

## ИММУНОЛОГИЯ

УДК 612.017.1:612.8

Г. В. Идова, Е. Л. Альперина, М. А. Чейдо, Е. Н. Жукова, М. М. Геворгян

### ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ СЕЛЕКТИВНОГО АГОНИСТА Д1 ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ SKF-38393

НИИ физиологии СО РАМН, Новосибирск

Показано, что активация дофаминовых (ДА) рецепторов Д1 типа высокоселективным агонистом SKF-38393 приводит к стимуляции иммунного ответа, тестируемого по числу бляшко- и розеткообразующих клеток (БОК и РОК) на 5-е сут в селезенке мышей линии СВА и крыс Вистар, иммунизированных эритроцитами барана. Полученные данные свидетельствуют о включении Д1 рецепторов в иммуномодуляцию. На фоне введения SKF-38393 агрессивным мышам СВА, которые характеризуются более высоким иммунным ответом по сравнению с субмиссивными животными, число БОК и РОК увеличивалось. В условиях активации Д1 рецепторов величина иммунного ответа увеличивалась и у субмиссивных животных, но не достигала уровня иммуностимуляции агрессивных мышей. Таким образом, повышение активности Д1 ДА рецепторов вызывает увеличение иммунной реакции независимо от предварительно сформированного типа поведения. Предполагается, что активация ДАергической системы на фоне определенного психоэмоционального статуса, приводит к формированию нового нейрохимического паттерна, который приводит к изменению интенсивности иммунного ответа.

**Ключевые слова:** дофаминовые рецепторы, агрессия, субмиссия, иммуностимуляция

В настоящее время установлено, что дофаминергическая (ДАергическая) система мозга, играющая важную роль в патогенезе ряда психопатологий [5], оказывает существенное влияние на иммунную функцию [3, 6, 9, 12]. Так, активация ДАергической системы приводит к повышению числа бляшко- и розеткообразующих клеток (БОК и РОК), увеличению пролиферации Т- и В-лимфоцитов и перераспределению CD4<sup>+</sup> Т-хелперов с их нарастанием в костном мозге. Блокада же постсинаптических дофаминовых (ДА) рецепторов и истощение ДАергической нигростриарной системы при болезни Паркинсона и электролитическом разрушении ДА структур, напротив, вызывает иммуносупрессию и усиление роста опухоли [3, 6, 9, 12, 16]. При рассмотрении отдельных типов рецепторов следует отметить, что при использовании селективных агонистов и антагонистов Д2 ДА рецепторов нами получены убедительные доказательства включения Д2 рецепторов в механизмы иммуностимуляции [3, 9]. Существуют единичные работы, указывающие на возможную роль в регуляции иммунологических функций ДА рецепторов Д1 типа. G. Nistico с соавт. в 1994 г. [12, 13] обнаружили, что эффект агониста Д1 ДА рецепторов SKF-38393 на активность естественных киллеров и митоген индуцированную пролиферацию лимфоцитов селезенки может проявляться в иммуноактивации, иммуносупрессии или вообще отсутствовать в зависимости от того, в какую структуру мозга вводили препарат. Системное же введение

SKF-38393 усиливало пролиферативный ответ Т-лимфоцитов на митогены [16]. Учитывая вышесказанное, можно предположить, что иммуностимулирующее влияние ДАергической системы осуществляется с вовлечением различных типов ДА рецепторов, включая и рецепторы Д1 типа.

В связи с тем что формирование стереотипа поведения в значительное мере определяется участием ДАергической системы [1, 2, 4, 10], представляется интересным выяснить влияние активации Д1 ДА рецепторов на иммунный ответ животных с оппозиционными формами поведения.

**Методика.** Эксперименты проведены на 60 мышах-самцах линии СВА в возрасте 2–2,5 месяцев, массой 22–24 г., полученных из питомника РАМН (Томск, сертификат № 159-87), и 32 крысах линии Вистар массой 180–200 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и обычной диете.

Для активации Д1 ДА рецепторов применяли селективный агонист SKF-38393 (ICN Biomedicals Inc., USA) в дозе 10 или 20 мг/кг, который вводился и мышам, и крысам однократно внутрибрюшинно (в/б) за 30 минут до иммунизации. Иммунизация осуществлялась эритроцитами барана в дозе 5×10<sup>8</sup> у мышей в хвостовую вену, а у крыс – в/б. Через 5 дней после иммунизации у всех животных, включая и группы мышей с заранее сформированными типами поведения, определяли иммунный ответ в селезенке по числу БОК [7] и РОК [9].

Для выработки у мышей альтернативных стереотипов поведения – агрессивного и подчиненного – применяли модель сенсорного контакта [4]. Закрепление агрессивного и субмиссивного типов поведения осуществляли в течение 10-дневного тестирования числа побед и поражений. Контролем служили животные, рассаживаемые на 5 дней в индивидуальными клетками по одному для снятия групповых влияний.

Полученные данные обрабатывали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и парного сравнения по t-критерию Стьюдента. Статистическую обработку проводили, используя стандартный пакет программ "Statistica for Windows, 5.0" для персональных компьютеров.

**Результаты.** В наших экспериментах для активации ДА Д1 рецепторов применялся агонист данного типа рецепторов SKF-38393, который, как показали электрофизиологические, биохимические и поведенческие исследования, обладает избирательной чувствительностью к Д1 ДА рецепторам [14, 17]. Введение SKF-38393 крысам линии Вистар в дозах 10 и 20 мг/кг обнаружило эффективность только более высокой дозы препарата (табл. 1). Так, при использовании 10 мг/кг SKF-38393 уровень иммунного ответа практически не отличался от контрольных значений. Введение же SKF-38393 в дозе 20 мг/кг увеличило число РОК – почти в 2,5 раза. Еще более выраженное усиление реакции розеткообразования наблюдалось при использовании SKF-38393 в дозе 20 мг/кг у мышей линии СВА ( $F(1,13)=487,6$ ;  $p<0,001$ ) (табл. 1). Аналогичные закономерности отмечались при анализе числа IgM-антителообразующих клеток. В дозе 20 мг/кг SKF-38393 вызывал нарастание количества БОК в селезенке у мышей СВА

на 5-е сутки после иммунизации ( $F(1,14)=7,86$ ;  $p<0,01$ ) (табл. 1), при этом отмечалось повышение и веса селезенки (в мг) до  $112,3\pm5,0$  в сравнении с  $87,9\pm5,8$  ( $p<0,01$ ).

Таким образом, активация ДА Д1 рецепторов высокоселективным агонистом SKF-38393 приводит к стимуляции иммунных реакций.

Известно, что оппозитные формы поведения, формирование которых можно рассматривать как модель психоэмоционального состояния, различаются по нейрохимической картине мозга [1, 2, 4, 10] и величине иммунного ответа [3, 8, 15]. Оценка иммунного ответа у мышей СВА с агрессивным и субмиссивным типами поведения, которым не вводили SKF-38393, показала, что величина иммунной реакции при агрессии значительно выше по сравнению с группой мышей с подчиненным поведением (табл. 2, группы 3 и 1), что согласуется с ранее полученными данными и на других линиях мышей [3, 8]. Активация Д1 ДА рецепторов SKF-38393 изменяет иммунный ответ у животных с уже сформированным типом поведения. На фоне введения препарата агрессивным мышам происходило повышение числа РОК ( $F(1,18)=112,4$ ;  $p<0,001$ ) и БОК ( $F(1,15)=49,83$ ;  $p<0,001$ ) (табл. 2, группы 2 и 1). У мышей с субмиссивной формой поведения после введения SKF-383293, как и при агрессии, отмечается увеличение иммунного ответа (табл. 2, группы 4 и 3): число БОК возрастало почти в 2 раза ( $F(1,13)=75,7$ ;  $p<0,001$ ), а РОК – почти в 3 раза ( $F(1,23)=140,12$ ;  $p<0,001$ ) (табл. 2, группы 4 и 3). При этом величина иммунного ответа в условиях активации Д1 рецепторов SKF-38393 хотя и увеличивалась в обеих группах животных, но при агрессии оставалась значительно выше, чем при субмиссивной форме поведения ( $F(1,19)=56,99$ ;  $p<0,001$ ) (табл. 2).

Таблица 1

**Число РОК и БОК у иммунизированных ЭБ ( $5\times10^8$ ) мышей линии СВА и крыс линии Вистар, получивших агонист Д1 ДА рецепторов SKF-38393 ( $M\pm m$ )**

Группа животных	Число РОК $\times 10^3$ клеток		Число БОК $\times 10^6$ клеток
	Крысы Вистар	Мыши СВА	Мыши СВА
Контроль	$27,1\pm1,8$ (16)	$24,4\pm1,72$ (8)	$105,4\pm15,5$ (10)
Введение SKF-38393 в дозе 10 мг/кг	$26,8\pm4,3$ (9)		
Введение SKF-38393 в дозе 20 мг/кг	$63,0\pm3,9^{**}$ (8)	$76,1\pm1,6^{**}$ (7)	$172,8\pm17,0^*$ (60)

Примечание. SKF-38393 вводился в дозах 10 или 20 мг/кг однократно в/б за 30 минут до иммунизации; в скобках указано количество животных в группе. \* –  $p<0,01$  по сравнению с контролем; \*\* –  $p<0,001$  по сравнению с контролем.

Таблица 2

**Число РОК и БОК у агрессивных и субмиссивных мышей линии СВА, иммунизированных ЭБ ( $5\times10^8$ ) и получивших SKF-38393 ( $M\pm m$ )**

Группа животных	Число общих РОК $\times 10^3$ клеток	Число БОК $\times 10^6$ клеток
Агрессивные мыши	$44,1\pm3,6$ (10)	$149,2\pm10,0$ (10)
Агрессивные мыши + SKF-38393	$94,1\pm3,1^{**}$ (10)	$252,4\pm6,9^*$ (10)
Субмиссивные мыши	$25,0\pm0,81$ (14)	$110,9\pm5,3$ (14)
Субмиссивные мыши + SKF-38393	$60,4\pm3,2^{**}$ (11)	$214,6\pm8,9^{**}$ (11)

Примечание. SKF-38393 вводился в дозе 20 мг/кг в/б однократно за 30 минут до иммунизации; в скобках указано количество животных в группе.

\* –  $p<0,05$  при сравнении групп 2 и 1; \*\* –  $p<0,001$  при сравнении групп 2 и 1 и 4 и 3.

Таким образом, несмотря на то что формирование агрессивного поведения сопровождается доминированием ДАергической системы [1, 4, 10] и высоким иммунным ответом, активация D1 ДА рецепторов вызывала дальнейшее значительное увеличение иммуногенеза. В связи с этим можно полагать, что этот тип рецепторов в меньшей степени, чем другие ДА рецепторы, участвует в формировании агрессии у мышей СВА. Тем более известно, что при определенных способах выработки агрессии D2 ДА рецепторы играют более существенную роль, чем D1 рецепторы [10, 11]. У сублимиссивных же мышей в этой ситуации, по-видимому, менялась нейрохимическая картина мозга: вместо доминирования серотонинергической системы [2], оказывающей тормозное влияние на иммунитет [3, 9], у них создается, как и у агрессивных, так называемая “дофаминергическая установка”, вызывающая значительное увеличение уровня иммунной реакции. Следовательно, активация ДАергической системы, достигнутая повышением активности D1 ДА рецепторов, вызывает увеличение иммунной реакции независимо от стереотипа предварительно сформированного поведения. Ранее показано, что эффект ДАергической системы мозга на иммунную функцию опосредуется через гипоталамус-гипофиз-тимус [3]. В настоящее время трудно сказать, реализуется ли этот эффект в дальнейшем через гормоны тимуса или другим путем. Но поскольку при активации ДАергической системы мозга происходит перераспределение CD4<sup>+</sup> Т-клеток [3], которые относятся к популяции хелперов, не исключено, что полученное в условиях повышения ДАергической активности увеличение числа антителообразующих клеток связано с изменением количества субпопуляции Т-хелперов – Th2, ответственных за гуморальный иммунный ответ.

В настоящее время существуют данные о том, что ДА рецепторы D2 типа играют важную роль в обеспечении иммуностимуляции. Введение смешанного агониста D1/D2 ДА рецепторов апоморфина, а также D2 агониста квинпиrolа (Lu 171555) в дозах, активирующих преимущественно постсинаптические ДА рецепторы, приводило у иммунизированных ЭБ животных к стимуляции иммунного ответа. В то же время блокада постсинаптических D2 ДА рецепторов галоперидолом оказывала противоположный эффект – подавление реакций гуморального и клеточного иммунитета [3, 9]. Представленные в статье результаты свидетельствуют о включении и ДА D1 рецепторов в иммуномодуляцию рецептора. Таким образом, можно предположить, что в проявлении иммуностимулирующего влияния D1 и D2 рецепторы функционально не различаются и их активация приводит к усилению иммунной функции, тем более существует точка зрения об их тесной функциональной связи в контроле некоторых физиологических функций [17].

**Заключение.** В настоящем исследовании получены данные о вовлечении дофаминовых рецепторов D1 типа в механизмы иммуностимуляции. Высокоселективный агонист D1 ДА рецепторов SKF-38393 оказывал выраженный иммуностимулирующий эффект у иммунизированных мышей линии СВА и крыс линии Вистар. Активация D1 ДА рецепторов SKF-38393 приводила также к усилению иммунных реакций у мышей СВА независимо от предварительно сформированного типа поведения – агрессия или сублимиссия.

#### IMMUNOSTIMULATING EFFECT OF SKF-38393, A SELECTIVE AGONIST OF D1 DOPHAMINE RECEPTORS

G.V. Idova, E.L. Alperina, M.A. Cheido, E.N. Zhukova, M.M. Gevorgyan

An activation of the dopaminergic (DA) D1 receptors by a selective agonist SKF 38393 resulted in the immune response stimulation measured by the number of plaque- and rosette-forming cells (PFC and RFC) in the spleen of CBA mice and Wistar rats on the 5th day after SRBC immunization. The data indicate that DA receptors of the D1 type are involved in immunomodulation. When SKF 38393 was administered to the aggressive mice of the CBA strain, which are characterized by a higher immune response compared to the submissive animals, the PFC and RFC numbers increased. The immune response was also increased in submissive mice following activation of D1 DA receptors but in this case it did not achieve the level of immunostimulation found in aggressive mice. Thus, an increase of the immune reaction observed under activation of D1 DA receptors was independent of the type of animal's behavior. It is suggested that activation of the DA system (creation of a new neurochemical pattern of the brain) in animals with different psychoemotional status is responsible for the alterations of the immune response.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Девоино Л.В., Альперина Е.Л., Подгорная Е.К. и др. // Журн. высш. нервн. деят. 2001. Т. 51. № 2. С. 197–205.
2. Девоино Л.В., Альперина Е.Л., Подгорная Е.К. и др. // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2002. Т. 88. № 1. 106–112.
3. Девоино Л.В., Ильющенок Р.Ю. Нейромедиаторные системы в психонейроиммуномодуляции: дофамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды. Новосибирск, 1993.
4. Кудрявцева Н.Н., Бахитановская И.В. // Журн. высш. нерв. деятельности. 1991. Т. 40. № 3. С. 459–466.
5. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. Нейроиммунопатология. М., 1997.
6. Basu S., Dasgupta P.S. // J. Neuroimmunol. 2000. Vol. 102. № 2. P. 113–124.
7. Cunningham A.J. // Nature. 1965. Vol. 207. P. 1106–1107.
8. Devoino L., Alperina E., Kudryavtseva N., Popova N. // Brain, Behav. and Immunity. 1993. Vol. 37. P. 91–96.
9. Devoino L., Idova G., Alperina R., Cheido M. // Brain Res. 1994. Vol. 633. P. 267–274.
10. Miczek K.A., DeBold J.F., van Erp A. M.M. // 1994. Vol. 5. P. 407–421.

11. *Nikulina E.M., Kapralova N.S.* // *Neurosci Behav Physiol.* 1992. Vol. 22. № 5. P. 364–369.
12. *Nistico G., Caroleo M.C., Arbitrio M., Pulvirenti L.* // *Ann. N.Y. Acad Sci.* 1994. Vol. 741. P. 316–323.
13. *Nistico G., Caroleo M.C., Arbitrio M., Pulvirenti L.* // *Neuroimmunomodulation.* 1994. Vol. 1. № 3. P. 174–180.
14. *See R.E., Sorg B.A., Chapman M.A., Kalivas P.W.* *Neuropharmacology.* 1991. Vol. 30. № 12A. P. 1269–1274.
15. *Stefanski V.* // *Physiol. Behav.* 2001. Vol. 73. № 3. P. 385–391.
16. *Tsao C.W., Lin Y.S., Cheng J.T.* // *Life Sci.* 1997. Vol. 61. № 24. P. 361–371.
17. *Weiss B., Zhang S.-P., Zhou W.* // *Life Sci.* 1997. Vol. 60. № 7. P. 433–455.