

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ДОФАМИНОВЫХ D₁- И D₂-РЕЦЕПТОРОВ В КОНТРОЛЕ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Е. Л. Альперина, М. М. Геворгян¹

Установлено, что у мышей линий СВА и С57BL/6J, не имеющих опыта социальных конфронтаций, предварительная блокада дофаминовых (DA) D₂-рецепторов галоперидолом предотвращает иммуностимуляцию, наблюдаемую при активации рецепторов D₁ типа селективным агонистом SKF 38393, что указывает на наличие функциональной связи основных типов DA-рецепторов в контроле иммунного ответа. Подобная взаимосвязь D₁- и D₂-рецепторов в механизмах нейроиммунотуляции обнаруживается также у мышей линии С57BL/6J с агрессивным и субмиссивным типами поведения, сформированными в условиях 10-дневного социального конфликта. Полученные данные свидетельствуют о проявлении D₁/D₂ межрецепторного взаимодействия в реализации DA-ергической иммуностимуляции независимо от генотипа и исходного психоэмоционального состояния животных.

Ключевые слова: дофаминергическая система мозга, взаимодействие дофаминовых рецепторов D₁ и D₂ типа, агонист D₁-рецепторов SKF 38393, блокатор D₂-рецепторов галоперидол, психоэмоциональное состояние, агрессия, субмиссия, иммуномодуляция

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время установлено, что для обеспечения иммуностимулирующего влияния дофаминергической (DA-ергической) системы необходимы не только участие двух основных типов DA-рецепторов — D₁- и D₂ [2, 4], но и их функциональная взаимосвязь [3], которая является характерной чертой физиологической DA-ергической нейротрансмиссии [10, 12, 14]. Показано также, что эффекты на иммунный ответ селективных агонистов и антагонистов DA-рецепторов зависят от психоэмоционального состояния животных [4, 8], сопровождающегося, как известно, формированием определенной нейрохимической картины мозга [4, 11] с изменением чувствительности, плотности и, возможно, взаимодействия отдельных подтипов медиаторных рецепторов [1, 8, 11]. Более того, имеются данные о том, что нарушение количественного соотношения DA D₁- и D₂-рецепторов и их взаимодействия [15] играет важную роль в патогенезе некоторых неврологических и психических расстройств (болезнь Паркинсона, шизофрения), при которых существенно меняется иммунный статус организма [4, 6, 7, 13].

Учитывая сказанное, представлялось важным выяснить, проявляется ли взаимосвязь DA D₁- и D₂-рецепторов в контроле иммунного ответа у животных, различающихся исходным психоэмоциональным состоянием.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 225 самцах мышей двух линий — СВА и С57BL/6J в возрасте 2–2,5 месяца массой 18–23 г, полученных из питомников СО РАМН (Томск) и НИИ физиологии (Новосибирск). Мышей содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и обычной диете. В каждой группе использовали не менее 10 животных. Опыты проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕС), одобренных Комитетом по медицинской этике НИИ физиологии СО РАМН.

Агрессивное и субмиссивное поведение у мышей линии С57BL/6J вырабатывали с использованием модели сенсорного контакта [9]. С этой целью равных по массе мышей попарно помещали в металлические экспериментальные клетки размером 28 × 14 × 10 см, разделенные на два отсека прозрачной перегородкой с отверстиями, физически разделявшей животных, но позволяющей им видеть и воспринимать запахи друг друга. После 2-дневного дистантного контакта самцов перегородку убирали, что приводило к агонистическому взаимодействию между ними. Тестирование столкновений проводили 1 раз в день по 10 мин в течение 10 дней. Контролем служили самцы, рассаживаемые на 5 дней в индивидуальные клетки.

Для активации DA-рецепторов D₁ типа использовали селективный агонист (±) SKF 38393 HCl (1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-(1H)-3-benzazepine-7,8-diol hydrochloride, “ICN Biomedicals Inc.”, США) (SKF 38393)

¹ Лаборатория механизмов нейрохимической модуляции (зав. — Г. В. Идова) НИИ физиологии СО РАМН, Новосибирск, 630117, ул. акад. Тимакова, 4.

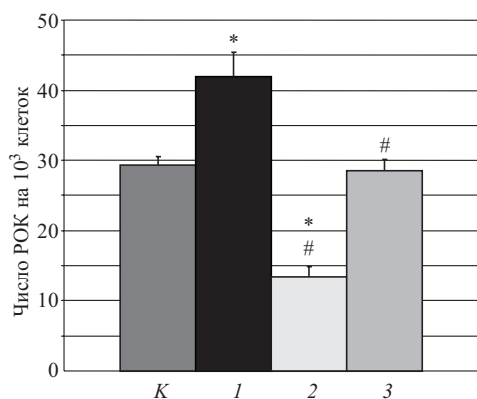


Рис. 1. Снятие иммуностимулирующего эффекта агониста D₁-рецепторов SKF 38393 предварительной блокадой D₂-рецепторов галоперидолом у мышей линии СВА, иммунизированных эритроцитами барана ($5 \cdot 10^8$).

К — контроль, 1 — введение SKF 38393 в дозе 5 мг/кг за 30 мин до иммунизации, 2 — введение галоперидола в дозе 2 мг/кг за 30 мин до иммунизации, 3 — введение галоперидола + SKF 38393 с интервалом 20 мин. Различия значимы по сравнению: * — $p < 0,001$ с контролем, # — $p < 0,001$ по сравнению с группой 1.

в дозах 5 и 20 мг/кг. Для блокады DA D₂-рецепторов применяли галоперидол (“Ферейн”, Россия) в дозе 2 мг/кг. SKF 38393 растворяли в дистиллированной воде, галоперидол — в физиологическом растворе. Оба препарата вводили внутривенно в объеме 0,2 мл растворителя на животное за 30 мин до иммунизации. В случае их совместного использования галоперидол вводили за 20 мин до SKF 38393. Контрольные животные получали внутривенно равные объемы соответствующего растворителя.

Иммунизацию осуществляли эритроцитами барана (ЭБ) однократно в хвостовую вену в дозе $5 \cdot 10^8$ клеток в 0,5 мл физиологического раствора. Иммунный ответ оценивали на 5-й день после иммунизации по числу розеткообразующих клеток (РОК) в селезенке [5].

Полученные данные обрабатывали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим парным сравнением по t-критерию Стьюдента. Статистическую обработку проводили, используя стандартный пакет программ Statistica for Windows для персональных компьютеров.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У мышей линий СВА (рис. 1) и C57BL/6J (рис. 2) с неизменным психоэмоциональным состоянием введение селективного агониста DA D₁-рецепторов SKF 38393 значительно повышало уровень иммунной реакции, в то время как блокада D₂-рецепторов галоперидолом приводила к ее подавлению, что, так же как и ранее полученные результаты [2], указывает на вклад обоих типов DA рецепторов в модуляцию иммунных реакций.

В настоящее время взаимодействие D₁- и D₂-рецепторов рассматривается как один из важных рецепторных механизмов, обеспечивающих множественные ре-

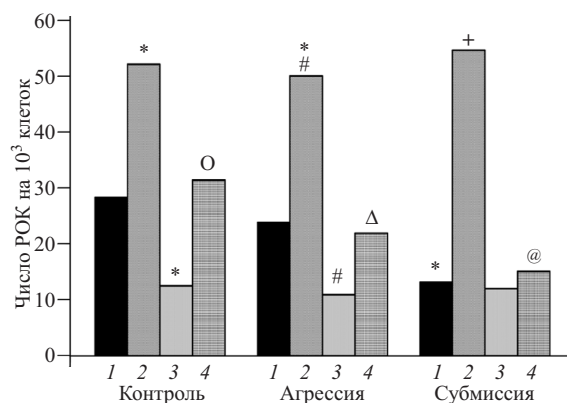


Рис. 2. Снятие иммуностимулирующего эффекта агониста D₁-рецепторов SKF 38393 предварительной блокадой D₂-рецепторов галоперидолом у иммунизированных эритроцитами барана ($5 \cdot 10^8$) мышей линии C57BL/6J с различным психоэмоциональным состоянием.

1 — введение растворителя, 2 — введение SKF 38393 (20 мг/кг), 3 — введение галоперидола (2 мг/кг), 4 — галоперидол + SKF 38393 с интервалом 20 мин. Различия значимы по сравнению: * — $p < 0,001$ с контрольной (отсутствие опыта конфронтаций) группой 1; ^o — $p < 0,01$ с контрольными мышами группы 2; # — $p < 0,001$ по сравнению с агрессивными мышами группы 1; ^Δ — $p < 0,001$ с агрессивными мышами группы 2; ⁺ — $p < 0,001$ с субмиссивными мышами группы 1; [@] — $p < 0,001$ с субмиссивными мышами группы 2.

гуляторные влияния DA-ергической системы [10, 14]. Так, существуют данные о том, что эффекты комбинированного использования агонистов D₁- и D₂-рецепторов на некоторые электрофизиологические или поведенческие реакции, которое в большинстве случаев является взаимоусиливающим (синергичным), могут блокироваться либо D₁-, либо D₂-антагонистами [10, 14]. Ранее нами был выявлен синергизм в действии на иммунный ответ сочетанного введения двух агонистов данных типов рецепторов (SKF 38393 — для D₁- и квинпиrola — для D₂-рецепторов) [3].

Настоящие эксперименты показали, что у мышей линии СВА (рис. 1), так же как и у мышей линии C57BL/6J (рис. 2), не имеющих опыта социальных конфронтаций, предварительная блокада D₂-рецепторов галоперидолом полностью отменяла иммуностимуляцию, вызванную активацией D₁-рецепторов SKF 38393, что наряду с D₁/D₂ синергизмом [3] является отражением тесных функциональных взаимоотношений D₁- и D₂-рецепторов в контроле иммунного ответа.

В связи с тем что D₁/D₂ межрецепторная взаимосвязь необходима для более полного проявления эффектов DA-ергической нейротрансмиссии [10, 14], она может иметь существенное значение не только для модуляции иммунного ответа у контрольных животных, но и при изменении их психоэмоционального состояния. Показано, что характер иммунного реагирования при фармакологических воздействиях, меняющих активность рецепторов, которые вовлечены в регуляцию и поведения, и иммунных реакций [1, 2, 4, 11], зависит

от исходного психоэмоционального статуса животных [4, 8].

Иммунный ответ у агрессивных мышей линии C57BL/6J после 10-дневного тестирования конфронтаций практически не изменялся по сравнению с контролем (рис. 2), что отмечалось и в предыдущих наших исследованиях [4, 8]. Активация D₁-рецепторов SKF 38393 у агрессивных мышей этой линии приводила к значительному повышению иммунной реакции как по сравнению с контролем (отсутствие опыта конфронтаций), так и с агрессивными мышами, не получавшими препарат (рис. 2). Блокада D₂-рецепторов галоперидолом у агрессивных C57BL/6J мышей не только подавляла иммунный ответ, как уже отмечалось ранее [8], но и препятствовала проявлению иммуностимулирующего эффекта SKF 38393 (рис. 2).

Что касается субмиссивных C57BL/6J мышей, то у них в результате 10-дневного тестирования конфронтаций уровень иммунного ответа снижался по сравнению с контролем, что является характерным для данной линии [4]. Активация у них D₁-рецепторов SKF 38393, так же как у контрольных и агрессивных животных, вызывала выраженную иммуностимуляцию. Галоперидол на фоне уже сниженной иммунной реакции практически не повлиял на ее уровень, что согласуется с ранее полученными результатами [8]. Однако после его предварительного введения повышения иммунного ответа под воздействием SKF 38393 у субмиссивных мышей не происходило (рис. 2).

Следовательно, предварительная блокада DA D₂-рецепторов предотвращает стимуляцию иммунного ответа, вызванную активацией рецепторов D₁ типа у мышей линии C57BL/6J с агрессивным и субмиссивным типами поведения, сформированными в условиях 10-дневного социального конфликта.

ВЫВОДЫ

1. У мышей линий CBA и C57BL/6J, не имеющих опыта социальных конфронтаций, на фоне блокады DA D₂-рецепторов галоперидолом не происходит увеличения иммунного ответа, обычно наблюдаемого при активации D₁-рецепторов селективным агонистом SKF 38393.

2. Блокада DA D₂-рецепторов галоперидолом препятствует проявлению иммуностимулирующего действия агониста D₁-рецепторов SKF 38393 у мышей линии C57BL/6J с агрессивным и субмиссивным типами поведения.

3. Функциональная взаимосвязь между D₁- и D₂-рецепторами в реализации DA-ергической иммуностимуляции проявляется независимо от генотипа и исходного психоэмоционального состояния животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. П. Бондарь, Н. Н. Кудрявцева, *Рос. физиол. журн.*, **89**(8), 992 – 1000 (2003).
2. Л. В. Девойно, Г. В. Идова, Е. Л. Альперина и др., *Нейроиммунология*, **III**(1), 1 – 8 (2005).
3. Л. В. Девойно, Е. Л. Альперина, М. М. Геворгян, М. А. Чейдо, *Бюл. exper. биол.*, **141**(5), 488 – 450 (2006).
4. Л. В. Девойно, Г. В. Идова, Е. Л. Альперина, *Психонейроиммуномодуляция. Поведение и иммунитет. Роль "нейромедиаторной установки мозга"*, Наука, Новосибирск (2009).
5. Г. В. Идова, М. А. Чейдо, Л. В. Девойно, *Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол.*, **2**, 57 – 60 (1976).
6. Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева, С. В. Макаров, Р. И. Сепишвили, *Нейроиммунопатология*, Изд-во НИИ Общей патологии и патофизиологии, Москва (2003).
7. В. Я. Семке, Т. П. Ветлугина, Т. И. Невидимова и др., *Клиническая психонейроиммунология*, "РАСКО", Томск (2003).
8. G. V. Idova, M. A. Cheido, and E. N. Zhukova, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **37**(7), 725 – 729 (2007).
9. N. N. Kudryavtseva, *Aggressive Behavior*, № 17, 285 – 291 (1991).
10. G. J. LaHoste, B. L. Henry, J. F. Marshall, *J. Neuroscience*, **20**(17), 6666 – 6671 (2000).
11. K. A. Miczek, E. W. Fish, J. F. De Bold, et al., *Psychopharmacology (Berl.)*, **163**(3 – 4), 434 – 458 (2002).
12. C. Missale, S. R. Nash, S. W. Robinson, et al., *Physiol. Rev.*, **78**(1) 196 – 214 (1998).
13. M. Rothermundt, V. Arolt, *Psychoneuroimmunology*, 4th ed., New York (2007).
14. H. D. Schmidt, R. C. Pierce, *Neuroscience*, **142**(2), 451 – 461, (2006).
15. P. Seeman, *Expert. Opin. Ther. Targets*, **10**(4), 515 – 531 (2006).

Поступила 13.11.09

FUNCTIONAL INTERPLAY OF DOPAMINE D₁ AND D₂ RECEPTORS IN THE IMMUNE RESPONSE CONTROL IN DIFFERENT PSYCHOEMOTIONAL STATES

E. L. Al'perina and M. M. Gevorgyan

Institute of Physiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, ul. akad. Timakova 4, Novosibirsk, 630117, Russia

It is established that preliminary blockade of dopamine (DA) D₂ receptors with haloperidol prevents immunostimulation observed upon the activation of D₁ receptors with selective agonist SKF 38393 in mice of the CBA and C57BL/6J strains having no experience in social confrontations. These data are indicative of the functional interconnection between DA receptors of the D₁ and D₂ subtypes in the immune response control. Similar link between these DA receptor subtypes has been also found in C57BL/6J mice conditioned to display aggressive or submissive behaviors during 10-day social encounter testing. The data obtained give evidence that the interaction between D₁ and D₂ receptors is manifested in animals with various genotypes and psychoemotional states.

Key words: Dopaminergic cerebral system, interaction of D₁ and D₂ dopamine receptors, D₁-receptor agonist SKF 38393, D₂-receptor blocker haloperidol, aggression, submission, immunomodulation