

УДК 615.2

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ СО СЛЕДОВЫМИ АМИИНАМИ, 1-ГО ПОДТИПА КАК ПОТЕНИЦАЛЬНАЯ МИШЕНЬ В ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ С НАРУШЕНИЯМИ ИМПУЛЬСИВНОКОМПУЛЬСИВНОГО КОНТРОЛЯ

И.М. Суханов

Институт фармакологии
им. А.В. Вальдмана, Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова,
197101, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами, 1-го подтипа (TAAR1) — перспективная мишень для разработки новых фармакологических подходов к терапии различных нейрорепсихических расстройств. В настоящее время TAAR1 агонисты проходят клинические испытания как новые фармакологически активные агенты с антипсихотическим действием. При этом экспрессия TAAR1 и физиологическое значение этих рецепторов, как регуляторов активности катехоламинергических структур в ЦНС, позволяют предположить, что активация TAAR1 может оказывать терапевтическое действие у больных, страдающих такими психическими заболеваниями как обсессивно-компульсивное расстройство и синдром дефицита внимания с гиперактивностью, которые сопровождаются нарушениями импульсивнокомпульсивного контроля. Настоящая работа представляет собой попытку критической оценки существующего на данный момент массива данных, полученных в ходе тестирования TAAR1 лигандов в *in vivo* работах за последние 5 лет. Проведённый анализ позволяет предположить, что TAAR1 агонисты могут оказывать противокompulsивное и иметь ограниченное противоимпульсивное действие при использовании в клинике.

Ключевые слова: TAAR1, СДВГ, ОКР, дофамин, серотонин, доклинические исследования.

Введение. Рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами, 1-го подтипа (trace amines associated receptors 1, TAAR1) — метаботропные рецепторы, которые принадлежат к большому семейству рецепторов, сопряжённых с G-белком. TAAR1 были обнаружены относительно недавно [1,2]. Известно, что эндогенными агонистами этих рецепторов являются соединения из гетерогенной группы веществ, которые в силу низкого содержания в тканях позвоночных принято называть следовыми аминами [3].

Экспрессия TAAR1 была обнаружена в ряде катехоламинергических структур ЦНС, включая префронтальную кору, прилежащее ядро перегородки, чёрное вещество, вентральную

область покрышки среднего мозга, ядра шва и голубое пятно [4–6].

В нескольких работах с TAAR1 лигандами было убедительно показано, что выключение этих рецепторов (у генетически-модифицированных животных) приводит *in vivo* к повышению чувствительности к двигательным эффектам психостимуляторов [7–11], механизм которых, как принято считать, связан с повышением дофаминовой нейротрансмиссии в мезолимбическом пути [12]. На клеточных культурах было показано, что фармакологическая активация TAAR1 снижает спонтанную электрическую активность дофаминергических нейронов вентральной области перегородки и серотонинергических нейронов дорсально-

го ядра шва, при этом введение TAAR1 антагониста, EPPTB, предотвращало это действие TAAR1 агонистов [13–15].

Хорошо известно, что патогенез многих нейropsychических расстройств связан с нарушением катехоламинергической нейротрансмиссии в ЦНС. Учитывая, что использование прямых агонистов и антагонистов рецепторов к катехоламинам сопряжено с высоким риском развития побочных эффектов, чрезвычайно важным с точки зрения разработки новых подходов к терапии нейropsychических расстройств является возможность применять в клинике фармакологически активные вещества, которые «мягко» модулируют катехоламинергическую нейротрансмиссию. С этой точки зрения TAAR1 представляются перспективной фармакологической мишенью и в настоящее время в клинических исследованиях находятся уже два соединения, которые активируют TAAR1 [16]. Тем не менее остаётся открытым вопрос о потенциальном терапевтическом значении агонистов TAAR1 в лечении больных, страдающих такими психическими заболеваниями как обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), патогенез которых также связан с изменениями в катехоламинергической нейротрансмиссии [17,18].

Обсессивно-компульсивное расстройство и активация TAAR1

Одним из наиболее характерных симптомов ОКР у пациентов является возникновение компульсий, навязчивых действий, которые больные совершают, чтобы уменьшить тревогу [19]. В доклинических исследованиях для моделирования компульсивного поведения зачастую используют феномен полидипсии, обусловленной режимом пищевого подкрепления [20]. В основе этой модели лежит возникновение навязчивого питья у голодных крыс, помещённых в интервальный режим пищевого подкрепления. В исследованиях, которые проводили в ПСПБГМУ им. академика И.П. Павлова, было обнаружено, что острое введение высокоселективного частичного агониста TAAR1 RO5263397 (1–10 мг/кг, внутривенно (в/в)) дозозависимо снижало полидипсию, вызванную двумя различными режимами пищевого подкрепления: «фиксированное время 60 секунд» и «фиксированный интервал 60 секунд» [21]. В опытах с повторным введением RO5263397 (1,6 мг/кг, дважды в сутки, в/в) было показано, что выявленное противокompульсивное действие сохраняется на протяжении 7 дней, что может указывать на то, что к этому фармакологическому эффекту может не развиваться толерантность [21]. В нескольких

контрольных экспериментах было установлено, что острое введение фармакологического агента вызывает снижение двигательной активности и нарушение питьевого поведения у крыс, было показано, однако, что повторное введение RO5263397 животным приводило к развитию толерантности к этим эффектам [21].

Данные о потенциальном противокompульсивном действии RO5263397 подтверждают результаты опытов с RO5256390, полным агонистом TAAR1. Было показано, что под действием RO5256390 у крыс снижалось компульсивное поедание пищи [22]. Более того, в ещё одной работе было отмечено, что введение другого полного агониста TAAR1 RO5203648 было способно снижать компульсивное поведение у крыс, нокаутных по гену дофаминового транспортера (DAT), хотя авторы подчёркивают возможность других интерпретаций, полученных ими поведенческих данных [23].

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и активация TAAR1

Клиническая картина СДВГ включает повышенную двигательную активность, проблемы внимания, а также для пациентов, страдающих этим заболеванием, характерна повышенная импульсивность [24]. Из предшествующих работ известно, что одной из самых валидных моделей СДВГ в доклинических исследованиях являются мыши, нокаутные по гену DAT (DAT-KO) [25]. Выключение этого гена у животных приводит к развитию выраженной базальной гиперактивности, которая снижается под действием амфетамина, психостимулятора, который часто используют для терапии подростков, страдающих СДВГ [11]. При оценке двигательной активности мышей, у которых были одновременно выключены гены TAAR1 и DAT, было обнаружено, что базальная локомоторная активность таких животных была статистически значимо выше, чем у DAT-KO мышей [26]. При этом введение TAAR1 агонистов RO5203648 и RO5166017 снижало активность у DAT-KO мышей [13,26].

В недавно опубликованном исследовании с новой генетической моделью СДВГ DAT-KO крысами [27] было продемонстрировано, что другой TAAR1 агонист RO5263397 также способен снижать гиперактивность у DAT-KO животных.

Влияние TAAR1 на внимание до сих пор недостаточно хорошо исследовано в опытах *in vivo*. В двух оператных методиках: тест для оценки внимания «пять отверстий» и двухпедальный тест для оценки внимания, было установлено, что введение RO5263397 (1-10 мг/кг, в/в) не оказывало статистически значимого воздействия

на аккуратность выполнения животными оперантных тестов [28,29].

Необходимо, однако, отметить, что в этих исследованиях оценку внимания проводили на крысах без нарушений внимания, таким образом, вопрос о фармакологических эффектах активации TAAR1 у модельных животных со сниженным вниманием остаётся открытым.

Под импульсивностью принято понимать склонность действовать без достаточного сознательного контроля, под влиянием внешних обстоятельств или в силу эмоциональных переживаний. В доклинических исследованиях выделяют несколько типов импульсивности: снижение тормозного контроля над поведением, сниженная чувствительность к задержке подкрепления и преждевременное принятие решений [30]. Для моделирования различных видов импульсивности используют различные поведенческие методики. К настоящему времени есть убедительные экспериментальные свидетельства, что активация TAAR1 может усиливать ингибиторный контроль у животных. Так, два TAAR1 агониста, RO5263397 и RO5256390, увеличивали число подкреплений, которые получали макаки в тесте «избирательное подкрепление поведения с низкой частотой» [13]. Аналогичные результаты были получены при тестировании действия RO5256390, RO5203648 и RO5263397 в задаче поиска объекта [13,26].

Кроме того, было установлено, что активация TAAR1 усиливает ингибиторный контроль у мышей при оценке их поведения на классическом оперантном режиме пищевого подкрепления «фиксированный интервал 30 секунд» [5]. Введение как RO5166017 (0,1-1 мг/кг, в/б), так и RO5203648 (0,03-0,3 мг/кг, в/б) дозозависимо уменьшало число преждевременных нажатий у мышей. Важно отметить, что эффекты RO5203648 не были обнаружены, когда в этом же тесте препарат вводили мышам, нокаутным по гену TAAR1 [5]. Эти данные подчёркивают, что выявленное противоимпульсивное действие TAAR1 агонистов было связано именно с активацией этих рецепторов.

Влияние TAAR1 агонистов на два других типа импульсивности изучены не так подробно. Было установлено, что введение RO5263397 (1-10 мг/кг, в/б) практически не влияло на чувствительность крыс к задержке подкрепления [28,29].

При линейном регрессионном анализе удалось обнаружить статистически значимый эффект всего одной дозы препарата (1 мг/кг, в/б) [29]. Похожим образом, RO5203648 не оказывал влияние на поведение животных в похожем тесте с оперантной панелью, которую устанавливали в домашних клетках животных [23]. Два вышеупомянутых теста для оценки внимания у крыс позволяют оценить фармакологическое воздействие на преждевременное принятие решений у крыс. В обоих случаях авторам не удалось обнаружить эффекты RO5263397 на этот вид импульсивности. Однако в работе Хие и коллег было продемонстрировано, что введение RO5263397 предотвращало повышение преждевременного принятия решений, вызванного отменой метамфетамина [28].

Заключение. В целом результаты экспериментов свидетельствуют о том, что активация TAAR1 может снижать компульсивное поведение у крыс и что к этому эффекту не развивается толерантность, следовательно, можно прогнозировать клиническую эффективность агонистов TAAR1 при лечении ОКР. Результаты доклинических исследований агонистов TAAR1 позволили установить, что эти соединения могут снижать гиперактивность, а также некоторые виды импульсивности. Хотя вопрос о том, может ли активация TAAR1 восстанавливать нарушения внимания, по-прежнему открыт, в целом можно сделать вывод, что агонисты TAAR1 — перспективная группа фармакологически активных веществ для дальнейшей разработки препаратов для терапии СДВГ.

Работа над обзором поддержана грантом РНФ № 17-75-20177.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

- Borowsky B, Adham N, Jones KA, Raddatz R, Artymyshyn R, Ogozalek KL, et al. Trace amines: Identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci.* 2001; 98 (16): 8966-71.
- Bunzow JR, Sonders MS, Arttamangkul S, Harrison LM, Zhang G, Quigley DI, et al. Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol.* 2001; 60 (6): 1181-9.
- Rutigliano G, Accorroni A, Zucchi R. The case for TAAR1 as a modulator of central nervous system function. *Front Pharmacol.* 2018; 8: 1-10.
- Lindemann L, Meyer CA, Jeanneau K, Bradaia A, Ozmen L, Bluethmann H, et al. Trace Amine-Associated Receptor 1 Modulates Dopaminergic Activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; 324 (3): 948-56.
- Espinoza S, Lignani G, Caffino L, Maggi S, Sukhanov I, Leo D, et al. TAAR1 Modulates Cortical Glutamate NMDA Receptor Function. *Neuropsychopharmacology.* 2015; 40 (9): 2217-27.
- Xie Z, Westmoreland S V., Bahn ME, Chen G-L, Yang H, Vallender EJ, et al. Rhesus Monkey Trace Amine-Associated Receptor 1 Signaling: Enhancement by Monoamine Transporters and Attenuation by the D2 Autoreceptor in Vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 321 (1): 116-27.
- Wolinsky TD, Swanson CJ, Smith KE, Zhong H, Borowsky B, Seeman P, et al. The Trace Amine 1 receptor knockout mouse: An animal model with relevance to schizophrenia. *Genes, Brain Behav.* 2007; 6 (7): 628-37.
- Sotnikova TD, Caron MG, Gainetdinov RR. Trace Amine-Associated Receptors as Emerging Therapeutic Targets. *Mol Pharmacol.* 2009; 76 (2): 229-37.

9. Achat-Mendes C, Lynch LJ, Sullivan KA, Vallender EJ, Miller GM. Augmentation of methamphetamine-induced behaviors in transgenic mice lacking the trace amine-associated receptor Pharmacol Biochem Behav. 2012; 101 (2): 201–7.
10. Di Cara B, Maggio R, Aloisi G, Rivet J-M, Lundius EG, Yoshitake T, et al. Genetic Deletion of Trace Amine 1 Receptors Reveals Their Role in Auto-Inhibiting the Actions of Ecstasy (MDMA). J Neurosci. 2011; 31 (47):16928–40.
11. Sukhanov I, Caffino L, Efimova E V., Espinoza S, Sotnikova TD, Cervo L, et al. Increased context-dependent conditioning to amphetamine in mice lacking TAARPharmacol Res. 2016; 103: 206–14.
12. Zetterström T, Sharp T, Marsden CA, Ungerstedt U. In Vivo Measurement of Dopamine and Its Metabolites by Intracerebral Dialysis: Changes After d-Amphetamine. J Neurochem. 1983; 41 (6): 1769–
13. Revel FG, Moreau JL, Pouzet B, Mory R, Bradaia A, Buchy D, et al. A new perspective for schizophrenia: TAAR1 agonists reveal antipsychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control body weight. Mol Psychiatry. 2013; 18 (5): 543–56.
14. Revel FG, Moreau J-L, Gainetdinov RR, Bradaia A, Sotnikova TD, Mory R, et al. TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity. Proc Natl Acad Sci. 2011; 108 (20): 8485–90.
15. Revel FG, Meyer CA, Bradaia A, Jeanneau K, Calcagno E, André CB, et al. Brain-specific overexpression of trace amine-associated receptor 1 alters monoaminergic neurotransmission and decreases sensitivity to amphetamine. Neuropsychopharmacology. 2012; 37 (12): 2580–
16. Berry MD, Gainetdinov RR, Hoener MC, Shahid M. Pharmacology of human trace amine-associated receptors: Therapeutic opportunities and challenges. Pharmacol Ther. 2017; 180: 161–80.
17. Curatolo P, D'Agati E, Moavero R. The neurobiological basis of ADHD. Ital J Pediatr. 2010; 36 (1): 79.
18. Koo M-S, Kim E-J, Roh D, Kim C-H. Role of dopamine in the pathophysiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. Expert Rev Neurother. 2010; 10 (2):275–90.
19. Seibell P, Hollander E. Management of Obsessive-Compulsive Disorder. F1000Prime Rep. 2014; 6: 1–6.
20. Platt B, Beyer CE, Schechter LE, Rosenzweig-Lipson S. Schedule-Induced Polydipsia: A Rat Model of Obsessive-Compulsive Disorder. In: Current Protocols in Neuroscience. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 20p. 1–8.
21. Sukhanov I, Dorotenko A, Dolgorukova A, Hoener MC, Gainetdinov RR, Bernalov AY. Activation of trace amine-associated receptor 1 attenuates schedule-induced polydipsia in rats. Neuropharmacology. 2019; 144; 184–
22. Ferragud A, Howell AD, Moore CF, Ta TL, Hoener MC, Sabino V, et al. The Trace Amine-Associated Receptor 1 Agonist R05256390 Blocks Compulsive, Binge-like Eating in Rats. Neuropsychopharmacology. 2017; 42 (7): 1458–
23. Cinque S, Zoratto F, Poleggi A, Leo D, Cemiglia L, Cimino S, et al. Behavioral phenotyping of dopamine transporter knockout rats: Compulsive traits, motor stereotypies, and anhedonia. Front Psychiatry. 2018; 9: 1–
24. Sagvolden T, Johansen EB. Rat Models of ADHD. In: Current topics in behavioral neurosciences [Internet]. 20p. 301–15.
25. Jones SR, Gainetdinov RR, Wightman RM, Caron MG. Mechanisms of amphetamine action revealed in mice lacking the dopamine transporter. J Neurosci. 1998; 18 (6): 1979–86.
26. Revel FG, Moreau JL, Gainetdinov RR, Ferragud A, Velázquez-Sánchez C, Sotnikova TD, et al. Trace amine-associated receptor 1 partial agonism reveals novel paradigm for neuropsychiatric therapeutics. Biol Psychiatry. 2012; 72 (11): 934–42.
27. Leo D, Sukhanov I, Zoratto F, Illiano P, Caffino L, Sanna F, et al. Pronounced Hyperactivity, Cognitive Dysfunctions, and BDNF Dysregulation in Dopamine Transporter Knock-out Rats. J Neurosci. 2018; 38 (8): 1959–72.
28. Xue Z, Siemian JN, Johnson BN, Zhang Y, Li JX. Methamphetamine-induced impulsivity during chronic methamphetamine treatment in rats: Effects of the TAAR1 agonist R052633Neuropharmacology. 2018; 129: 36–46.
29. Sukhanov I, Dorotenko A, Bortnikov N, Tur M, Dolgorukova A, Dorofeikova M, et al. Evaluation of effects of the TAAR1 partial agonist R05263397 on executive cognitive functions. Eur Neuropsychopharmacol. 2019; 29: S261–2.
30. Evenden JL. Varieties of impulsivity. Psychopharmacology (Berl). 1999; 146 (4): 348–61.

I.M. Sukhanov

TAAR1 AGONISTS AS A POTENTIAL TARGET IN THE THERAPY OF MENTAL DISORDERS WITH THE DEFICIT OF IMPULSIVE AND COMPULSIVE CONTROL

A.V. Valdman Institute of Pharmacology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197101, Saint Petersburg, Russian Federation

Receptors associated with trace amines, 1st subtype (TAAR1), are the promising targets for the development of new pharmacological approaches to the treatment of various neuropsychiatric disorders. Currently TAAR1 agonists are undergoing clinical trials as new pharmacologically active agents with antipsychotic action. At the same time, the expression of TAAR1 and the physiological significance of these receptors as regulators of the activity of catecholaminergic structures in the Central nervous system suggest that the activation of TAAR1 can have a therapeutic effect in patients suffering from mental diseases such as obsessive-compulsive disorder and attention deficit hyperactivity disorder, which are accompanied by violations of impulsive and compulsive control. This paper is an attempt to critically evaluate the currently existing data set obtained during testing of TAAR1 ligands in in vivo studies over the past 5 years. The analysis suggests that TAAR1 agonists may provide and have a limited anti-compulsive effect when used in the clinic.

Keywords: TAAR1, ADHD, OCD, dopamine, serotonin, preclinical studies.

Материал поступил в редакцию 23.04.2019 г.