

Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков

Мосолов С.Н., Алфимов П.В.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ. В настоящем обзоре литературы кратко приведены общие сведения о вероятных механизмах действия современных антипсихотиков в рамках модифицированной дофаминергической гипотезы шизофрении, в зависимости от основного нейрохимического механизма действия выделено несколько поколений антипсихотических средств, продемонстрировано сравнительное действие препаратов на различные рецепторные мишени и в зависимости от этого предложена их современная нейрохимическая классификация. Особое внимание уделено анализу антагонистического действия препаратов на третий подтип дофаминовых ауторецепторов, их взаимодействию с другими нейромедиаторными системами (в том числе с глутаматергической) в различных структурах мозга и их роли в формировании антипсихотического, прокогнитивного и антинегативного клинических эффектов, а также при лечении синдрома зависимости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: D3-рецепторы, глутаматные рецепторы, шизофрения, антипсихотики, карипразин.

КОНТАКТ: profmosolov@mtu-net.ru

Базовым фармакологическим классом при лечении как острых, так и хронических проявлений шизофрении, а также при проведении длительной противорецидивной терапии являются нейролептики или антипсихотики, открытые Делеем и Деникером во Франции 60 лет назад. Основной целью применения нейролептиков в рамках клинической модели всегда являлась продуктивная (позитивная) симптоматика, на которую все препараты этой группы оказывают положительное воздействие, т. е. собственно антипсихотический эффект. Традиционно антипсихотический эффект связывали с влиянием лекарственного препарата на дофаминергическую систему (блокада дофаминовых рецепторов, особенно D2-рецепторов в мезолимбической системе). Это положение было подвергнуто сомнению после появления «атипичных» антипсихотиков (антипсихотиков второго поколения (АВП)), которые не являлись классическими дофаминовыми антагонистами и реже, чем традиционные нейролептики, приводили к развитию экстрапирамидных симптомов (ЭПС). В частности, клозапин, один из самых мощных антипсихотических препаратов, является крайне слабым антагонистом D2-рецепторов [3, 34]. В течение последних десятилетий в клиническую практику успешно внедряются новые антипсихотические лекарственные средства. Широкую известность получила гипотеза Meltzer H. и Nash F. [36], в соответствии с которой терапевтическая эффективность АВП обусловлена их действием на рецепторы 5-HT_{2a}, а точнее, коэффициентом, отражающим отношение 5-HT_{2a}-аффинитета к D2-аффинитету. В табл. 1 приведено это соотношение для большинства распространенных антипсихотиков. Препараты из групп IV и V имеют сильный антагонизм в отношении 5-HT_{2a}-рецепторов, поэтому их называют дофамино-серотониновыми антагонистами. Предполагается, что блокада 5-HT_{2a}-рецепторов, широко представленных в мезокортикальных структурах, опосредованно способствует увеличению содержания дофамина в префронтальных корковых структурах, что может

лежать в основе антинегативного и прокогнитивного эффектов.

Схематическое изображение фармакологической эволюции антипсихотической терапии (переход от традиционных нейролептиков к атипичным) представлено на рис. 1.

S. Kapur и P. Seeman [30] предположили, что «атипичность» антипсихотиков обусловлена тем, что АВП связываются с постсинаптическими D2-рецепторами с относительно низким аффинитетом и высокой скоростью диссоциации. Предполагается, что АВП «занимают» D2-рецепторы достаточно долго для реализации антипсихотического эффекта, но недостаточно долго для развития ЭПС, гиперпролактинемии или вторичной негативной симптоматики. Быстрая диссоциация с D2-рецепторами отчасти является предиктором низкого риска ЭПС, однако маловероятно, что этот феномен может полностью объяснить факт «атипичности». Например, такие АВП, как оланзапин, рисперидон и zipрасидон имеют высокий аффинитет к D2-рецепторам и низкую скорость диссоциации [44, 35]. Другим возможным объяснением «атипичности» АВП является феномен частичного дофаминового агонизма. У ряда антипсихотических препаратов (в первую очередь, арипипразола, а также, возможно, амисульприда) дофаминергический эффект условно располагается в спектре «прямой D2-агонизм – обратный D2-агонизм» (рис. 2). Эта особенность позволила выделить соответствующие препараты в новую группу антипсихотиков, обозначаемых как «частичные агонисты дофаминовых рецепторов», в которую входят арипипразол и ряд препаратов, проходящих клинические испытания (в том числе карипразин, бифепрунокс). Имеются указания, что амисульприд также является частичным агонистом D2-рецепторов [51]. Предполагается, что частичные агонисты «стабилизируют» дофаминергическую трансмиссию на определенном уровне: при переизбытке дофамина в мезолимбической системе они понижают ее за счет блокады D2-рецепторов, ослабляя проявления психоза, а при его дефиците

Таблица 1. Сравнительная сила блокирующего действия антипсихотиков на рецепторы в головном мозге [5]

Группа	Препарат	D1	D2	D3	D4	5-HT _{2a}	5-HT _{2a} /D2	α1	M1	H1
I	Сульпирид	?	++	++	?	–	1:50	–	–	–
	Амисульприд	–	+++	+++	?	–	1:60	–	–	–
	Галоперидол	+	++++	++	–	+	1:25	+	±	±
II	Трифлуоперазин	++	++	?	+	++	1:1	++	±	+
	Флуфеназин	++	++++	+++	+	++	1:2	+	±	+
	Зуклопентиксол	++	++++	+	?	++	1:3	+	+	+
III	Хлорпротиксен	++	+++	++	+	++++	30:1	+++	++	–
	Тиоридазин	++	++	++	+	+++	5:1	+++	+++	+
	Хропромазин	++	++	++	+	+++	10:1	+++	++	+++
IV	Рisperидон	±	+++	+	±	++++	8:1	+++	–	+
	Сертиндол	±	+++	+	±	++++	2:1	++	±	–
	Зипрасидон	–	+++	+	–	+++	3:1	±	–	+
V	Клозапин	±	+	±	++	+++	30:1	+++	+++	+++
	Оланзапин	+	++	±	+	+++	50:1	++	+++	+++
	Кветиапин	–	+	±	–	+	1:1	++	+	+++
VI	Арипипразол	±	++++	+++	+	+++	1:10	+	–	+
	Карипразин*	?	++++	++++	–	++	1:40	+	–	++

* По данным [14, 51].



Рисунок 1. Фармакологическая эволюция антипсихотической терапии (адапт. из [5])

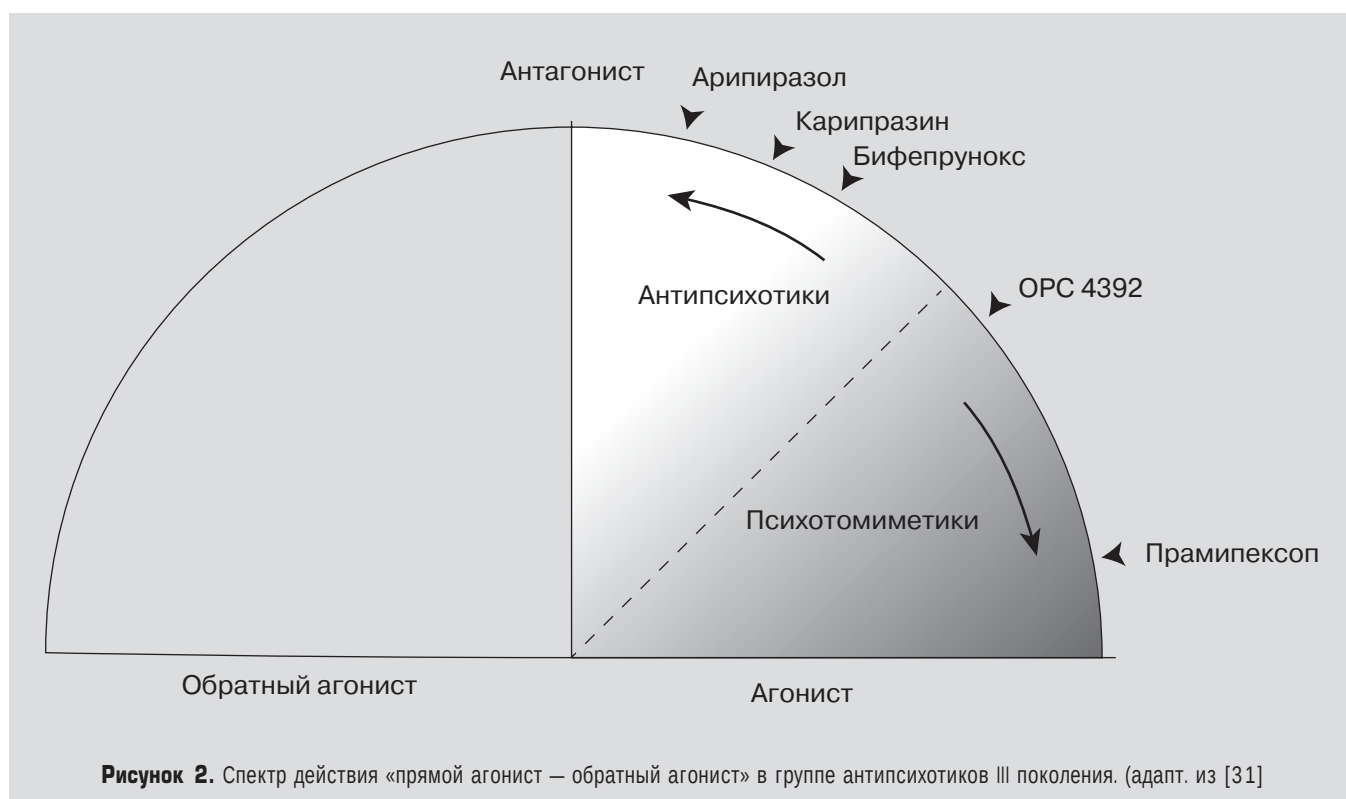


Рисунок 2. Спектр действия «прямой агонист — обратный агонист» в группе антипсихотиков III поколения. (адапт. из [31])

(в префронтальных корковых зонах) стимулируют ее за счет «внутренней» дофаминергической активности молекулы, что может проявляться ослаблением апато-абулической симптоматики и улучшением в когнитивной сфере [11, 12]. Ввиду ограниченного спектра рецепторной активности этой группы препаратов для них характерен низкий риск неврологических и эндокринных побочных эффектов. Данные особенности позволили выделить частичные агонисты дофаминовых рецепторов в группу антипсихотиков III поколения (см. рис. 1). На рис. 2 схематично представлен спектр D2-активности антипсихотиков III поколения. В левой части спектра (обратные агонисты или чистые антагонисты) располагаются традиционные нейролептики с выраженным антидофаминергическим эффектом (в частности, галоперидол). В правой части спектра расположены прямые дофаминовые агонисты (экспериментальные препараты прамипексол и OPC-4392, не прошедшие клинические испытания ввиду своей психотомиметической и выраженной дезингибирующей активности). Ближе к центру в правой части спектра располагаются антипсихотики арипипразол, карипразин и бифепрунокс, являющиеся частичными дофаминовыми агонистами.

В исследованиях бифепрунокса показано, что он является слишком сильным агонистом и слишком слабым антагонистом, что приводит к избыточной активации пациентов и недостаточной антипсихотической активности даже в высоких дозах (препарат не получил регистрацию Федерального агентства США по надзору за лекарственными средствами и продуктами питания [FDA]; [51]).

Ведется активный поиск новых лекарственных средств с антипсихотической активностью, в том числе с недофаминовыми механизмами действия

(см. рис. 1), включая различные рецепторные мишени в глутамат-, холин-, серотонин-, ГАМК-ергической, нейропептидной, канабионидной и других нейромедиаторных системах головного мозга [52]. Обзор соответствующих экспериментальных антипсихотических препаратов не входит в задачи настоящей публикации.

Дофаминовые D3-рецепторы

В соответствии с современными нейрхимическими представлениями существует 2 семейства и 5 подтипов дофаминовых рецепторов, имеющих различную функцию и представленность в определенных структурах головного мозга (рис. 3).

К семейству D2-рецепторов относятся подтипы D2, D3 и D4, которые очень близки по своей белковой структуре и ингибирующей функции на G-протеин и вторичную внутриклеточную трансмиссию. Основное отличие состоит в их разной чувствительности к связыванию с дофамином и представленности на пре- или постсинаптической мембране, а также в различных структурах мозга. При этом в отличие от быстрых нейромедиаторов дофамин не открывает ионные каналы, а действует опосредованно через G-протеин и аденилатциклазу; соответственно, действие дофамина во многом зависит от функционального состояния нейрона.

Дофаминовые D3-рецепторы, входящие в группу D2-подобных рецепторов, были обнаружены и клонированы в конце 1980-х годов [49]. Эти протеины экспрессируются совместно с D2-рецепторами, однако они в значительно меньшей степени представлены в головном мозге, чем D2-рецепторы [27].

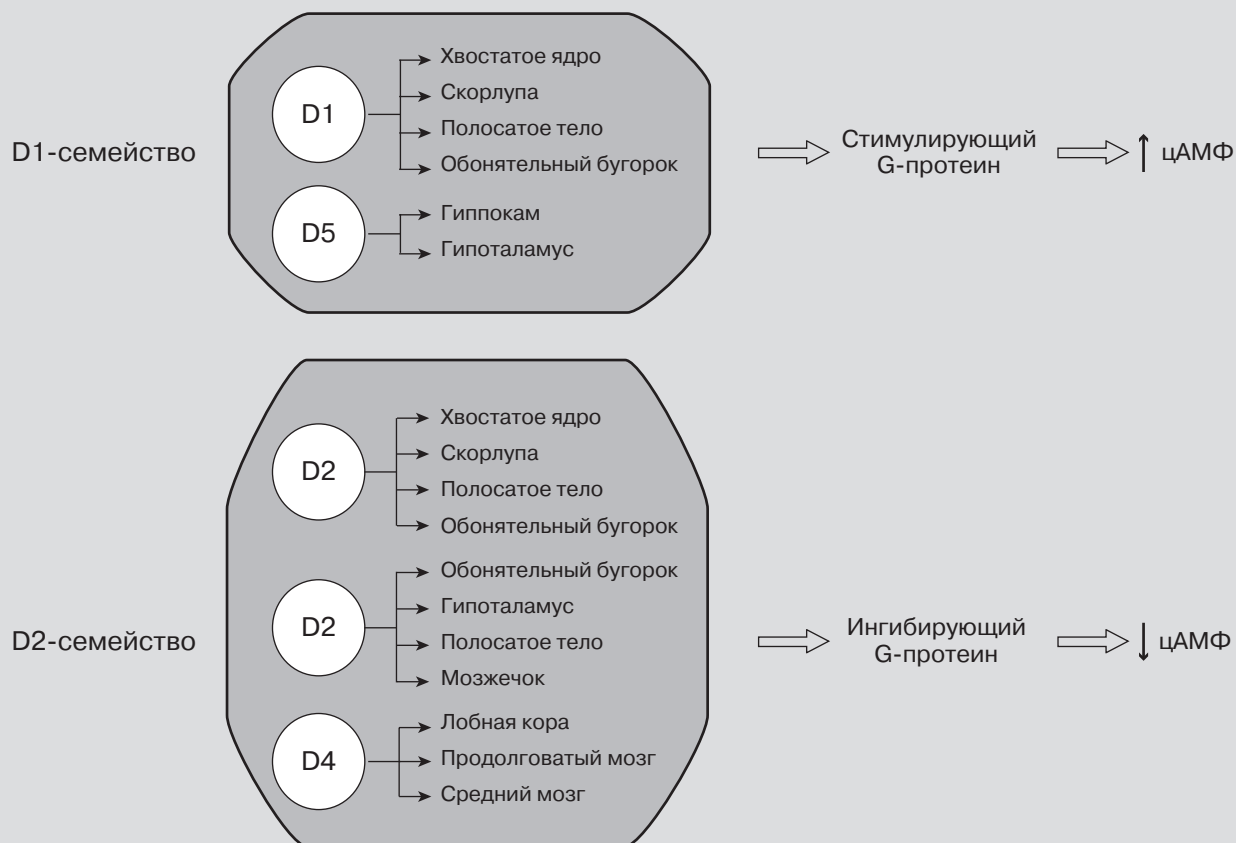


Рисунок 3. Систематика дофаминовых рецепторов (адапт. из [1])

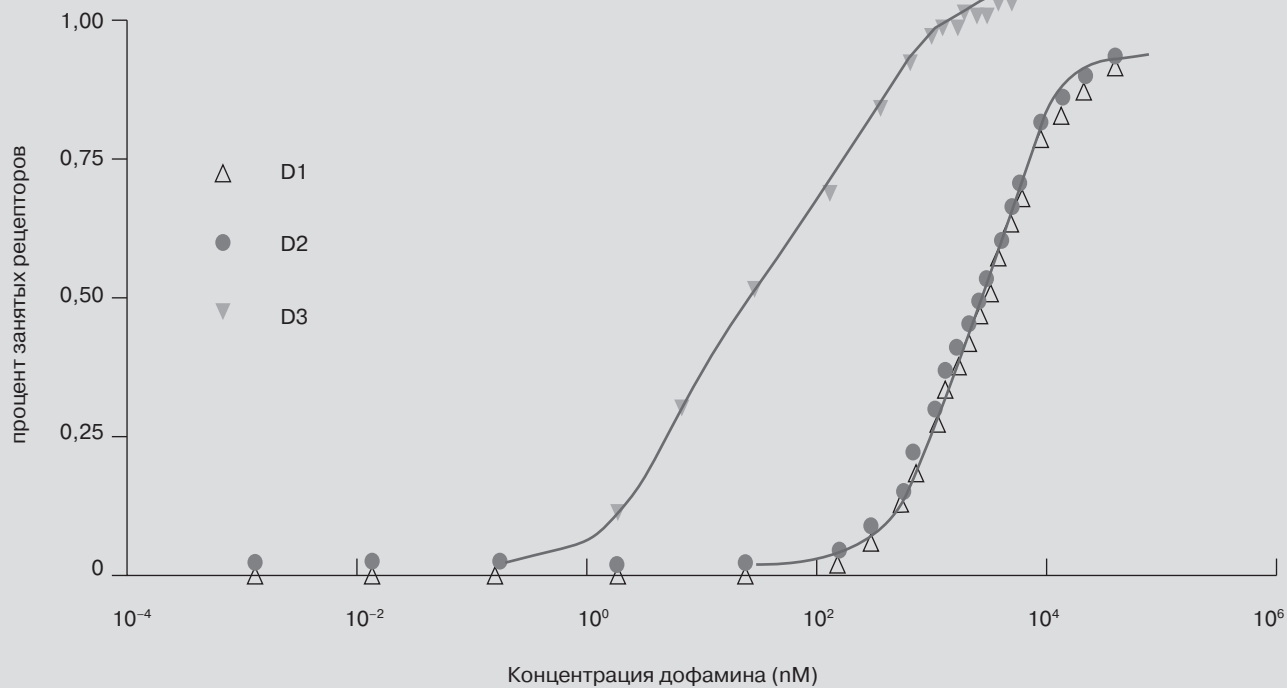


Рисунок 4. Связывание дофамина с различными подтипами рецепторов (адапт. из [1])

В а о еевре бó а а веде о о а -
а D3-ре е оров х о о вра х
е роа а о е х об а х о ов вае а -
едова х ж во — оо ве ву еда -
ед е ове а в д у о [48].
D3-ре е ор о о е о ро о ред ав е
в оре бо х о у ар во его ов ого о -
га, од а ов еве го х о е ра адо а -
ов х е ро аж в е о е а е х ру ура,
а а же в р ежа е дре, о, веро о, у а ва-
е а х важ у ро в регу до а ерг е -
о ереда в е о б е о е е, о ора
в оо ве в до ру е в а о еевре
г о о е о в е е в е роа а о е
уб ра о ра в х о е о о а -
р о ре [1, 45]. Пред ав е о D3-
ре е оров в ер ер е х а х а о у е а.
О а о в а о о е е во -
о уе х рад о га дов е о о у од у
ре е оров [7]. Ед ве ер ер е ор-
га, д о орого а а в раже а ре
D3-ре е оров, о о а. С ае, о а аго -
D3-ре е оров о а ва ре ро е в
е в ер е а х оде х жар ого
д абе а II а [20].
А е D3-ре е оров до а у бо ее
е в 60 ра рев ае а ово у D2-ре е оров
о а е о б рее в ва до а -
о, е D2-ре е ор (р . 4), а о а -
е е D3-ре е ор в а е о е е уда-
е о а е о е [27]. Э два а а
о во ред о ж, о D3-ре е ор у-
жа в о о ув в е ра а е -
«да а » х о е ра до а а
в б е о е е, о оже у а ва а х
важ у ро в ро е же а до а у,
а а же в о е о регу до а ово е -
ро ра . D3-ре е ор ре у е ве о
в а у оре е ора, . е. ра о ага а
ре а е о е бра е о ро ру до а -
ерг е у а во о у о р а е о
обра о в . По уе да е о о, о D3-ау-
оре е ор (в ве ра о о р е о об а)
регу ру в е е о у о е ра до а а
б агодар в а оде в до а ов ра -
ор еро [54], . е. а же о ро ру а ову (о
е о е у) а во до а ов х е ро ов,
, во ож о, у а ву в регу оведе е х
е о е ов, в а х б о адо г у а а /NMDA-
ре е оров [48] ред о агае, о г у а а /
NMDA-о редова а е ро ра одав -
е р о ре). D3-ре е ор, о-в д о у,
об ада о об о о ро рова а во
г у а а ерг е о е у е р о гово де -
в а NMDA-ре е ор в а ж ер а е
ра да х е о в р ежа е дре о-
ред во р о оду ре а е ого
во де в до а а а е ро ре ро а о
ор . Э о во во D3-ре е оров у а о, о-
о у до а ов е ре е ор друг х од ов
е о а ва а огов а г у а а ерг е у
е у. Б о ада D2-ре е оров в гро ра -
о е е орре руе а х о е -
е о ре ара ов, о а уров е ор ов х ру ур

б о ада D1- D2-ре е оров ару ае о ро
а во ра да х е о ве ро а х
е х, о е о об вуе орре ега в о
о а ог в х ару е р о -
ре . Э о о а об е, о о е у о у о а
ов х а х о е х ред в в а о еевре-
е а аго о в е оду -
ор е а бо р х г у а а х ре е оров 2/3-го
а (mGluR2/3), г б ор а жа а г у а а а 1-го
а ра ор ераг ад орре г у а -
а ерг е о ереда в ре ро а о оре [4,
6, 29, 41].

Кро е ого, ае, о D3-ау оре е ор
в ве ра о о р е о об а еро уб-
а регу ру до а ерг е у ереда-
у в ро е х, а рав х х ру ур
ба а га г, да е, г о а у
ро а ор ов о а, огу у а во-
ва в оорд рова в е ежду е ро-
а а о е обра ова [16, 19]. Бó а
ра ро ра е о D3-ау оре е оров в ве -
ра х об а х р а р ого о е а (о рав-
е дора об а ба а х дер)
оже а же у а ва а х ре у е ве у
ро в регу рова до а ово е ро ра -
в б е о е е (о е в о ор х
ро е х). Важ о од ер у, о одоб ое ро-
о е у о а о ера де е е в е д у -
о в а о еевре о г о е е
хара ер [25].

В у р е о а ереда а га а D3-ре-
е ор во ого о жо а а а ову
у друг х ред ав ее D2- е е ва. Ка
D2- D4-ре е ор, D3-ре е ор ере -
г б ру G ро е о а ва ега в ое
во де в е а в ур е о о у о е ра
АМФ (. р . 3). Об аруже р д о обе о е,
о а х D3-ре е ор о друг х ред ав е-
е D2- е е ва: D3-ре е ор о кра в -
о а е до а у друг аго а
даже р о у в в ва G ро е о;
D3-ре е ор об аруж ва а ое одав-
е а е а р введе ГТФ¹; у
D3-ре е оров *in vitro* оже р вод а е
в е е о ого а р а, г б рова у
а е в х а а ов, г б рова CART- РНК
в р ежа е дре др. В а о еевре е -
ро о ог е е бо ее е
у а а х о обе о е в ур е о о ра -
р в ва D3-ре е ора во о-
го е е одроб об ор х а ов
. в уб а х [19, 48, 50].

До едав его вре е уе е D3-ре е оров
б о а руд е ов в о у ве ре ара-
ов, о об х е е в обра о в ва
D3-ре е ора (в е у е ву е а х о -
е рвого в орого о о е е во о
е е в раже а е D3-ре е ора -
. аб . 1), а а же о об о D3-ре е оров
ге ерод ер а D1- D2-ре е ора

¹ ГТФ — г у а о р о а, ур ов у ео д,
у а ву в о редова о G ро е о в ур е-
о о ра

в патофизиологических условиях². Некоторые D3-агонисты (например, бензамидные производные сульпирида и амисульприда) блокируют D3-рецепторы раньше, чем D2-рецепторы, и в значительно меньших дозах, что в клинических условиях может парадоксально проявляться в виде дезингибирующего (стимулирующего) эффекта вследствие временного облегчения дофаминовой нейротрансмиссии. Этот феномен хорошо известен клиницистам и иногда используется для достижения растормаживающего эффекта при кататонических состояниях или для коррекции апато-абулической дефицитарной симптоматики [2].

Более того, до сих пор остается дискуссионным вопрос, связываются ли большинство имеющихся на рынке антипсихотических препаратов в терапевтических дозах с D3-рецепторами. В частности, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) у больных шизофренией показала, что атипичные антипсихотики в терапевтических дозах слабо связываются с D3-рецепторами в богатых ими областях – бледном шаре и черной субстанции [18, 37]. Уникальную активность в этом отношении при ПЭТ-исследовании показал кариразин, который через 15 дней применения в 3 раза сильнее блокировал D3-рецепторы по сравнению с D2-рецепторами [47]. Вместе с тем прижизненная ПЭТ у приматов обнаружила удовлетворительное связывание клозапина и галоперидола в терапевтических дозах с D3-рецепторами [17], а доклинические фармакологические исследования показывают, что антагонизм к нейрональным D3-рецепторам играет решающую роль в формировании антипсихотического эффекта [50].

Данные доклинических исследований препаратов, высокоселективно связывающих D3-рецепторы (кариразина, а также экспериментальных препаратов SB-277011, ABT-127, S-33138), показывают, что D3-рецепторы могут являться важной терапевтической мишенью при шизофрении (участвовать в антипсихотическом, прокогнитивном и антинегативном эффектах антипсихотиков), при аффективных расстройствах [21], а также при синдроме зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) [33, 42, 43]. Нельзя исключить, что D3-агонисты снижают влечение и симптомы абстиненции при злоупотреблении психостимулирующими средствами (кокаином, препаратами амфетамина, кофеином, никотином и др.), т. е. средствами, имеющими условно «высокую стоимость» в системе вознаграждения, не влияя при этом на регуляцию обработки условно нейтральных стимулов, т. е. не затрагивают прием пищи (сведения о роли D3-рецепторов в патогенезе синдрома зависимости от ПАВ см. в обзоре Heidbreder С. и соавт. [23, 24]). Эффективность подобного модулирующего механизма посредством влияния

на D3-рецепторы недавно была подтверждена в клиническом исследовании больных с ожирением [38].

Предполагается, что препараты с преимущественным воздействием на D3-рецепторы могут иметь прокогнитивный эффект (эти данные получены в экспериментальных моделях когнитивных нарушений у грызунов [22, 55]. В частности, обнаружено, что селективные D3-антагонисты (и, вероятно, частичные агонисты) усиливают холинергическую нейротрансмиссию во фронтальной коре, что связывают с улучшением показателей рабочей памяти, исполнительных функций и просоциального поведения у грызунов [15, 32, 33].

В одном исследовании [13] показано, что D3-агонист усиливает синаптическую функцию ГАМК-А-рецепторов в прилежащем ядре (клиническая значимость этого механизма в настоящее время остается неутонченной). Также важно упомянуть положительный эффект влияния частичных D3-агонистов на двигательную сферу (изменение чувствительности к леводопе) у крыс [10] и приматов [9], страдающих синдромом Паркинсона, с увеличением экспрессии и функциональной активности D3-рецепторов [53]. Предполагается, что этот эффект обусловлен стимуляцией D3-ауторецепторов в черной субстанции. Эти данные позволяют предполагать, что разрабатываемые в настоящее время D3-агонисты смогут использоваться в качестве средства адъювантной терапии при болезни Паркинсона. Имеются данные о вовлеченности D3-рецепторов в другие нарушения моторной сферы, такие как поздние дискинезии, синдром беспокойных ног, эссенциальный тремор, в том числе связанные с аллельным полиморфизмом экспрессии D3-рецептора по глицину [26].

Заключение

Роль дофаминовых D3-рецепторов в работе головного мозга человека остается по большей части неизвестной. Отчасти сложность изучения этого подтипа дофаминовых рецепторов заключается в том, что практически все современные антипсихотики имеют в той или иной степени выраженный аффинитет как к D3-, так и к родственным D2-рецепторам. Предполагается, что D3-рецепторы участвуют в когнитивных процессах, регуляции аффективной сферы и обработке стимулов в системе вознаграждения (reward system). Данные доклинических исследований показывают, что эффекты частичных агонистов и антагонистов D3-рецепторов значительно отличаются от эффектов традиционных D2-антагонистов, в том числе в отношении модуляции активности глутаматергической системы (в частности, экспериментальные антипсихотики, селективно связывающие D3-рецепторы, не приводят к неврологическим, метаболическим и вторичным негативным симптомам, характерным для D2-блокаторов). Не исключено, что клиническое изучение «селективного» частичного D3-агониста кариразина поможет получить новые важные данные о нейрохимических процессах, имеющих место при шизофрении и других психических расстройствах.

² Гетеродимеризация — это образование макромолекулярных комплексов дофаминовых рецепторов различных подтипов; этот феномен влияет на аффинитет к агонистам, количественные и качественные показатели внутриклеточной трансмиссии. Нельзя исключить, что именно гетеродимеризация объясняет некоторые плохо объяснимые находки в доклинических фармакодинамических и нейровизуализационных исследованиях.

Список литературы

- Карлссон А., Лекрубе И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Тейлор и Франсис, 2004. – 167 с.
- Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: Бино, 2002. – С. 47–81.
- Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейропатологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–12.
- Мосолов С.Н., Андреев Б.В., Аведисова А.С. и др. Антипсихотический эффект агонистов М-ГЛЮ2/3 рецепторов: новый подход в лечении шизофрении (Российское мультицентровое исследование) // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 7. – С. 16–23.
- Мосолов С.Н., Капелетти С.Г., Цукарзи Э.Э. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль. – 2012. – С. 11–60.
- Alberati D., Moreau J.L., Lengyel J. et al. Glycine reuptake inhibitor RG1678: a pharmacologic characterization of an investigational agent for the treatment of schizophrenia // *Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 62. – P. 1152–1161.
- Amenta F., Barili P., Bronzetti E. et al. Localization of dopamine receptor subtypes in systemic arteries // *Clin Exp Hypertens*. – 2000. – Vol. 22. – P. 277–288.
- Auclair A., Cathala A., Sarrazin F. et al. The central serotonin 2B receptor: a new pharmacological target to modulate the mesoaccumbens dopaminergic pathway activity // *J Neurochem*. – 2010. – Vol. 114. – No 5. – P. 1323–1332.
- Bezard E., Ferry S., Mach U. et al. Attenuation of levodopa-induced dyskinesia by normalizing dopamine D3 receptor function // *Nat. Med.* – 2003. – No 6. – P. 762–767.
- Bordet R., Ridray S., Carboni S. et al. Induction of dopamine D3 receptor expression as a mechanism of behavioral sensitization to levodopa // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1997. – Vol. 94. – P. 3363–3367.
- Burris K., Molski T., Xu C. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2002. – Vol. 302. – P. 381–389.
- Carlsson A., Waters N., Carlsson M. Neurotransmitter interactions in schizophrenia – therapeutic implications // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46. – P. 1388–1395.
- Chen G., Kittler J.T., Moss S.J. et al. Dopamine D3 receptors regulate GABA_A receptor function through a phospho-dependent endocytosis mechanism in nucleus accumbens // *J Neurosci*. – 2006. – Vol. 26. – P. 2513–2521.
- Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. – 2013. – Vol. 9, No 2. – P. 193–206.
- Dekeyne A., Di Cara B., Gobert A. et al. Blockade of dopamine D3 receptors enhances frontocortical cholinergic transmission and cognitive function in rats // *Soc Neurosci Abstr*. – 2004. – Vol. 29. – P. 776.
- Fujisawa S., Buzsaki G. A 4 Hz oscillation adaptively synchronizes prefrontal, VTA, and hippocampal activities // *Neuron*. – 2011. – Vol. 72. – P. 153–165.
- Giris R.R., Xu X., Miyake N. et al. In vivo binding of antipsychotics to D3 and D2 receptors: a PET study in baboons with [¹¹C]-(+)-PHNO // *Neuropsychopharmacology*. – 2011. – Vol. 36. – P. 887–895.
- Graff-Guerrero A., Mamo D., Shammi C.M. et al. The effect of antipsychotics on the high-affinity state of D2 and D3 receptors: a positron emission tomography study with [¹¹C]-(+)-PHNO // *Arch Gen Psychiatry*. – 2009. – Vol. 66. – P. 606–615.
- Gross G., Drescher K. The Role of Dopamine D3 Receptors in Antipsychotic Activity and Cognitive Functions / M.A. Geyer and G. Gross (eds.) // *Novel Antischizophrenia Treatments, Handbook of Experimental Pharmacology*. – Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012.
- Gross M., Koch A., Muhlbauer B. et al. Renoprotective effect of a dopamine D3 receptor antagonist in experimental type II diabetes // *Lab Invest*. – 2006. – Vol. 86. – P. 62–274.
- Grunder G. Cariprazine, an orally active D2/D3 receptor antagonist, for the potential treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression // *Curr Opin Investig Drugs*. – 2010. – Vol. 11, No 7. – P. 823–832.
- Gyertyan I., Kiss B., Saghy K. et al. Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents // *Neurochem Int*. – 2011. – Vol. 59, No 6. – P. 925–935.
- Heidbreder C., Gardner E., Xi Z. et al. The role of central dopamine D3 receptors in drug addiction: a review of pharmacological evidence // *Brain Res Brain Res Rev*. – 2005. – Vol. 49. – P. 77–105.
- Heidbreder C., Newman A. Current perspectives on selective dopamine D(3) receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders // *Ann N Y Acad Sci*. – 2010. – Vol. 1187. – P. 4–34.
- Humphries M., Prescott T. The ventral basal ganglia, a selection mechanism at the crossroads of space, strategy, and reward // *Prog Neurobiol*. – 2010. – Vol. 90. – P. 385–417.
- Jeanneteau F., Fumalot B., Jankovic J. et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2006. – Vol. 103. – P. 10753–10758.
- Joyce J. Dopamine D3 receptor as a therapeutic target for antipsychotic and antiparkinsonian drugs // *Pharmacol Ther*. – 2001. – Vol. 90. – P. 231–259.
- Joyce J., Millan M. Dopamine D3 receptor antagonists as therapeutic agents // *Drug Discov Today*. – 2005. – Vol. 10. – P. 917–925.
- Kantrowitz J., Javitt D.C. Glutamatergic transmission in schizophrenia: from basic research to clinical practice // *Curr Opin Psychiatry*. – 2012. – Vol. 25. – P. 96–102.
- Kapur S., Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis // *Am J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – P. 360–369.
- Kim D., Stahl S. Antipsychotic Drug Development / N.R. Swerdlow (ed.) *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment, Current Topics in Behavioral Neurosciences*. – Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.
- Lacroix L., Hous M., Shah A. et al. Selective antagonism at dopamine D3 receptors enhances monoaminergic and cholinergic neurotransmission in the rat anterior cingulate cortex // *Neuropsychopharmacology*. – 2003. – Vol. 28. – P. 839–849.
- Laszy J., Laszlovszky I., Gyertyan I. Dopamine D3 receptor antagonists improve the learning performance in memory-impaired rats // *Psychopharmacology*. – 2005. – Vol. 179. – P. 567–575.
- Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166, No 2. – P. 152–163.
- Meltzer H. What's atypical about atypical antipsychotic drugs? // *Curr Opin Pharmacol*. – 2004. – Vol. 4, No 1. – P. 53–57.
- Meltzer H., Nash F. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors // *Pharmacol Rev*. – 1991. – Vol. 43, No 4. – P. 587–604.
- Mizrahi R., Agid O., Borlido C. et al. Effects of antipsychotics on D3 receptors: a clinical PET study in first episode antipsychotic naive patients with schizophrenia using [¹¹C]-(+)-PHNO // *Schizophr Res*. – 2011. – Vol. 131. – P. 63–68.
- Nathan P., O'Neill B., Mogg K. et al. The effects of the dopamine D(3) receptor antagonist GSK598809 on attentional bias to palatable food cues in overweight and obese subjects. // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2012. – Vol. 15. – P. 149–161.
- Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT_{1A} receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives // *Curr Opin Investig Drugs*. – 2010. – Vol. 11, No 7. – P. 802–812.
- Newman-Tancredi A., Kleven M. Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D2 and serotonin 5-HT_{1A} receptor properties // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2011. – Vol. 216, No 4. – P. 451–473.
- Patil S., Zhang L., Marteny F. et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized phase 2 clinical trial // *Nat Med*. – 2007. – Vol. 13, P. 1102–1107.
- Reavill C., Taylor S., Wood M. et al. Pharmacological actions of a novel, high-affinity, and selective human dopamine D3 receptor antagonist, SB-277011-A // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2000. – Vol. 294, No 3. – P. 1154–1165.
- D3 dopamine receptor, behavioral sensitization, and psychosis / N. Richtand, S. Woods, S. Berger, S. Strakowski // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2001. – Vol. 25. – P. 427–443.
- Schmidt A., Lebel L., Howard H. et al. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile // *Eur J Pharmacol*. – 2001. – Vol. 425, No 3. – P. 197–201.
- Schwartz J., Diaz J., Pilon C. et al. Possible implications of the dopamine D3 receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions // *Brain Res Brain Res Rev*. – 2000. – Vol. 31. – P. 277–287.
- Seeman P. Brain dopamine receptors // *Pharmacol. Rev*. – 1980. – Vol. 32. – P. 229–243.
- Slifstein M., Abi-Dargham A., D'Souza D.C. et al. Cariprazine demonstrates high dopamine D3 and D2 receptors occupancy in patients with schizophrenia: A clinical PET study with [¹¹C]-(+)-PHNO // *Neuropsychopharmacol*. – 2013. – Vol. 38. – P. 520–521.
- Sokoloff P., Diaz J., Le Foll B. et al. The dopamine D3 receptor: a therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2006. – Vol. 5, No 1. – P. 23–43.

49. Sokoloff P., Giros B., Martres M. et al. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor D3 as a target for neuroleptics // *Nature*. – 1999. – Vol. 347. P. 146–151.
50. Sokoloff P., Leriche L., Diaz J. et al. Direct and indirect interactions of the dopamine D3 receptor with glutamate pathways: implications for the treatment of schizophrenia // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. – 2013. – Vol. 386. – P. 107–124.
51. Stahl S. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – 4th ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
52. Tandon R., Nasrallah H., Keshavan M. Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future // *Schizophr Res*. – 2010. – Vol. 122 (1–3). – P. 1–23.
53. Visanji N., Millan M., Brochie J. Actions at sites other than D(3) receptors mediate the effects of BP897 on L-DOPA- induced hyperactivity in monoamine-depleted rats // *Exp. Neurol*. – 2006. – Vol. 202. – P. 85–92.
54. Zapata A., Shippenberg T. D3 receptor ligands modulate extracellular dopamine clearance in the nucleus accumbens // *J Neurochem*. – 2002. – Vol. 81. – P. 1035–1042.
55. Zimnisky R., Chang G., Gyertyan I. et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2013. – Vol. 226, No 1. – P. 91–100.

Dopamine D-3 receptors role in modern antipsychotic drugs mechanism

S. Mosolov, P. Alfimov

Moscow Research Institute of Psychiatry Minzdrava Rossii

SUMMARY. This paper provides a review of the apparent mechanisms of action of modern antipsychotic drugs, within modified hypothesis on dopaminergic schizophrenia. Several generations of antipsychotic drugs have been defined based on primary neurochemical mechanism of action. Various receptor targets for antipsychotic action and modern neurochemical classification of antipsychotic drugs have been discussed. Special attention paid to the D3 autoreceptors antagonism and to their interaction with other neurotransmitter systems (including glutamatergic system) in various brain structures and their roles in antipsychotic, pro-cognitive and antinegative clinical effects, and their application in dependence syndrome treatment.

KEY WORDS: D3-receptors, glutamatergic receptors, schizophrenia, antipsychotics, cariprazine.

CONTACTS: profmosolov@mtu-net.ru

Анонс

К 50-летию юбилею отдела терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии Минздрава под редакцией профессора С.Н. Мосолова вышел в свет очередной сборник оригинальных работ «Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике)». Освещаются теоретические и практические аспекты применения новых медикаментозных и нелекарственных методов лечения психических расстройств. Особое внимание уделяется систематическому анализу данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), отвечающих требованиям доказательной медицины, с целью обобщения этих сведений в виде конкретных клинических рекомендаций, терапевтических алгоритмов и практических советов по ведению отдельных категорий психически больных. Из этих же практических соображений по каждому психофармакологическому классу приводятся клинико-биологические классификации, современные научные данные по фармакодинамике и фармакокинетике препаратов.



Книга содержит несколько глав по терапии основных психических заболеваний, включая шизофрению, рекуррентную депрессию, биполярное аффективное расстройство, тревожные расстройства, а также главы по резистентности и интолерантности к психофармакотерапии и по нелекарственным методам терапии. Последняя целиком посвящена современным методам стимуляции мозга – электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции. Каждую главу предваряет обзорная статья по проблеме с приведением данных систематических обзоров (мета-анализов) и имеющихся в доступной литературе РКИ. В ней также даются необходимые сведения по основным группам применяемых при этом заболеваниях психотропных препаратов. В каждом разделе приводятся также результаты собственных терапевтических исследований по оценке сравнительной эффективности и переносимости новых лекарственных средств и методов лечения на различных этапах терапии.

Книга предназначена прежде всего для практических врачей-психиатров, но также будет интересна научным сотрудникам, преподавателям вузов, неврологам, фармакологам и врачам других специальностей.

Книгу можно приобрести в интернет-магазине. Электронный адрес: <http://www.mbookshop.ru>.

Редакция