_{2B/2C} receptor antagonist) on the content of monoamines and their metabolites in brain structures of mice of C57/Bl/6 and BALB/C lines have been studied using neurochemical methods and high-performance liquid chromatography (HPLC). Afobazole (5 mg/kg, i.p.) significantly increased dopamine (DA) level in hypothalamus and amygdala of C57/Bl/6 mice, while no changes of DA content were observed in BALB/C mice. At the same time, the concentrations of DA metabolites dioxyphenylacetic acid (DOPAC) and homovanillic acid (HVA) in the same structures as well as in striatum were decreased compared to control. Afobazole also led to a decrease in the content of 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) and 5-HIAA/5-HT index in frontal cortex and amygdala of C57/Bl/6 mice; analogous decrease in the latter parameter was observed in striatum of BALB/C mice. The introduction of SB-200646A (10 mg/kg, i.p.) almost did not influence the neurochemical indices of the content and metabolism of monoamines, except for an increase in the HVA content in amygdala and the DOPAC and 5-HIAA concentrations in striatum of C57/Bl/6 mice. The joint introduction of afobazole and SB-200646A led to an increase in the content of norepinephrine (NE) in striatum of BALB/C mice and in hippocamp of mice of both lines. The data obtained may be indicative of the involvement of NE- and DA-ergic neurotransmitter systems in the mechanisms of afobazole action. Enhanced anxiolytic effect of the joint introduction of afobazole and SB-200646A can be interpreted as a positive modulation of the anxiolytic drug action related to the blocking of 5-HT₂-type serotonin receptors. The results also reveal inter-line differences of neurochemical responses induced by combination of afobazole and selective antagonist of serotonin.

Key words: Afobazole, C57/Bl/6 and BALB/C mice lines, SB-200646A, 5-HT_{2B/2C} receptor antagonist, liquid chromatography