

# ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ

## ЭФФЕКТ БЛОКАДЫ ДОФАМИНОВЫХ D<sub>1</sub>- И D<sub>2</sub>-РЕЦЕПТОРОВ НА ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ АГОНИСТА ОПИОИДНЫХ δ<sub>1</sub>-РЕЦЕПТОРОВ DPDPE У МЫШЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ

М. А. Чейдо<sup>1</sup>, Г. В. Идова<sup>1, 2</sup>

Селективный агонист опиоидных δ<sub>1</sub>-рецепторов DPDPE (100 мкг/кг) вызывает иммуностимуляцию независимо от психоэмоционального состояния мышей линии C57BL/6J. У животных без социального стресса его влияние обеспечивается участием дофаминовых (ДА) D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторов, предварительная блокада которых, соответственно, SCH-23390 (1 мг/кг) и галоперидолом (1 мг/кг) значительно снижает эффект DPDPE. Вместе с тем у мышей со сформированным агрессивным или депрессивно-подобным поведением при применении ДА антагонистов вместе с DPDPE иммуностимулирующее действие опиоида сохраняется.

**Ключевые слова:** опиоидные δ<sub>1</sub>-рецепторы; дофаминовые D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторы; IgM-иммунный ответ; агрессивное и депрессивно-подобное поведение.

### ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени известно о функциональном взаимодействии между δ-опиоидной и нейромедиаторной дофаминовой (ДА) системами в регуляции иммунных [5, 8] и поведенческих [7, 14] реакций, что обусловлено особенностями нейрохимической организации этих систем [6]. Ранее показано, что иммуностимуляция, наблюдаемая у мышей линии СВА с неизменным психоэмоциональным состоянием при активации опиоидных δ<sub>1</sub>-рецепторов селективным агонистом DPDPE, обеспечивается ДА механизмом с преимущественным участием рецепторов D<sub>1</sub>-типа [5]. Однако данные о роли ДА системы и ее рецепторов в иммунном процессе под влиянием DPDPE у животных с различным психоэмоциональным состоянием отсутствуют. Вместе с тем собственные исследования свидетельствуют об участии в этих условиях ДА и опиоидных δ-рецепторов в нейроиммуномодуляции [11].

Цель работы – анализ вклада D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторов в действие DPDPE на иммунный ответ у мышей линии C57BL/6J в норме и при психоэмоциональном напряжении (формирование агрессивного и депрессивно-подобного поведения).

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 88 взрослых мышках-самцах линии C57BL/6J массой 22 – 24 г. В опытных сериях было по 8 – 10 мышей, которых содержали в стандартных условиях вивария ФГБУ “НИИ ФФМ” СО РАМН. Эксперименты проведены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщ-

ества (86/609/ЕС) и одобренных Комитетом по биомедицинской этике ФГБУ НИИ ФФМ СО РАМН.

Экспериментальное моделирование агрессивного и депрессивно-подобного поведения мышей (соответственно, повторный опыт социальных побед и поражений в течение 10 дней) осуществляли методом сенсорного контакта [4]. Мыши, индивидуально рассажены в клетки на 5 дней для снятия группового влияния и исключения агонистического взаимодействия, составляли группу животных с неизменным психоэмоциональным состоянием.

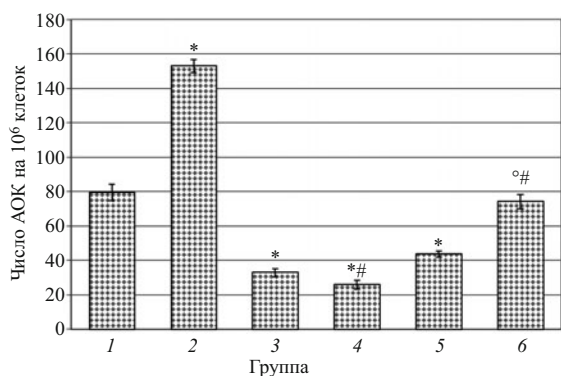
Селективный агонист опиоидных δ<sub>1</sub>-рецепторов DPDPE [D-Pen 2,5]-enkephalin (Sigma, Германия) вводили мышам за 30 мин до введения антигена. Антагонисты дофаминовых рецепторов R-(+)-SCH-23390 (Sigma, Германия) и галоперидол (Гедон Рихтер А. О., Венгрия), преимущественно влияющие на D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-тип рецепторов, соответственно, применяли за 35 – 40 мин до иммунизации и за 5 – 10 мин до введения DPDPE. Все препараты вводили внутривенно в 0,2 мл физиологического раствора. Животные, не подвергавшиеся социальному стрессу, а также с агрессивным и депрессивно-подобным поведением были разделены на группы, получавшие: 1) растворитель в том же объеме и по той же схеме, что и препараты (контроль); 2) DPDPE (100 мкг/кг); 3) SCH-23390 (1 мг/кг); 4) SCH-23390 + DPDPE; 5) галоперидол (1 мг/кг); 6) галоперидол + DPDPE.

Иммунизацию проводили Т-зависимым антигеном – эритроцитами барана ( $5 \cdot 10^8$ ), введенными в хвостовую вену. Иммунный ответ оценивали по количеству IgM-антителообразующих клеток (IgM-АОК) в селезенке мышей на 4 день после иммунизации [10].

Достоверность различий между сравниваемыми группами определяли с помощью параметрического однофакторного анализа вариаций (ANOVA) с использованием статистического пакета “Statistica 10.0”. Данные пред-

<sup>1</sup> ФГБУ “НИИ физиологии и фундаментальной медицины” СО РАМН, 630117, Новосибирск, ул. акад. Тимакова, 4.

<sup>2</sup> НГУ, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2.



**Рис. 1.** Иммуный ответ (число АОК в селезенке) у мышей линии C57BL/6J при активации  $\delta_1$ -опиоидных рецепторов DPDPE на фоне блокады дофаминовых  $D_1$ -рецепторов SCH-23390 и  $D_2$ -рецепторов галоперидолом.

Количество IgM-АОК подсчитывали в селезенке на 4 день после иммунизации эритроцитами барана ( $5 \cdot 10^8$ ).

1 — растворитель (контроль); 2 — DPDPE (100 мкг/кг); 3 — SCH-23390 (1,0 мг/кг); 4 — SCH-23390 + DPDPE; 5 — галоперидол (1 мг/кг); 6 — галоперидол + DPDPE.

\*  $p < 0,001$ , по сравнению с группой 1; #  $p < 0,001$ , по сравнению с группой 2.

<sup>o</sup>  $p < 0,01$ , по сравнению с группой 5.

ставлены в виде  $M \pm m$ , статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

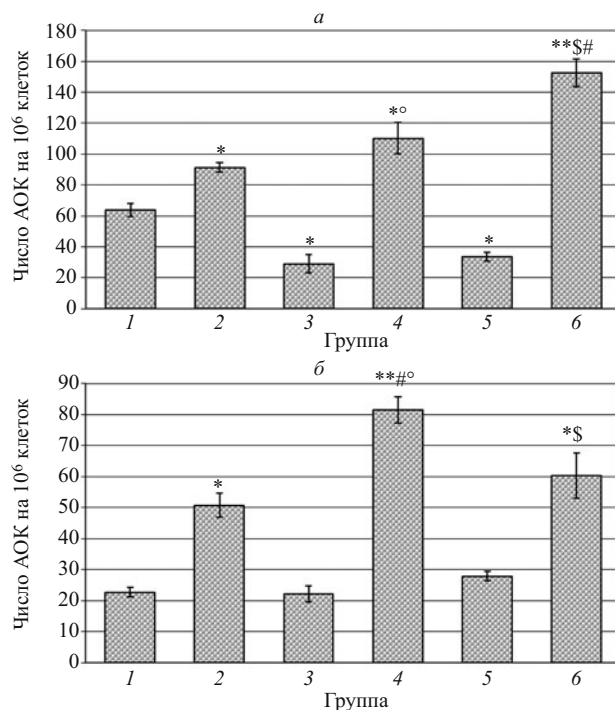
Селективный агонист опиоидных  $\delta_1$ -рецепторов DPDPE в дозе 100 мкг/кг вызывает относительно контроля (без введения препарата) значительное нарастание числа IgM-АОК ( $F(1,13) = 79,07$ ;  $p < 0,001$ ) у мышей без социального стресса (рис. 1, группы 2, 1).

Снижение активности ДА системы блокадой  $D_1$ - или  $D_2$ -рецепторов, соответственно, SCH-23390 ( $F(1,10) = 61,02$ ;  $p < 0,001$ ) и галоперидолом ( $F(1,10) = 38,10$ ;  $p < 0,001$ ) приводит к иммуносупрессии (рис. 1, группы 3, 5, 1), наблюдаемой и ранее у мышей линии СВА [5] и крыс линии Вистар [2, 3].

У мышей C57BL/6J, получавших комбинацию препаратов SCH-23390+DPDPE, количество IgM-АОК соответствует их уровню при применении только SCH-23390 (рис. 1, группы 4, 3). При этом оно значительно ниже, чем у контрольных ( $F(1,13) = 107,38$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 1, группы 4, 1) и особенно у обработанных DPDPE ( $F(1,14) = 59,44$ ;  $p < 0,001$ ) животных (рис. 1, группы 4, 2).

Иной результат получен при совместном применении галоперидола и DPDPE. В этом случае величина иммунного ответа, хотя и превышала в 1,5 раза иммунную реакцию у животных, получавших только антагонист ( $F(1,11) = 12,83$ ;  $p < 0,01$ ), но она не достигала своего уровня при введении только DPDPE ( $F(1,14) = 66,22$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 1, группы 6, 2) и не отличалась от контроля ( $F(1,13) = 0,32$ ;  $p > 0,05$ ) (рис. 1, группы 6, 1). Следовательно, блокада рецепторов  $D_1$ -типа вызывает наибольшее снижение эффекта DPDPE, чем блокада  $D_2$ -рецепторов, что было обнаружено нами и ранее у мышей другой линии СВА без психоэмоционального напряжения [5].

У мышей с противоположными типами поведения, как и в норме, наблюдается повышение иммунной реакции



**Рис. 2.** Иммуный ответ (число АОК в селезенке) у мышей линии C57BL/6J с агрессивным (а) и депрессивно-подобным (б) поведением при активации опиоидных  $\delta_1$ -рецепторов DPDPE на фоне блокады  $D_1$ -рецепторов SCH-23390 и  $D_2$ -рецепторов галоперидолом.

Количество IgM-АОК подсчитывали в селезенке на 4 день после иммунизации эритроцитами барана ( $5 \cdot 10^8$ ).

1 — растворитель (контроль); 2 — DPDPE (100 мкг/кг); 3 — SCH-23390 (1 мг/кг); 4 — SCH-23390 + DPDPE; 5 — галоперидол (1 мг/кг); 6 — галоперидол + DPDPE.

а) \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,001$ , по сравнению с группой 1; #  $p < 0,05$  по сравнению с группой 2; <sup>o</sup>  $p < 0,001$  по сравнению с группой 3; <sup>S</sup>  $p < 0,001$  по сравнению с группой 5.

б) \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,001$ , по сравнению с группой 1; #  $p < 0,001$  по сравнению с группой 2; <sup>o</sup>  $p < 0,001$ , по сравнению с группой 3; <sup>S</sup>  $p < 0,001$  по сравнению с группой 5.

под влиянием DPDPE. Так, у животных с 10-ти дневным опытом побед ( $F(1,12) = 13,15$ ;  $p < 0,01$ ) и поражений (ранняя стадия формирования депрессивно-подобного поведения [1]) ( $F(1,16) = 21,58$ ;  $p < 0,01$ ) число IgM-АОК существенно выше, чем у таких же особей без воздействия опиоида (соответствующие контроли) (рис. 2, а, б, группы 2, 1).

Блокада у “агрессоров”  $D_1$ -рецепторов SCH-23390 ( $F(1,10) = 14,66$ ;  $p < 0,01$ ) или  $D_2$ -рецепторов галоперидолом ( $F(1,10) = 16,32$ ;  $p < 0,01$ ) сопровождается, как и в норме, снижением количества IgM-АОК (рис. 2, а, группы 3, 5, 1).

Что касается активации опиоидных  $\delta_1$ -рецепторов на фоне применения SCH-23390, то у агрессивных мышей иммуностимулирующий эффект DPDPE не предотвращается, как наблюдается в норме, а сохраняется на его уровне при введении только опиоидных  $\delta_1$ -рецепторов ( $F(1,12) = 1,80$ ;  $p > 0,05$ ) (рис 2, а, группы 4, 2). По отношению же к контролю ( $F(1,12) = 10,02$ ;  $p < 0,01$ ) (рис. 2, а, группы 4, 1) и введено SCH-23390 ( $F(1,12) =$

31,65;  $p < 0,001$ ) (рис. 2, а, группы 4, 3) наблюдается еще более существенный подъем иммунной реакции.

Подобные закономерности отмечаются у мышей с агрессивным поведением, получавших галоперидол и DPDPE. Однако выраженное увеличение числа IgM-АОК обнаружено не только при сопоставлении с галоперидолом ( $F(1,13) = 81,47$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 2, а, группы 6, 5) или контрольными животными ( $F(1,12) = 81,54$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 2, а, группы 6, 1), но и обработанными DPDPE ( $F(1,12) = 9,74$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 2, а, группы 6, 2).

У мышей с подчиненным типом поведения обнаруживается существенное снижение иммунного ответа по сравнению с животными в норме и агрессивными (рис. 1, группа 1; рис. 2, а, б, группа 1). Подобный эффект у мышей линии C57BL/6J был получен и на стадии выраженной депрессии (20 дней конфронтаций с агрессивным партнером) [9].

Блокада у депрессивных мышей D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторов, соответственно, SCH-23390 ( $F(1,10) = 0,04$ ;  $p > 0,05$ ) и галоперидолом ( $F(1,10) = 5,45$ ;  $p > 0,05$ ) не изменила величину иммунного ответа в отличие от агрессивных мышей и в норме (рис. 2, б, группы 3, 5, 1).

Применение DPDPE на фоне введения SCH-23390 приводит у депрессивных животных к сохранению опиоидной иммуностимуляции, которая наблюдается как при сопоставлении с контролем ( $F(1,12) = 30,73$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 2, б, группы 4, 1), так и мышами, обработанными SCH-23390 ( $F(1,10) = 108,81$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 2, б, группы 4, 3) или опиоидом ( $F(1,14) = 11,92$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 2, б, группы 4, 2).

При введении подчиненным мышам комбинации препаратов галоперидол+DPDPE стимуляция иммунного ответа также остается, однако ее уровень был выше, чем у животных, получавших только DPDPE ( $F(1,16) = 1,35$ ;  $p > 0,05$ ) (рис. 2, б, группы 6, 2) или только галоперидол ( $F(1,12) = 10,53$ ;  $p < 0,01$ ) (рис. 2, б, группы 6, 5), а также в контрольной группе ( $F(1,12) = 14,19$ ;  $p < 0,01$ ) (рис. 2, б, группы 6, 1).

Сохранение DPDPE-индуцированной иммуностимуляции в условиях блокады ДА рецепторов у животных с агрессивным и депрессивно-подобным поведением может быть обусловлено изменением функциональной активности опиоидных  $\delta_1$ -рецепторов и/или ДА рецепторов, что приводит к нарушению их взаимодействия. Нельзя исключить и роль в этом процессе D<sub>3</sub>-рецепторов

(D<sub>2</sub>-подобных), вклад которых показан в регуляции поведенческих [13] и иммунных [12, 15] реакций.

## ВЫВОДЫ

1. У животных без социальных конфликтов DPDPE-индуцированное повышение IgM-иммунного ответа обеспечивается участием обоих типов ДА рецепторов с преимущественным вкладом D<sub>1</sub>-рецепторов.

2. При формировании агрессивного и депрессивно-подобного поведения дофаминовые D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторы не принимают участия в стимуляции иммунной реактивности под влиянием DPDPE.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. Ф. Августинович, О. В. Алексеенко, И. В. Бакштановская и др., *Успехи физиол. наук*, **35**(4), 19 – 40 (2004).
2. Л. В. Девойно, Е. Л. Альперина, М. М. Геворгян, М. А. Чейдо, *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **90**(4), 420 – 427 (2004).
3. Л. В. Девойно, Е. Л. Альперина, М. А. Чейдо, М. М. Геворгян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, № 3, 120 – 125 (2004).
4. Н. Н. Кудрявцева, И. В. Бакштановская, *Журн. высш. нервн. деят-ти*, **41**(3), 459 – 466 (1991).
5. М. А. Чейдо, М. М. Геворгян, *Вестник РАМН*, № 5, 55 – 57 (2012).
6. L. M. Ambrose, S. M. Gallagher, E. M. Unterwald, E. J. Van Bockstaele, *Neurosci. Let.*, **399**(3), 191 – 196 (2006).
7. K. Befort, M. K. Mahoney, C. Chow, et al., *Psychopharmacology (Berl.)*, **214**(4), 967 – 976 (2011).
8. M. A. Cheido, G. V. Idova, *Int. J. Neurosci.*, **84**, 195 – 203 (1996).
9. M. A. Cheido, G. V. Idova, *Bul. Exp. Biol. Med.*, **148**(6), 886 – 888 (2009).
10. A. J. Cunningham, *Nature*, **207**, 1106 – 1107 (1965).
11. G. V. Idova, E. L. Alperina, M. A. Cheido, *Int. Immunopharmacol.*, **12**(4), 618 – 625 (2012).
12. T. Ilani, R. D. Strous, S. Fuchs, *FASEB J.*, **18**, 1600 – 1617 (2004).
13. T. Li, Y. Hou, C. X. Yan, et al., *Neurosci. Let.*, **485**(3), 256 – 260 (2010).
14. S. Matsuzaki, H. Ikeda, G. Akiyama, et al., *Neuropharmacology*, **46**(8), 1089 – 1096 (2004).
15. M. Vogel, S. Busse, H. J. Freyberger, H. J. Grabe, *Med. Hypotheses.*, **67**(2), 354 – 358 (2006).

Поступила 17.11.14

## EFFECT OF DOPAMINE D<sub>1</sub> AND D<sub>2</sub> RECEPTOR BLOCKADE ON THE IMMUNOSTIMULATING EFFECT OF $\delta_1$ OPIOID RECEPTOR AGONIST DPDPE IN MICE WITH DIFFERENT PSYCHOEMOTIONAL STATES

M. A. Cheido<sup>1</sup> and G. V. Idova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Neurochemical Modulation, Institute of Physiology and Basic Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Timakova 4, Novosibirsk, 630117 Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, ul. Pirogova 2, Novosibirsk, 630090 Russia

It is established that activation of delta1 opioid receptors with their selective agonist DPDPE (100  $\mu$ g/kg) significantly increases IgM immune response not only in C57BL/6J mice with unchanged psychoemotional state, but also in mice displaying aggressive or depressive-like behavior in the social stress model (10 days of agonistic confrontations). SCH-23390 (1.0 mg/kg), selective antagonist of dopamine D<sub>1</sub> receptors, and selective D<sub>2</sub> receptor blocker haloperidol (1 mg/kg) prevented the immunostimulating effect of DPDPE in animals not subjected to social stress. At the same time, both SCH-23390 and haloperidol did not affect DPDPE-induced immunostimulation in mice engaged in aggressive or depressive-like behaviors.

**Keywords:** delta1 opioid receptors; dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors; IgM immune response; aggressive behavior; depressive-like behavior.