

В.Л. Козловский

## **Оценка влияния галоперидола на изменение реакции развития спонтанной каталепсии при субхроническом введении агонистов и антагонистов дофаминергической передачи**

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»,  
193019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

В работе на мышах SHR было изучено влияние субхронического п/к введения галоперидола на развитие феномена спонтанной каталепсии у мышей, получавших на протяжении 12 дней в/б фенамин 10 мг/кг поочередно с галоперидолом 5 мг/кг («нейрохимическая агрессия»). Показано, что поочередные инъекции фенамина с галоперидолом сокращают продолжительность спонтанной каталепсии. Галоперидол, вводимый в дозе 0,25 мг/кг п/к каждый день предупреждал эти изменения, но нарушал восстановление феномена спонтанной каталепсии. В меньшей дозе 0,1 мг/кг галоперидол существенного влияния на результаты исследования не оказывал. Сделан вывод о том, что субхроническое введение галоперидола, оказывая защитное действие в остром периоде «нейрохимической агрессии», может тормозить процессы восстановления функций мозга.

**Ключевые слова:** мыши, каталепсия, галоперидол, фенамин, шизофрения

V.L. Kozlovsky

## **Influence of Haloperidol on changes in catalepsy development reaction during subchronic injections of dopamine agonists and antagonists**

Bekhterev Psychoneurology Institute, 3, Bekhtereva str., 193019, St. Petersburg, Russia

The influence of haloperidol intracutaneous injections on the development of spontaneous catalepsy phenomenon in SHR mice which received intraperitoneal injections of d,l-amphetamine (10 mg/kg) and haloperidol (5 mg/kg) alternately during 12 days, was studied («neurochemical aggression»). It was demonstrated that alternating injections of d,l-amphetamine and haloperidol decrease the spontaneous catalepsy duration. Daily intracutaneous injections of haloperidol (0.25 mg/kg) prevented these changes but disrupted the spontaneous catalepsy phenomenon recovery by the 10-th day of measurements. A lower dosage (0.1 mg/kg) of haloperidol did not affect the results of the research. A conclusion was made that subchronic injections of haloperidol might have a protective effect in acute period of «neurochemical aggression» but slow down brain functioning recovery.

**Key words:** mice, catalepsy, haloperidol, d,l-amphetamine, schizophrenia

Хорошо известно, что в соответствии с дофаминовой парадигмой развития психоза изучение антипсихотического действия новых препаратов проводится на моделях, отражающих функциональную активность дофаминергической передачи. Однако известные модели, на наш взгляд, не могут в полной мере воспроизводить хронически прогрессивные психотические расстройства, поскольку они способны воспроизводить лишь острые эффекты, вызываемые дофаминпотенцирующими средствами и, по сути дела, моделируют только острые эффекты интоксикации этими препаратами (фенаминовая и апоморфиновая сте-

реотипия, токсичность фенамина, антагонизм с трифтазином и галоперидолом). Подобные изменения могут иметь место в клинических условиях только при передозировках соответствующих препаратов, но их наличие трудно представить себе при хроническом эндогенном психозе.

Нам представляется, что ближе к клиническому характеру течения хронически прогрессивных психозов может быть состояние «нейрохимической агрессии», вызванное у животных путем проведения поочередных введений агонистов и антагонистов дофаминергической передачи [4]. Подобная манипуляция, безусловно, сказывается на течении нейрохимических процессов и развитии нейрофизиологических эффектов, вызывающих изменения поведения животных. Следует заметить, что аналогичный подход был использован при

**Для корреспонденции:** Козловский Владимир Леонидович, д-р мед. наук, главн. научн. сотр. отд. клинико-экспериментальных исследований новых психотропных средств ФГБУ С.-Пб. «НИПНИ им. В.М. Бехтерева». E-mail: kvl1958@mail.ru

моделировании алкоголизма, когда введение этанола животным осуществляли дробно с чередованием периодов лишения и алкоголизации [8].

Ранее было показано, что проведение «нейрохимической агрессии» поочередными инъекциями галоперидола и фенамина вызывало у животных изменение поведения в тесте на катаlepsию [1], что позволило применить данный метод и в настоящей работе. Поскольку любые изменения мозговой деятельности реализуются в изменении двигательного поведения, то косвенно об уровне функционирования дофаминергических структур мозга можно судить на основании результатов оценки поведения животных в тестах, отражающих активность этих структур мозга.

*Цель исследования* — изучение изменения выраженности спонтанной катаlepsии при субхроническом введении галоперидола, при проведении «нейрохимической агрессии», вызванной поочередными инъекциями галоперидола и фенамина.

Галоперидол был использован в работе, с одной стороны, как препарат «нейрохимической агрессии» (вводили поочередно с фенамином), а с другой, как эталонный лекарственный препарат (вводили каждый день), обладающий стандартной антипсихотической активностью. Выбор галоперидола в последнем случае был обусловлен определенной «чистотой» его влияния преимущественно на дофаминергическую передачу.

### Методика

В работе использовано около 100 белых беспородных мышей SHR массой 22—28 г, полученных из питомника Рапполово. Животных не более 10 штук содержали в стандартных клетках размером 80х30х30 см. Все мыши предварительно разделены на 4 группы по 10—15 особей в каждой. В первых трех группах мышам однократно через день внутрибрюшинно (в/б) вводили галоперидол в дозе 5 мг/кг поочередно с фенамином в дозе 10 мг/кг. Мыши 4-й группы получали каждый день в/б эквивалентное количество физиологического раствора. Кроме того, животным 1-й и 2-й группы каждый день однократно подкожно (п/к) вводили галоперидол в дозе 0,1 мг/кг и 0,25 мг/кг соответственно. Мыши 3-й группы получали физиологический раствор п/к каждый день.

В работе применялись следующие препараты: галоперидол (А.О. Геден Рихтер, Венгрия), сернокислый D,L-фенамин (РФ). Таким образом, 3-я и 4-я группы мышей были использованы в качестве контрольных. При этом 4-й группе животных физиологический раствор вводили как в/б, так и п/к каждый день. Мышам 3-й группы физиологический раствор вводили только п/к, на фоне поочередных в/б

введений галоперидола и фенамина. Режим в/б введения галоперидола мышам был выбран исходя из данных по фармакокинетике. Известно, что спустя сутки галоперидол уже не определяется в мозге крыс [6], мы предполагаем, что и у мышей наблюдается подобная фармакокинетика этого препарата.

Спустя 14 сут. (срок, в течение которого всем подопытным животным вводили фенамин и галоперидол, всего по 6 инъекций каждого препарата) у мышей оценивали выраженность «спонтанной» катаlepsии, т.е. измерение продолжительности катаlepsии проводили при отсутствии введения каких бы то ни было препаратов, ее оценивали на третьи сутки и спустя неделю на 10-е сутки после окончания чередующихся введений фенамина и галоперидола. Для оценки поведения животных использовали тест измерения катаlepsии [3] в следующей модификации: передние лапы животного помещали на горизонтальную проволочную перекладину, расположенную на высоте 4 см и определяли время удержания данной позы («поза лектора») за 60 секунд через интервалы — 15, 30, 60, 90 и 120 мин от начала наблюдения. Затем подсчитывали среднее время сохранения позы для группы животных.

Результаты обрабатывали на РС, подсчитывая  $M \pm m$ , статистическую значимость между группами определяли по непараметрическим критериям «U» Манна—Уитни и Краскела—Уоллиса, а статистическую значимость в связанных группах выявляли с помощью критерия знаков.

### Результаты и обсуждение

Сравнение, полученных результатов у животных, получавших в/б галоперидол 5 мг/кг и фенамин 10 мг/кг при п/к введении физиологического раствора (3-я группа) и контрольных мышей (4-я группа), получавших только физиологический раствор как внутрибрюшинно, так и подкожно, выявило следующие различия: продолжительность спонтанной катаlepsии у мышей 3-й группы была выражена слабее, чем у животных 4-й группы. Субхроническое введение фенамина поочередно с галоперидолом вызывало отчетливую тенденцию к уменьшению выраженности катаlepsии у мышей по средней продолжительности удержания позы ( $0,1 < p < 0,2$ ) (рис. 1). Анализ результатов по разным временным интервалам (тест Манна—Уитни), т.е. по каждому из пяти последовательных измерений показал, что на третьи сутки измерения достоверные отличия выявлены на 15-й и 60-й мин оценки ( $p < 0,05$ ) на 30-й и 120-й мин выявлена отчетливая тенденция в том же направлении изменений ( $0,1 < p < 0,2$ ). На 10-е сутки оценки существенные различия были выявлены на 60-й и 90-й мин ( $p < 0,05$ ), отчетливая тенденция на 15-й мин ( $p < 0,1$ ).

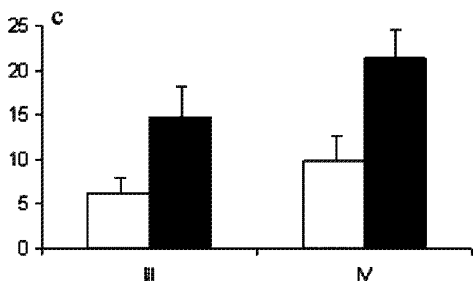


Рис. 1. Продолжительность феномена спонтанной каталепсии у мышей по окончании проведения «нейрохимической агрессии». На оси абсцисс средние значения продолжительности каталепсии в секундах.

III — животные с «нейрохимической агрессией», которым в/б вводили галоперидол (5 мг/кг) поочередно с фенамином (10 мг/кг) в течение 12 сут. (всего по 6 инъекций каждого препарата);  
 IV — животные, которым по аналогичной схеме вводили в течение 12 сут. физиологический раствор.  
 Светлый столбик — измерение каталепсии на третьи сутки после окончания введений фенамина и галоперидола, темный — на 10-е сутки

Вероятно, наблюдаемые изменения поведения могли быть вызваны нарушением механизмов нормальной деятельности катехоламинергических структур мозга. Поскольку предпринятая процедура не просто стимулировала или тормозила соответствующую медиаторную систему, а вызывая в ее активности периодические полярные колебания, могла оказывать дестабилизирующее действие не только на нее, но и на вторично связанные с ней нейрохимические процессы. Как было отмечено, аналогичный подход, приводящий к функциональной дестабилизации нормальных физиологических механизмов мозга был использован и при моделировании алкоголизма [8]. Последний метод рассматривают как наиболее адекватный прием моделирования заболевания на животных. Вероятно, любые хронически прогрессивные болезни ЦНС, протекающие с периодами обострений и ремиссий, имеют флюктуирующий характер с периодическим изменением функциональной активности нейрохимических систем мозга. По-видимому, при этом особое значение для специфики патологических нарушений приобретает инициальный нейрохимический фактор, запускающий каскад последующих вторичных изменений.

Известно, что при хроническом введении галоперидола и других нейролептиков развивается компенсаторное повышение адренергической медиации [2, 5, 9], в то же время, хроническое введение фенамина вызывает обратный эффект, эффект торможения активности адренергической передачи мозга [10]. Вероятно, искусственно провоцируемые в течение 2-недельного периода разнонаправленные сдвиги моноаминергической активности вызывают существенное повреждение указанных систем мозга, что проявляется

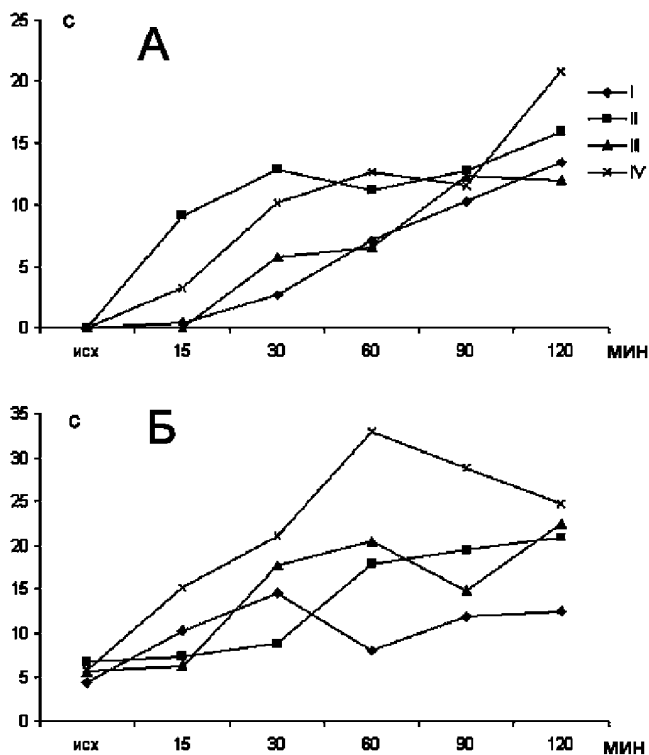


Рис. 2. Изменение выраженности спонтанной каталепсии у мышей всех экспериментальных групп на третьи и 10-е сутки после введения агонистов/антагонистов дофаминергической передачи:

I — мыши, которым на фоне в/б введения галоперидола (5 мг/кг) поочередно с фенамином (10 мг/кг), каждый день (12 инъекций) вводили п/к галоперидол в дозе 0,1 мг/кг;  
 II — мыши, которым на фоне в/б введения галоперидола (5 мг/кг) поочередно с фенамином (10 мг/кг), каждый день (12 инъекций) вводили п/к галоперидол в дозе 0,25 мг/кг;  
 III — животные, которым в/б вводили галоперидол 5 мг/кг поочередно с фенамином 10 мг/кг в течение 12 сут. (всего по 6 инъекций каждого препарата);  
 IV — животные, которым по аналогичной схеме вводили в течение 12 сут. физиологический раствор;  
 А — измерение каталепсии спустя 2 сут. после введений агонистов/антагонистов дофаминергических средств;  
 Б — измерение каталепсии спустя 10 сут. после введений агонистов/антагонистов дофаминергических средств

ся нарушением формирования каталептогенного поведения у мышей. Любопытно, что регистрируемые изменения поведения (уменьшение продолжительности спонтанной каталепсии) носили достаточно стойкий характер, спустя 10 сут. после окончания введения фенамина и галоперидола эти результаты хорошо воспроизводились (рис. 1).

Результаты, отражающие поведение мышей всех групп в тесте на развитие каталепсии представлены на рис. 2. Хорошо заметны следующие тенденции: с течением времени, начиная с 3-х суток измерения спонтанной каталепсии к 10-м суткам оценки, наблюдаемая картина претерпевала небольшие изменения по усред-

ненным для групп значениям. Характер развития спонтанной катаlepsии на третьи сутки после окончания введения препаратов у контрольных животных в 3-й и 4-й группах существенно не изменялся и к 10-м суткам регистрации, выраженность спонтанной катаlepsии практически во всех измеряемых точках была ниже у животных 3-й группы (получавших в/б галоперидол/фенамин и п/к физиологический раствор), чем у мышей 4-й группы (в/б физиологический раствор и п/к физиологический раствор).

При сравнении результатов, зарегистрированных у подопытных мышей 1-й и 2-й групп, была выявлена динамика изменений показателей в сравнении с результатами, полученными у животных 3-й контрольной группы. Различия между 2-й и 3-й группами на третьи сутки после окончания введения показало некоторое увеличение спонтанной катаlepsии у мышей 3-й группы —  $10,3 \pm 3,7$  и  $6,1 \pm 1,8$  с соответственно (рис. 2А), что было близко к результатам контрольной (4-й) группы  $9,7 \pm 2,5$  с, в которой животным вводили только физиологический раствор. На 10-е сутки при измерении спонтанной катаlepsии, отличий между 1-й, 2-й и 3-й группами практически не определялось, соответственно  $10,3 \pm 1,5$ ;  $13,6 \pm 2,8$ ;  $14,6 \pm 3,1$  с, но при этом отличия всех этих групп от 4-й ( $21,4 \pm 2,9$  с) (рис. 2Б) были хорошо заметны (Краскел—Уоллис, статистически значимо для точек 60 и 90 мин соответственно  $H=8,01$ ,  $p<0,04$  и  $H=8,70$ ,  $p<0,03$ ).

Анализ межгрупповых различий мышей, получавших галоперидол в качестве «терапевтического воздействия» показал достоверность различий (тест Манна—Уитни) между 2-й и 3-й группами на 15 мин оценки катаlepsии на третьи сутки ( $p<0,04$ ), на 10-е сутки достоверно 60 и 120 мин ( $p<0,05$ ) для групп 1 и 3.

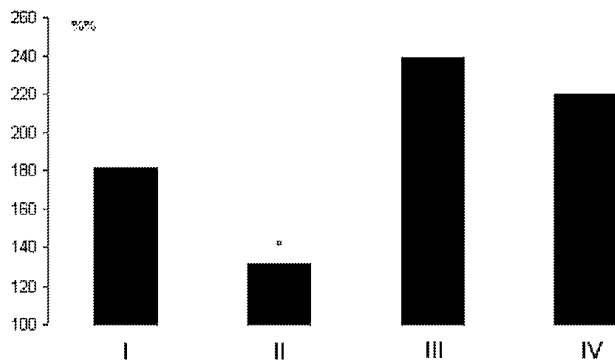


Рис. 3. Динамика восстановления продолжительности катаlepsии у подопытных животных по окончании введения агонистов/антагонистов дофаминергической передачи.

Высота столбиков в процентах отражает динамику изменения продолжительности спонтанной катаlepsии у подопытных мышей к 10-м суткам. За 100% приняты результаты измерения катаlepsии на третьи сутки по окончании введения фенамина и галоперидола.

\* —  $p<0,04$  между II и IV группами

Еще более выраженные отличия между группами выявлялись тогда, когда измерялась динамика изменения катаlepsии непосредственно внутри одной группы с 1-х по третьи сутки (после окончания введения препаратов) к 10-м суткам оценки (группа 1 —  $p<0,04$ ; 2 —  $p>0,05$ ; 3 —  $p>0,05$ ; 4,  $p<0,01$ , критерий «Знаков»). На рис. 3 результаты представлены в процентах относительно данных первого измерения. При этом статистически значимые отличия были выявлены между 2-й и 4-й группами  $3,2 \pm 4,2$  и  $11,7 \pm 2,7$  с соответственно ( $p<0,04$ , тест Манна—Уитни).

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что субхроническое п/к введение галоперидола, на фоне чередующихся в/б инъекций того же препарата по очереди с фенамином, оказывает по крайней мере два эффекта. Во-первых, как свидетельствуют полученные результаты, в большей из используемых доз галоперидол защищал животных от повреждающего влияния полярных колебаний дофаминергической передачи (рис. 2А). В меньшей ( $0,1$  мг/кг), при этом препарат существенного влияния на выраженность катаlepsии не оказывал. Во-вторых, подкожное введение галоперидола нарушало период восстановления показателя катаlepsии. Это проявлялось в том, что последний в большей из использованных доз, снижал скорость восстановления феномена спонтанной катаlepsии (рис. 3) Статистически значимые отличия выявлены между группами 2 и 4 ( $p<0,04$ , тест Манна—Уитни).

Поскольку нарушение спонтанной катаlepsии, скорее всего, отражает уровень функционирования дофаминергической nigростриатной системы, а действие как фенамина, так и галоперидола активно в отношении всех дофаминергических систем мозга, то по изменению выраженности регистрируемого феномена можно косвенно судить об активности всех дофаминергических процессов ЦНС. Изменение показателя спонтанной катаlepsии в начале эксперимента у мышей 2-й группы можно расценивать как «терапевтическое» действие галоперидола в дозе  $0,25$  мг/кг, поскольку полученные результаты были сходны с показателями контрольных мышей 4-й группы и даже превосходили аналогичные значения контрольных мышей 3-й группы. Это, по всей видимости, могло быть связано с тем, что галоперидол в используемой дозе способен сглаживать резкие полярные колебания дофаминергической медиации центральных систем. Подобного эффекта не наблюдали при п/к введении меньшей из применяемых доз галоперидола.

В то же время, в той же «эффективной» дозе ( $0,25$  мг/кг, п/к) введение галоперидола приводило к замедлению восстановления феномена спонтанной катаlepsии (рис. 3), что отмечено по «запаздыва-

нию» восстановления спонтанной каталепсии к 10-м суткам регистрации. В меньшей из использованных доз (0,1 мг/кг п/к) введение галоперидола подобного эффекта не оказывало на динамику изменений спонтанной каталепсии.

Итак, если изменения выраженности феномена спонтанной каталепсии при поочередном введении фенамина и галоперидола рассматривать как отражение нейрохимических нарушений, то галоперидол способен оказывать защитное действие. Однако при этом он в эффективной дозе также нарушает процессы последующего восстановления активности дофаминергических процессов ЦНС.

Нам представляется, что полученные результаты вполне согласуются с клиническими эффектами, наблюдаемыми при использовании типичных нейролептиков у пациентов с хроническим прогрессивным психозом, например, при лечении шизофрении. То, что галоперидол, так же как и другие типичные антипсихотики, эффективно купирует основные симптомы психотического возбуждения, не вызывает никаких сомнений. Антипсихотический эффект этих препаратов связывают с блокадой дофаминергических процессов. Однако понятно, что активность дофаминергической передачи, определяющая не только появление психотической симптоматики (бред и галлюцинаций), но и непосредственно связанная с выполнением многих физиологических функций — контроль пищевого поведения, сексуальная активность, эмоциональные реакции, мотивационное поведение, когнитивные способности и пр., оказывается под влиянием антипсихотиков. Хорошо известно, что эти функции ЦНС страдают не только из-за прогрессивного течения болезни, но и вследствие применения лекарственных средств. Подобное действие антипсихотиков классифицируется в рамках развития вторичных негативных симптомов, большинство из которых ассоциировано с «негативными» симптомами (апатия, заторможенность, адинамия и др.) и недостаточностью нейрокогнитивного функционирования. Развитие подобных нарушений, формирующееся в результате течения патологического процесса, рассматривается в рамках первичных негативных симптомов и достигает максимальных проявлений, становясь необратимым при шизофреническом дефекте. Прогрессивность течения этих нарушений объясняется с позиций гипотезы «выгорания» дофаминчувствительных нейронов [11]. Известно, что усиление активности дофаминергической медиации приводит к развитию нейродегенеративных повреждений в ЦНС [7].

Антипсихотическая терапия в силу «антидофаминового» механизма действия препаратов способна также вызывать аналогичные негативные изменения мозговой деятельности сначала вследствие функциональных

изменений (снижением дофаминергической медиации), а затем, вероятно, и вследствие формирования органических поражений. В острой психотической ситуации препараты оказывают антипсихотическое и нейропротективное действие. Антипсихотики купируют симптомы психотического расстройства, а также защищают нейроны от перевозбуждения/«выгорания», блокируя локализующиеся на них дофаминергические рецепторы. В то же время, известно, что применение этих препаратов сопровождается компенсаторной активацией катехоламинергических процессов мозга и потому вслед за их внезапной или плановой отменой вероятен вторичный «взрыв» дофаминергической активности нейронов. Спровоцированная отменой дофаминовой гиперактивация может рассматриваться как фактор, провоцирующий эскалацию психоза и нейротоксичность. Таким образом, нарушение режима приема антипсихотиков (самовольные отмены), неоправданная смена препарата, преждевременная отмена или необоснованные комбинации создают предпосылки для прогрессивного течения болезни. С другой стороны, длительное применение антипсихотиков приводит к дисфункции дофаминергических систем и формированию тяжелых побочных явлений (поздняя дискинезия), а также снижению уровня нейрокогнитивного функционирования.

Безусловно, вопрос об адекватности применения антипсихотической терапии связан с выбором конкретного препарата, режима дозирования, продолжительностью курса лечения и особенностями течения заболевания (тяжестью острых психотических эпизодов, их продолжительностью и длительностью последующей ремиссии). Оценить влияние и удельный вес каждого из факторов для эффективности терапии и сохранности физиологических функций мозга крайне затруднительно.

Естественно, что приведенные в обсуждении соображения справедливы тогда, когда указанная патология рассматривается исключительно в рамках дофаминовой парадигмы формирования и терапии психотических состояний. Конечно же, автор отдаёт себе отчет в том, что подобные рамки созданы исключительно воображением, а *in situ* ситуация сложнее, она связана с вовлечением и серотониновых, и аминокислотергических, и иных (вероятно еще неизвестных) нейрохимических процессов в генез психотического возбуждения, а потому механизмы формирования психотических состояний и вопросы, связанные с выбором эффективной терапии нуждаются в разработке более изощренных экспериментальных методов моделирования подобных нарушений. Причем последние должны учитывать патокинез болезни с учетом прогрессивности течения, включая этап формирующейся недостаточности мозговых функций.

## Список литературы

1. **Козловский В.Л., Прахье И.В.** Влияние субхронического введения фенамина и галоперидола на развитие спонтанной катаlepsии у мышей // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2005. — №4. — С. 22—25.
2. **Минеева М.Ф.** Механизм действия нейролептиков // Итоги науки и техники, Молекулярные механизмы действия психотропных препаратов. — М., 1987. — Т. 15. — С. 170—228.
3. **Раевский К.С., Наркевич В.Б.** Экспериментальное доклиническое изучение специфической активности новых соединений, предлагаемых для клинических испытаний в качестве нейролептиков (антипсихотических средств): Методические рекомендации МЗ РФ. — М., 1998.
4. Способ моделирования психотического расстройства / Козловский В.Л., Патент РФ от 10.10.2009 г., №2366464, Бюл. №25.
5. **Щелкунов Е.Л.** Повышение тонуса центральных адренергических структур (высших симпатических центров) при хроническом введении нейролептиков // Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний: Сб. — Ленинград, 1964. — С. 23—25.
6. **Cohen B.M., Herschel M., Miller E., Maybery H.** Radioreceptor assay of haloperidol tissue levels in the rat // Neuropharmacol. — 1980. — 15, 5. — P. 663—669.
7. **Kelley A.E., Delfs J.M., Chu B.** Neurotoxicity induced by the D-1 agonist SKF 38393 following microinjection into rat brain // Brain Res. — 1990. — 532 (1—2). — P. 342—346.
8. **Olsen R. W., Liang J., Cagetti E., Spgelman I.** Plasticity of GABA<sub>A</sub> receptors in brains of rats treated with chronic intermittent ethanol Neurochem. Res. — 2005. — 30, №12. — P. 1579—1588.
9. **Schelkunov E.L.** Adrenergic effect of chronic administration of neuroleptics // Nature. — 1967. — 214. — 5094. — P. 1210—1212.
10. **Seiden L.S., Fishman M.W., Schuster C.R.** Long-term amphetamine-induced changes in brain catecholamines in tolerant rhesus monkeys // Drug Alcohol Dependens. — 1976. — 1. — P. 215—219.
11. **Stahl S.M.** Essential psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Second Edition. — Cambridge University Press, 2000. — 601 p.

Поступил 03.03.11