

НОВАЯ ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МОДЕЛЬ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Н.А. Бондаренко, кандидат биологических наук, Р.У. Островская, доктор медицинских наук,
Т.А. Гудашева, член-корреспондент РАН, А.Д. Дурнев, член-корреспондент РАН

Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова РАН,
Российская Федерация, 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8

E-mail: rita.ostrovskaya@gmail.com

Введение. Исходя из литературных данных о роли нарушений перцептивных процессов в генезе шизофрении и отсутствия экспериментальных моделей этой формы когнитивной патологии, предложен оригинальный тест инстинктивной аверсии (ТИА).

Цель. Оценка трансляционной валидности теста, для чего изучен эффект препаратов из группы классических, атипичных нейролептиков и нового дипептидного нейролептика Дилепт в тесте ТИА с последующим сравнением с их активностью в известных тестах, применяемых для скрининга нейролептиков: антагонизм с апоморфином (АПО) в тесте вертикализации и с л-ДОФА — в тесте экстраполяционного избавления (ТЭИ).

Материал и методы. Эксперименты, выполненные на беспородных крысах (тесты ТИА и ТЭИ) и мышах CC57/W (тест вертикализации), проводили с использованием оборудования компании НПК «Открытая наука» (Россия). АПО вводили в дозе 2 мг/кг подкожно, л-ДОФА (Мадопар) — в дозе 125 мг/кг внутривentricularно.

Результаты. Показано, что все изученные нейролептики, независимо от их химической структуры, устраняют вызванные АПО нарушение инстинктивной аверсии, вертикализацию, а также обусловленное л-ДОФА нарушение ТЭИ. Вызванное АПО нарушение способности к подныриванию в ТИА отмечено у взрослых и половозрелых крыс (соответственно в возрасте 90 и 50 дней жизни), но отсутствует у 18-дневных крысят (неполовозрелых). Обсуждается вопрос о возможных особенностях нейрохимических механизмов действия используемых дофаминергических анализаторов (АПО и л-ДОФА) как причине различий в уровне пороговых доз нейролептиков в этих тестах.

Заключение. Предложенная модель инстинктивной аверсии соответствует критериям конструктивной, очевидной и предсказательной валидности.

Ключевые слова: шизофрения, когнитивный дефицит, нейролептики, трипептоидный аналог нейротензина Дилепт

NEW TRANSLATIONAL MODEL OF COGNITIVE DEFICIT IN SCHIZOPHRENIA

N.A. Bondarenko, R.U. Ostrovskaya, T.A. Gudasheva, A.D. Durnev

Research Zakusov Institute of Pharmacology, Baltiyskaya st., 8, Moscow, Russian Federation, 125315

E-mail: rita.ostrovskaya@gmail.com

Introduction. Taken into account the literature data on the leading role of perceptual deficit in the pathogenesis of schizophrenia and the lack of experimental models of this impairment we proposed the novel test of instinctive aversion (TIA). The work was performed in order to evaluate the translational validity of this test in the study of the effect of different neuroleptics: representing the group of typical, atypical neuroleptics, as well as novel, neurotensin dipeptide analog Dilept in TIA test and to compare with their activity in tests commonly used for screening of neuroleptics: apomorphine (APO) induced climbing and L-DOPA induced disturbance in the test of extrapolative escape (TEE).

Methods. Experiments were performed on outbred rats (TIA and TEE) and CC57/W mice (climbing test) by using the equipment of «Open Science» Company. APO in doses of 2 mg/kg and L-DOPA (Madopar) in doses of 125 mg/kg were administered subcutaneously or intraperitoneally correspondingly.

Results. All neuroleptics under study independently on their chemical structure demonstrated the ability to ameliorate the effect of APO in TIA. Their activity was confirmed in standard tests. TIA was shown to exist in adult (PD 90) or youngsters (PD 50) only, but not in immature rats. Peculiarities of neurochemical mechanisms underlying the effect of APO and L-DOPA are proposed to be a reason of certain difference in the level of threshold doses for all three tests.

Conclusion. The suggested model meets criteria of constructive, obvious and predictive validity and is suitable for the screening of neuroleptics.

Key words: schizophrenia, modeling of cognitive deficits, antipsychotics, Dilept, neurotensin dipeptide analogue

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения является хроническим психическим заболеванием, поражающим до 1% населения мира [1]. Симптоматология шизофрении включает позитивные (бред, галлюцинации) и негативные

(отсутствие мотиваций, бедность речи и выражения эмоций) симптомы, когнитивный дефицит (нарушения внимания, памяти, скорости обработки информации, отсутствие способности к целенаправленной активности). Проявления когнитивного дефицита

возникают в большинстве случаев до развития позитивной и негативной симптоматики [2]. Антипсихотические лекарственные средства, доступные для клинического применения в настоящее время, способны улучшить лишь некоторые из позитивных и негативных симптомов, но не устраняют нарушения когнитивных функций; ряд типичных нейролептиков вызывает даже углубление когнитивной недостаточности [3]. Отсутствие эффективных препаратов для лечения когнитивного дефицита при шизофрении определяет актуальность поиска новых нейролептиков, лишенных отрицательного влияния на когнитивные функции, а это, в свою очередь, диктует необходимость создания трансляционных моделей для их доклинического изучения и дальнейшего переноса в клиническую практику. Этот перенос составляет основную задачу трансляционной медицины, являющейся важным направлением развития молекулярной медицины [4].

Современное состояние вопроса. До недавнего времени в качестве основной модели когнитивной патологии рассматривалось нарушение претормозного торможения стартового импульса (prepulse inhibition — PPI). Этот феномен заключается в уменьшении моторной реакции на сверхпороговый звуковой раздражитель предшествующим подпороговым стимулом. PPI является проявлением торможения сенсомоторных реакций; его дефицит лежит в основе нарушения селективного внимания у шизофреников [5]. Эффективность нейролептиков в отношении модельных нарушений PPI коррелирует с их клинической активностью [6]. В эксперименте дефицит PPI моделируется введением дофаминопозитивных либо глутаматнегативных веществ. При этом типичные нейролептики устраняют только дефицит, вызванный агонистами дофамина, а атипичные — дефицит, вызванный блокаторами глутаматных рецепторов [7]. Нейролептики могут влиять на модельное нарушение PPI (апоморфин — АПО, кетамин, фенциклидин) и не через механизм внимания. Это создает трудности в интерпретации данных при использовании данной модели. Недостатком PPI как трансляционной модели является также то, что его дефицит характерен не только для шизофрении, но и для ряда других психических заболеваний [7].

В последнее время большое внимание уделяется роли перцептивных процессов в генезе шизофрении [8]. Перцепция — первичное выделение комплекса стимулов из их множества. Для шизофрении характерна утрата способности формировать целостный образ объекта, в частности выделять контур объекта из «зашумленного» пространства (contour integration), что наблюдается в психологическом тесте «проба Поппенрейтера» [9–12]. У животных, как и у человека, существует врожденная способность к выделению в среде специфических стимулов-релизеров инстинктивного поведения («врожденных гештальтов») [13].

Ранее было показано, что если крысу, впервые в жизни попавшую в воду, накрыть прозрачной во-

ронкой, у нее возникает инстинктивная реакция избегания воронки (подныривание) [14]. Стимулом-релизером данной реакции является геометрическая форма воронки — конус с углом при вершине около 60° [15]. Данный тест был нами обозначен как тест инстинктивной аверсии (ТИА). Предварительные исследования показали, что АПО нарушает способность крыс к подныриванию в ТИА. Введение АПО крысам и мышам широко применяется для создания модельной патологии поведения в тестах скрининга новых соединений с предполагаемой нейролептической активностью, в том числе в тесте PPI [6, 16–18]. В настоящей работе мы использовали ТИА в сочетании с АПО для создания трансляционной модели нарушения перцептивной способности к «интеграции контура» у крыс и изучения активности нейролептиков на этой модели.

Известно, что валидность трансляционной модели — это комплексная характеристика, включающая несколько компонентов. Конструктивная валидность (Construct validity) определяет степень адекватности метода интерпретации экспериментальных данных теории, т.е. характеризует способность теста к измерению такого свойства метода, которое было обосновано сформулированной гипотезой. Это наиболее сложный вид валидности, адекватность которого проверяется очевидной валидностью (Face validity). Данный вид валидности основан на оценке феноменологического сходства между поведением, оцениваемым на экспериментальной модели, и специфической симптоматикой у человека. Предсказательная валидность (Predictive validity) отражает пригодность модели для предсказания эффективности в клинической практике [19].

Целью настоящей работы была оценка перечисленных видов валидности теста ТИА+АПО как модели нарушения перцептивных функций, имитирующих их нарушение при шизофрении. В наши задачи входило изучение эффектов известных представителей класса классических (галоперидол) и атипичных (сульпирида, клозапина) нейролептиков в новом тесте ТИА+АПО, сравнение с их активностью в известных тестах — апоморфиновая вертикализация (АПО-В) и антагонизм с нарушенным л-ДОФА целенаправленным поведением подныривания у крыс в тесте экстраполяционного извлечения (ТЭИ). С применением этого набора тестов был исследован также новый атипичный нейролептик Дилепт (метилловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина) — оригинальный дипептидный препарат, созданный в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова [20, 21] на основе структуры нейротензина — эндогенного тридекапептида, играющего важную роль в патогенезе шизофрении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Животные

Работа проведена на белых беспородных крысах-самцах в возрасте 18 дней (крысята), 50 дней (неполовозрелые крысы) и 90 дней (взрослые) (тесты ТИА

и ТЭИ) а также мышах линии СС57/W массой 25–28 г (тест АПО-В).

Исследования одобрены комитетом по био-медицинской этике ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова. Эксперименты проводили с соблюдением принципов гуманного обращения с экспериментальными животными (Приказ МЗ СССР №755, Приложение 4 от 12.08.1977). Содержание, уход и кормление животных регламентировались санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) — Правилами по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Европейская конвенция, Страсбург, 1986). Умерщвление животных проводили методом декапитации в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, утвержденными приказом МЗ СССР от 12.08.1977.

Вещества

Применяли АПО, л-ДОФА (препарат Мадопар-125), галоперидол (Haloperidol — Richter), сульпирид (Eglonil), клозапин (Leronex), Ремоксиприд (Roxiam), Дилепт. Все вещества, кроме АПО, суспензировали в физиологическом растворе с добавлением ТВИН-80 и вводили внутривенно. АПО растворяли в физиологическом растворе с добавлением 0,1% аскорбиновой кислоты и вводили подкожно.

Поведенческие тесты

1. Тест АПО-В проводили с использованием оборудования компании НПК «Открытая наука» (Россия) в соответствии с методикой [22]. Изучаемые нейрорепетики вводили внутривенно (в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела животного) за 20 мин до подкожной инъекции АПО в дозе 2,0 мг/кг (в объеме 0,05 мл на 10 г массы тела животного). Животным контрольной группы вводили соответствующий объем физиологического раствора. Через 10 мин после инъекции АПО начинали визуальную регистрацию поведения мышей. Через каждые 2 мин (5 раз за каждые 10 мин) поведение мышей оценивали на про-

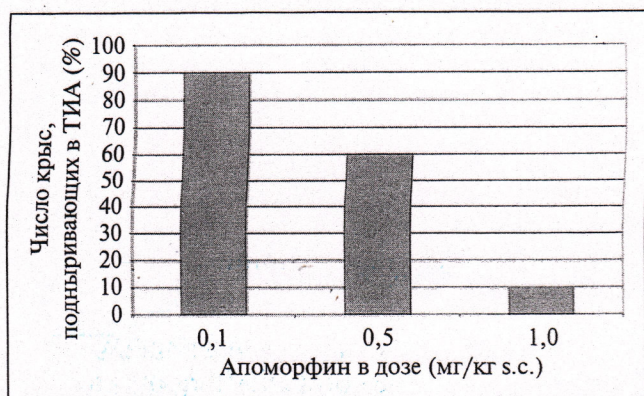


Рис. 1. Влияние различных доз АПО на выполнение взрослыми крысами подпрыгивания в ТИА

тяжении 10-секундного интервала по следующей шкале: 0 — ни одной лапы животного нет на сетке; 1 — одна лапа животного находится на сетке; 2 — две лапы животного находятся на сетке; 3 — три лапы животного находятся на сетке; 4 — четыре лапы животного находятся на сетке. Индекс вертикализации подсчитывали для каждого животного как сумму баллов за выбранный период наблюдения.

2. Тест экстраполяционного избегания (ТЭИ), основанный на свойственной лабораторным грызунам аверсии воды, проводили с использованием установки производства НПК «Открытая наука» в соответствии с методикой Н.А. Бондаренко [23]. Крыс помещали в прозрачный цилиндр, нижним концом погруженный в емкость с водой (температура 24°C, высота столба воды 20 см) на глубину 2 см. Диаметр цилиндра выбирали в соответствии с размерами животного. На протяжении последующего 2-минутного интервала регистрировали способность крысы избавиться от цилиндра, поднырнув под его нижним краем. Для каждого животного тестирование в ТЭИ применяли дважды: 1-й раз — у интактных крыс, для выявления особей, исходно не способных к подныриванию в ТЭИ (таких крыс выводили из эксперимента). Спустя 24 ч после 1-го тестирования животным внутривенно вводили раствор изучаемого вещества (в объеме 0,2 мл на 100 г массы тела), а спустя 10 мин внутривенно вводили л-ДОФА (препарат Мадопар-125) в дозе 125 мг/кг. Спустя еще 60 мин животных повторно помещали в ТЭИ. Минимальное количество крыс в группе — 5 особей.

3. В ходе теста инстинктивной аверсии (ТИА) крысу опускали в емкость с водой (температура 24°C, высота столба воды 20 см) и сразу же голову плавающего животного накрывали прозрачной стеклянной химической воронкой (угол при вершине составлял 60°). Диаметр воронки был равен диаметру цилиндра в ТЭИ для животных соответствующего размера. Нижний край воронки погружали в воду на глубину 2 см. На протяжении последующего 1-минутного интервала регистрировали способность животного избавиться из воронки, поднырнув под ее нижним краем. Раствор изучаемого вещества (в объеме 0,2 мл на 100 г массы тела животного) вводили внутривенно, а спустя 30 мин подкожно вводили АПО в дозе 1,0 мг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного. Спустя 15 мин после введения АПО животное помещали в установку ТИА. Минимальное количество крыс в группе — 5 особей.

Статистика

Полученные данные обработаны с применением пакета Statistica 6.0 и использованием непараметрических критериев Манна-Уитни. Для сравнения выборок использовали непараметрический тест углового преобразования Фишера. Результаты теста апоморфиновой вертикализации представлены в виде медиан (в скобках — значения нижнего и верхнего квартилей).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. *Влияние АПО на поведение в ТИА.* Как следует из данных, представленных на рис. 1, нарушение АПО способности взрослых крыс к подныриванию в ТИА проявляет четкую дозозависимость: начальная эффективная доза АПО составляет 0,5 мг/кг, наибольшая выраженность эффекта АПО наблюдается при введении доз 1,0 и 2,0 мг/кг.

Для определения периода максимального эффекта АПО в ТИА мы оценивали поведение крыс в разные сроки после введения АПО. Полученные данные приведены на рис. 2.

Максимально выраженный эффект АПО в отношении поведения крыс в ТИА зафиксирован спустя 15 мин после его подкожного введения, т.е. в интервале, совпадающим с периодом специфической активации дофаминовых D_2 -рецепторов [24]. Это позволяет предположить возможное участие D_2 -рецепторов в механизме модельной патологии перцепции в ТИА+АПО.

Исходя из полученных данных, для индукции модельной патологии в последующих экспериментах животным вводили АПО подкожно в дозе 1,0 мг/кг; его влияние на поведение в ТИА оценивали через 15 мин после введения.

2. *Сравнение эффективности нейролептиков в трех использованных тестах.* Следующий этап исследования был посвящен сравнению эффективности нейролептиков в тестах ТИА+АПО, ТЭИ+л-ДОФА и АПО-В.

Данные, полученные при сравнении тестов ТИА и ТЭА, приведены в табл. 1.

Таким образом, все изученные нейролептики проявили антагонизм с АПО в тесте ТИА+АПО, что доказывает наличие предиктивной валидности предлагаемого теста. Следует отметить, что для достижения этого эффекта было необходимо введение более высоких доз сульпирида, ремоксирида, галоперидола и дилепта, чем для ослабления влияния л-ДОФА на поведение подныривания крыс в ТЭИ. Исключением явился клозапин, который в тесте ТИА+АПО был эффективен в значительно меньших дозах, чем в тесте ТЭИ+ДОФА (см. табл. 1). Можно предположить, что причиной таких различий является неодинаковый механизм индукции поведения подныривания в ТИА и ТЭИ. Подныривание в ТЭИ возникает как целенаправленное поисковое поведение животных и высокочувствительно к действию различных дофаминиметиков (л-ДОФА, АПО, амфетамин) [23]. Подныривание в ТИА является формой инстинктивного поведения; оно не нарушается при введении л-ДОФА [14, 15, 25, 26]. Можно предположить, что различие нейрохимических эффектов АПО и л-ДОФА существенно для реализации эффектов нейролептиков в этих тестах.

Известно, что АПО имеет сложный рецепторный профиль: он активирует дофаминовые рецепторы D_1 - и D_2 -подтипов, а также является антагонистом 5-HT_{2A} - и 5-HT_{2C} -рецепторов [27]. Клозапин при одно-

кратном введении не только блокирует дофаминовые $D_{2/3}$ -рецепторы, но и является агонистом $5\text{-HT}_{2A/2C}$ - и 5-HT_{1A} -рецепторов [28, 29]. Таким образом, для АПО и клозапина возможны нейрохимические взаимодействия типа агонист – антагонист в отношении как дофаминовых, так и серотониновых рецепторов. Механизм действия л-ДОФА отличается от действия АПО. л-ДОФА оказывает влияние на дофаминергические,



Рис. 2. Зависимость выраженности повреждающего эффекта АПО на реакцию подныривания взрослых крыс в ТИА от времени, прошедшего после введения. Достоверность различий по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
НЕЙРОЛЕПТИКОВ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ
ПОВЕДЕНИЯ ПОДНЫРИВАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ
КРЫС В ТЕСТАХ ТИА+АПО И ТЭИ + л-ДОФА

Вещество (доза, мг/кг)	n	Число крыс в тестах (%)	
		ТИА+АПО	ТЭИ+л-ДОФА
Контроль	20	10	20
Сульпирид			
8,0	5	20	40
16,0	10	40	60*
32,0	5	80**	20***
Ремоксирид			
0,4	5	20	60*
0,8	5	80**	60*
1,6	5	80**	20***
Клозапин			
3,0	5	60*	20
6,0	5	80**	20***
12,0	10	80**	60*
Галоперидол			
0,1	10	60*	80*
0,5	5	80**	40
Дилепт			
0,8	10	80**	60*

Примечание. Достоверность различий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по отношению к контролю; *** – $p < 0,05$ по отношению к ТИА+АПО.

серотонинергические и норадренергические нейроны, а образующийся в них дофамин вытесняет соответствующие медиаторы в синаптическую щель [30]. В этих условиях клозапин, по-видимому, не способен эффективно конкурировать за места связывания с эндогенным серотонином, что может обуславливать его низкую эффективность в тесте ТЭИ+ДОФА.

Кривая зависимости эффекта сульпирида, ремоксиприда и галоперидола от дозы в тесте ТЭИ+ДОФА имела U-образный характер. Ранее аналогичные свойства были обнаружены у клозапина и дилепта [23]. Такой тип зависимости характерен для взаимодействия веществ с D_1 - и D_2 -дофаминовыми рецепторами у человека [31, 32] и животных [33]. В тесте ТИА+АПО ни один из изученных нейролептиков не продемонстрировал U-образной кривой зависимости эффекта от дозы. На основании этого можно предположить, что механизм действия нейролептиков в ТИА+АПО отличается от такового в ТЭИ+л-ДОФА.

Далее в ходе исследования сравнивали чувствительность к действию нейролептиков тестов ТИА+АПО и АПО-В. При использовании теста вертикализации результаты исследования обычно пред-

ставляют в виде суммы баллов (индекс вертикализации — ИВ) за выбранный период наблюдения. В настоящей работе, используя показатель ИВ, подсчитанный за период с 10-й по 60-ю минуту после введения АПО, мы обнаружили высокую эффективность сульпирида, ремоксиприда, галоперидола и дилепта. Однако по показателю ИВ, подсчитанному за период с 10-й по 20-ю минуту после введения АПО, антагонизм с АПО наблюдался только у избирательных блокаторов дофаминовых D_2 -рецепторов сульпирида и ремоксиприда. Кривая зависимости эффекта сульпирида от дозы имела U-образный характер, присущий взаимодействию с D_2 -рецепторами. Блокатор D_1/D_2 -рецепторов галоперидол и новый атипичный нейролептик дилепт в этот период наблюдения были неэффективны (табл. 2). Полученные данные согласуются с гипотезой А. Megens и соавт., по которой АПО именно в 1-й период после введения максимально активирует D_2 -рецепторы, следствием чего и является высокая чувствительность поведения животных в этот период к действию избирательных D_2 -блокаторов. Эффект нейролептиков в поздние сроки после введения АПО менее специфичен [24].

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ
ВЫЗВАННОЙ АПО СТЕРЕОТИПНОЙ ВЕРТИКАЛИЗАЦИИ
В ТЕСТЕ АПО-В У МЫШЕЙ ЛИНИИ СС57/W**

Вещество в дозе (мг/кг)	Число животных (n)	ИВ после введения АПО	
		через 10–20 мин	через 10–60 мин
Физиологический раствор + АПО	18	16,5 (12,0–18,0)	93 (90–111)
Сульпирид			
8	6	11,0 (6,0–14,0)*	78 (51–96)
16	6	8,0 (2,0–15,0)*	72 (51–75)**
32	6	12,0 (10,0–13,0)	84 (66–87)*
Ремоксиприд			
0,4	6	19,0 (9,5–20,0)	99 (84–93)
0,8	6	16,0 (6,0–19,0)	102 (75–114)
1,6	6	7,0 (2,5–8,0)*	48 (12–75)*
Галоперидол			
0,1	6	9 (8,0–19,0)	33 (7–59)*
Дилепт			
0,8	6	15,0 (5,0–16,0)	23 (8–57)*

Примечание. Результаты представлены в виде медианы; в скобках — нижний и верхний квартили; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по отношению к контролю.

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ АПО НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА В ТИА

Группа	Число крыс, подыгрывающих в ТИА с учетом возраста (%)		
	крысята	половозрелые	взрослые
Контрольная	100	100	100
АПО	90	10*	10*

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению к контролю и к показателю у 18-дневных крысят.

Проведенные эксперименты показали, что нейролептики различаются по эффективности в тестах ТИА+АПО, ТЭИ+л-ДОФА и АПО-В. Сульпирид был максимально эффективен в тесте АПО-В (через 10–20 мин после введения АПО), ремоксиприд и галоперидол — в тесте ТЭИ+л-ДОФА, клозапин — в ТИА+АПО. Дилепт был одинаково эффективен как в ТИА+АПО, так и в ТЭИ+л-ДОФА. Эти данные соотносятся со спецификой эффективности нейролептиков в отношении различных симптомов шизофрении. Клозапин имеет приоритет при терапии продуктивной симптоматики, сульпирид в низких дозах проявляет антидепрессантную активность [34, 35]. Ремоксиприд, как и галоперидол, эффективен в отношении галлюцинаторно-бредовой симптоматики [36]. Новый атипичный нейролептик дилепт, ранее отобранный в ряду пептидных аналогов сульпирида [21], оказывает антипсихотическое, прокогнитивное и психостимулирующее действие [37]. Сопоставляя клинические и экспериментальные

данные, можно заключить, что каждый из тестов (ТИА+АПО, ТЭИ+л-ДОФА и АПО-В) позволяет оценить возможную специфику терапевтического эффекта нейролептиков.

Манифестация шизофрении у человека обычно происходит в подростковый период [38]. Одним из аргументов, подтверждающих конструктивную валидность поведенческого теста как модели психопатологии при шизофрении, является отсутствие соответствующей модельной патологии у животных в период детства (у крыс он заканчивается через 21-й день после рождения) [39]. Мы обнаружили, что АПО нарушает способность к подныриванию в ТИА исключительно у взрослых и половозрелых крыс (в возрасте соответственно 90 и 50 дней), не влияя на поведение 18-дневных крысят (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Было выполнено сравнительное изучение эффектов классических (галоперидол) и атипичных (сульпирид, клозапин и ремоксиприд) нейролептиков в тестах ТИА+АПО, АПО-В и ТЭИ, а также оригинального дипептидного нейролептика дилепт, антипсихотическая активность которого, сочетающаяся с положительным когнитотропным эффектом, выявлена сначала в эксперименте [21, 23, 40], а затем подтверждена у пациентов с шизотипическими расстройствами [37].

Подтверждена активность нейролептиков не только в описанных ранее тестах АПО-В и антагонизма с л-ДОФА в тесте ТЭИ, но также и во вновь разработанном тесте ТИА+АПО. Установлено, что для всех изученных нейролептиков, за исключением клозапина, эквивалентные дозы в тесте ТИА были несколько выше, чем в тесте ТЭА. Это, возможно, связано с различиями в медиаторных механизмах действия АПО, используемого в тесте ТИА, л-ДОФА, применяемой для нарушения поведения в тесте ТЭИ (а именно с тем, что АПО активирует дофаминовые рецепторы D_1 - и D_2 -подтипов и является антагонистом $5-HT_{2A}$ и $5-HT_{2C}$, тогда как л-ДОФА — агонистом

дофаминергических, серотонинергических и норадренергических систем).

Как указывалась, значимость трансляционной модели определяется в основном тремя видами валидности — конструктивной, очевидной и предсказательной. Полученные в настоящей работе данные позволяют сделать заключение, что предложенная модель инстинктивной аверсии на крысах соответствует всем критериям валидности. Сходство симптомов нарушения восприятия геометрической фигуры в ТИА+АПО с наблюдаемым при шизофрении снижением способности к выделению контура объекта является аргументом в пользу очевидной валидности (face validity) данной модели. Отсутствие влияния АПО на поведение подныривания в ТИА у неполовозрелых крыс может рассматриваться как один из аргументов в пользу конструктивной валидности данной модели. Выявленная эффективность нейролептиков разной химической структуры в ТИА+АПО является аргументом в пользу предиктивной валидности данной модели.

Таким образом, описанная модель вызванного АПО нарушения инстинктивной аверсии может быть использована в доклинических исследованиях для изучения действия веществ с предполагаемой нейролептической активностью. В заключение следует подчеркнуть приоритетный характер предложенной трансляционной модели, поскольку, как подчеркивают S. Siegel и соавт. [11], при наличии убедительных клинических данных о том, что при шизофрении нарушается способность к интеграции контура как показателю, позволяющему определять положение объекта в окружающем мире, соответствующих экспериментальных моделей для оценки данного показателя у грызунов не описано. Применение этого информационно насыщенного, технически простого и не требующего дорогостоящего оборудования теста позволит не только повысить эффективность поиска нейролептиков, ослабляющих свойственный шизофрении когнитивный дефицит, но и получить информацию о механизмах развития этого важнейшего компонента данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sawa A., Snyder S.H. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science*. 2002; 296: 692–5.
2. Barch D.M., Ceaser A. Cognition in Schizophrenia: Core Psychological and Neural Mechanisms. *Trends Cogn. Sci.* 2012; 16 (1): 1–12.
3. Stip E. Cognition, schizophrenia and the effect of antipsychotics. *Encephale*. 2006; 32 (3 Pt 1): 341–50.
4. Пальцев М.А., Белушкина Н.Н. Трансляционная медицина — новый этап развития молекулярной медицины. *Молекулярная медицина*. 2012; 4: 3–6. (Paltsev M.A., Belushkina N.N. Translational medicine — a new stage of molecular medicine development. *Molekuljarnaya medicina (Russia)*. 2012; 4: 3–6 (in Russian)).
5. Geyer M.A., Krebs-Thomson K., Braff D.L., Swerdlow N.R. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology*. 2001; 156: 117–54.
6. Swerdlow N.R., Weber M., Qu Y., Light G.A., Braff D.L. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 199 (3): 331–88.
7. Geyer M.A. Are cross-species measures of sensorimotor gating useful for the discovery of procognitive cotreatments for schizophrenia? *Dialogues Clin Neurosci.* 2006; 8 (1): 9–16.
8. Badgaiyan R.D. Nonconscious processing and a novel target for schizophrenia research. *Open J. Psychiatr.* 2012; 2 (4A): 10.4236/ojpsych.2012.224047.
9. Javitt D.C. When Doors of Perception Close: Bottom-up Models of Disrupted Cognition in Schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2009; 5: 249–75.
10. Ершов Б.Б. Нарушения перцептивной организации психической деятельности больных шизофренией. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2011; 5 (222): 107–14. (Ershov B.B. Disturbances of psychic perceptive organization in schizophrenics. *Vestnik Juzhno-Uralskogo gosudarstvennogo Universiteta Seria Psihologia*. 2011; 5 (222): 107–14 (in Russian)).
11. Siegel S.J., Talpos J.C., Geyer M.A. Animal models and measures of perceptual processing in Schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013; 37 (9 0 0): 10.1016/j.neubiorev.2013.06.016.
12. Chen Y., Ekstrom T. Visual and associated affective processing of face information in schizophrenia: A selective review. *Curr. Psychiatry Rev.* 2015; 11 (4): 266–72.

13. Владимиров Э.Д. Психология животных: Учебное пособие. Самара: Самарский университет, 2010; 134.
(Vladimirova E.D. Psihologija zhivotnih: uchebnoe posobie. Samara. Samarskij universitet, 2010; 134 (in Russian))
14. Бондаренко Н.А. Реакции-двойники в поведении крыс. Всероссийская конференция по поведению животных: сб. тезисов. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2012; 19.
(Bondarenko N.A. «Twins reactions» in a rat's behavior. All-Russian conference on animal behavior: Coll. theses. M.: Tovarichstvo nauchnih izdaniy KMK, 2012; 19 (in Russian))
15. Бондаренко Нина А. 2014. «ГДЕ?» и «КАК?» в целенаправленном поисковом поведении крыс. Шестая международная конференция по когнитивной науке: Тезисы докладов. Калининград, 23–27 июня 2014 (Bondarenko N.A. «Where» and «how» in the spatial exploratory behavior of rats. The sixth international conference on cognitive science. Kaliningrad, June 23–27, 2014 (in Russian))
16. Puech A.J., Simon P., Boissier J.R. Benzamides and classical neuroleptics: comparison of their actions using 6 apomorphine-induced effects. *Eur. J. Pharmacol.* 1978; 50 (4): 291–300.
17. Раевский К.С., Наркевич В.Б. Методические указания по изучению нейролептической активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых веществ. М.: Ремедиум, 2000; 114–20.
18. Островская Р.У., Крупина Н.А., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ослабление дефицита предстимульного торможения дипептидным аналогом нейротензина, дипептом – прогностический признак его антипсихотического действия. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009; 72 (5): 3–7.
(Ostrovskaya R.U., Krupina N.A., Gudasheva T.A., Voronina T.A., Seredenin S.B. Attenuation of prepulse inhibition deficit by dipeptide analogue of neurotensin, Dipept as a prognostic sign of its antipsychotic activity. *Ekspierimentalnaja i klinicheskaja farmakologija.* 2009; 72 (5): 3–7 (in Russian))
19. Young J.W., Geyer M.A. Developing treatments for cognitive deficits in schizophrenia: The challenge of translation. *J. Psychopharmacol.* 2015; 29 (2): 178–96.
20. Gudasheva T.A., Voronina T.A., Ostrovskaya R.U., Zaitseva N.I., Bondarenko N.A., Briling V.K., Asmakova L.S., Rozantsev G.G., Seredenin S.B. Design of N-Acylprolyltyrosine "Tripeptoid" Analogues of Neurotensin as Potential Atypical Antipsychotic Agents. *J. Med. Chem.* 1998; 41 (3): 284–90.
21. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А., Островская Р.У., Розанцев Г.Г., Бондаренко Н.А. Замещенные пролиптирозины, обладающие психотропной активностью: Патент №2091390. Россия. Заявл. 28.02.95. Опубл. 27.09.97. Бюл. №27.
(Seredenin S.B., Voronina T.A., Gudasheva T.A., Ostrovskaya R.U., Rozantsev G.G., Bondarenko N.A. Substituted prolyltyrosines, possessing psychotropic activity. *Appl.* 28.02.95. Publ. 27.09.97. *Bul.* №27 (in Russian))
22. Profais P., Costentin J., Schwartz J.C. Climbing behavior induced by apomorphine in mice: a simple test for the study of dopamine receptors in striatum. *Psychopharmacology (Berl).* 1976; 50: 1–6.
23. Бондаренко Н.А. Поиск нейролептиков на основе анализа дофаминзависимого нарушения когнитивных функций: дис ... канд. биол. наук. М., 1992.
(Bondarenko N.A. The search of neuroleptics on the basis of dopamine-dependent cognitive deficit model. Moscow, PhD thesis, 1992 (in Russian))
24. Megens A.A., Hendrickx H.M.R., Lavreysen H., Langlois X Differential interaction of neuroleptics with apomorphine-induced behavior in rats as a function of changing levels of dopamine receptor stimulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013; 347 (3): 681–96 doi: 10.1124/jpet.113.207506.
25. Бондаренко Н.А. 2013. Изучение возможности формирования целенаправленного поведения у крыс с «одной пробы» в тесте «Экстраполяционное избегание». Эволюционная и сравнительная психология в России: традиции и перспективы. Под ред. А.Н. Харитонов. М.: Институт психологии РАН, 2013; 122–30.
(Bondarenko N.A., 2013. The «one sample» goal-directed behavioral formation in the extrapolatory escape test. Evolutionary and comparative psychology in Russia: traditions and perspectives. Ed. AN Khari-tonov. M.: Institute of Psychology, Russian Academy of Sciences, 2013; 122–30 (in Russian))
26. Бондаренко Н.А. Мышь, загнанная в угол. Поведение и поведенческая экология млекопитающих. Материалы 3-й научной конференции 14–16 апреля 2014 г., г. Черноголовка. М.: Тов-во научных изданий КМК.
(Bondarenko N.A. Mouse cornered in: behavior and behavioral ecology of mammals. Proceedings of the 3rd scientific conference on 14–16 April 2014., Chernogolovka. M.: Tovarichstvo nauchnih izdaniy KMK (in Russian))
27. Newman-Tancredi A., Cussac D., Quentric Y. et al. Differential Actions of Antiparkinson Agents at Multiple Classes of Monoaminergic Receptor. III. Agonist and Antagonist Properties at Serotonin, 5-HT1 and 5-HT2, Receptor Subtypes The *J. of Pharmacol. and Exp. Therapeutics.* 2002; 303 (2): 815–22.
28. Feng M., Gao J., Sui N., Li M. Effects of central activation of serotonin 5-HT2A/2C or dopamine D 2/3 receptors on the acute and repeated effects of clozapine in the conditioned avoidance response test. *Psychopharmacology (Berl).* 2015; 232 (7): 1219–30.
29. Schmid C.L., Streicher J.M., Meltzer H.Y., Bohn L.M. Clozapine Acts as an Agonist at Serotonin 2A Receptors to Counter MK-801-Induced Behaviors through a β Arrestin2-Independent Activation of Akt. *Neuropsychopharmacology.* 2014; 39 (8): 1902–13.
30. Bezard E., Tronci E., Ploil E.Y., Li Q., Porras G., Björklund A., Carta M. Study of the antidyskinetic effect of eltopazine in animal models of levodopa-induced dyskinesia. *Mov. Disord.* 2013; 28 (8): 1088–96.
31. Fresnoza S., Stiksrud E., Klinker F., Liebetanz D., Paulus W., Kuo M.F., Nitsche M.A. Dosage-Dependent Effect of Dopamine D2 Receptor Activation on Motor Cortex Plasticity in Humans. *J. Neurosci.* 2014; 34 (32): 10701–9.
32. Fresnoza S., Paulus W., Nitsche M.A., Kuo M.F. Nonlinear dose-dependent impact of D1 receptor activation on motor cortex plasticity in humans. *J. Neurosci.* 2014; 34 (7): 2744–53.
33. Yohn S.E., Santerre J.L., Nunes E.J., Kozak R., Podurgiel S.J., Correa M., Salamone J.D. The role of dopamine D1 receptor transmission in effort-related choice behavior: Effects of D1 agonists. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2015; 135: 217–26.
34. Тоцилов В.А., Кушнир О.Н. Клозапин препарат выбора для лечения больных с острыми психозами. Социальная и клиническая психиатрия. 2011; 21 (2): 37–42.
(Tochilov V.A., Kushnir O.N. Clozapine as a first choice drug for the treatment of acute psychoses. *Sozialinaja i klinicheskaja psich-jatija.* 2011; 21 (2): 37–42 (in Russian))
35. Тювина Н.А., Прохорова С.В., Максимова Т.Н. Эффективность и особенности действия сульпирида при вялотекущей шизофрении. Психические расстройства в общей медицине. 2011; 1: 51–5.
(Tiuvin N.A., Proharova S.B., Maksimova T.N. Effectiveness and peculiarities of sulpiride in continuous sluggish schizophrenia. *Psihicheskie rasstrojstva v obchej medizine.* 2011; 1: 51–5 (in Russian))
36. Laursen L.A., Gerlach J. Antipsychotic effect of remoxipride, a new substituted benzamide with selective antidopaminergic activity. *Acta Psychiatr. Scand.* 1986; 73 (1): 17–21.
37. Незнамов Г.Г., Богданова И.О., Сюняков С.А., Сюняков Т.С., Шабанова А.А., Коваленок Т.В., Ивашкина Н.Ю. Результаты пилотного клинического исследования терапевтического действия нового антипсихотика пептидной природы дипепта у больных с невротическими нарушениями при шизотипическом расстройстве. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78: 46.
(Neznamov G.G., Bogdanova I.O., Sjunjakov S.A., Sjunjakov T.S., Shabanova A.A., Kovalenok T.V., Ivashkina N.Ju. Pilot clinical study of therapeutic activity of the novel dipeptid antipsychotic, Dilept in patients with neurose- like schizotypic pathology. *Ekspierimentalnaja i klinicheskaja farmakologija.* 2015; 78: 46 (in Russian))
38. Jones C.A., Watson D.J.G., Fone R.C. Animal models of schizophrenia. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164 (4): 1162–94.
39. Tirelli E., Laviola G., Adriani W. Ontogenesis of behavioral sensitization and conditioned place preference induced by psychostimulants in laboratory rodents. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003; 27 (1–2): 163–78.
40. Островская Р.У., Ретюнская М.В., Гузевых А.С., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. Трипептоидный аналог нейротензина дипепт сочетает нейролептическую активность с положительным мнемотропным действием. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005; 68 (1): 3–6.
(Ostrovskaya R.U., Retjunsкая M.V., Guzevach L.S., Gudasheva T.A., Voronina T.A., Seredenin S.B. Tripeptoid analogue of neurotensin combines the neuroleptic activity with positive mnemotropic action. *Ekspierimentalnaja i klinicheskaja farmakologija.* 2005, 68 (1): 3–6.

Поступила 20 октября 2016 г.