НЕЙРОХИМИЯ, 2020, том 37, № 4, с. 311–317

ОБЗОРЫ

УДК 570.026+591.1+612

СЛЕДОВЫЕ АМИНЫ И ПОВЕДЕНИЕ

© 2020 г. Д. А. Жуков[1], *, Е. П. Виноградова[2]

[1]*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия*

[2]*Биологический факультет СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия*

Поступила в редакцию 03.04.2020 г.
После доработки 16.05.2020 г.
Принята к публикации 08.06.2020 г.

Следовые амины близки по структуре к традиционным для ЦНС катехоламинам и серотонину, но содержатся в намного меньших концентрациях. Следовые амины – такие как тирамин, триптамин, октопамин, β-фенилэтиламин – связываются с высокоспецифичными рецепторами, которые имеют низкое сродство к катехоламинам и серотонину. Выделено несколько типов рецепторов следовых аминов. Рецепторы первого типа локализованы в префронтальной коре и лимбических структурах. Локализация других типов рецепторов иная. В частности, рецепторы пятого типа локализованы в обонятельном эпителии и структурах обонятельного мозга. Взаимодействуя с дофаминергической и другими нейротрасмиттерными системами ЦНС, следовые амины участвуют в регуляции многих поведенческих форм. В первом приближении можно говорить о функциональном антагонизме следовых аминов и дофаминергической системы. Следовые амины рассматриваются как перспективные антипсихотики, что подтверждается результатами исследований на животных моделях шизофрении.

Ключевые слова: следовые амины, TAAR, поведение, животные модели шизофрении

DOI: 10.31857/S102781332004010X

Термин “следовые амины” был предложен для группы эндогенных моноаминов позвоночных, которые не являются нейротрансмиттерами [1]. “Следовыми” эти соединения были названы, чтобы подчеркнуть их низкую концентрацию в тканях (около 100 нМ), что примерно в 100 раз ниже концентрации моноаминовых нейротрансмиттеров [2]. У человека наиболее распространенными следовыми аминами являются тирамин, триптамин, октопамин, β-фенилэтиламин [2–5]. Интерес к следовым аминам вспыхнул после обнаружения их специфичных рецепторов, которые обладали высоким сродством именно к следовым аминам. Так, тирамин и β-фенилэтиламин демонстрировали EC_{50} стимуляции продукции цАМФ в наномолярном диапазоне, тогда как дофамин, адреналин, норадреналин и серотонин имели EC_{50} порядка микромолей [6, 7].

Рецепторы следовых аминов (trace amine-associated receptors, TAARs) – это большое семейство белков, принадлежащих к типу рецепторов, сопряженных с G-белком. Наиболее изученным на сегодняшний день является рецептор первого типа – TAAR1 [8]. В мозге млекопитающих TAAR1 локализованы как в префронтальной коре больших полушарий (в V слое), так и во многих лимбических – гиппокампе, гипоталамусе, миндалине, ядре ложа конечной пластинки и мезолимбических структурах – вентральная тегментальная область (VTA), дорзальное ядро шва [9]. TAAR1 экспрессируются не только в нейронах, но и в цитоплазме и ядрах астроцитов человека [10].

Уже в ранних фармакологических исследованиях было обнаружено, что многие психотропные препараты обладают высоким сродством к TAAR [7]. Более того, гены TAAR расположены в шестой хромосоме человека [7, 8], в локусе, возможно связанном с чувствительностью к шизофрении [11–13] и аффективным расстройствам [14]. Поэтому следовые амины и их рецепторы рассматривается как многообещающая мишень для разработки лекарственных препаратов при многих психоневрологических расстройствах.

Функциональная роль следовых аминов показана с помощью трансгенных мышей с нокаутом гена TAAR1 [15]. Следовые амины взаимодействуют и с другими мишенями в ЦНС, поэтому использование нокаутных мышей TAAR1-KO доказало специфическую роль соответствующих рецепторов. Так, было показано, что через TAAR1

* Адресат для корреспонденции: 199034 Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова д. 6, e-mail: dazhukov0@gmail.com.

модулируется нейротрансмиссия дофаминергических нейронов, в частности, в VTA и в черной субстанции [16, 17]. У мышей TAAR1-KO после введения амфетамина дополнительно возрастает двигательная активность и увеличен выброс дофамина [16, 18]. Следовательно, ЦНС мышей TAAR1-KO, лишенных рецептора следовых аминов первого типа, обладает повышенной чувствительностью к амфетамину.

Электрофизиологические исследования на мозговых срезах показали, что отсутствие TAAR1 увеличивает частоту импульсов дофаминергических нейронов VTA [19]. Соответственно, введение агонистов следовых аминов снижает, а введение антагониста TAAR1 увеличивает частоту импульсов у мышей дикого типа, но не у мышей TAAR1-KO [19]. Эти электрофизиологические изменения у мышей TAAR1-KO сопровождаются повышением уровнем внеклеточного дофамина в прилежащем ядре и в стриатуме [20].

У мышей TAAR1-KO увеличена экспрессия и сверхчувствительность дофаминовых рецепторов D2 [18, 21], что свидетельствует о том, что TAAR1 влияют на дофаминергическую систему и постсинаптическими механизмами. Взаимодействие TAAR1 и системы дофаминовых рецепторов и внутриклеточных переносчиков комплексно и пока недостаточно изучено [9].

Ген TAAR1 экспрессируется в дорзальном ядре шва – месте расположения серотонинергических нейронов, что указывает на возможную регуляцию системы серотонина через TAAR1 [16]. Полный агонист TAAR1 RO5166017 тормозит спонтанную активность серотонинергических нейронов в дорзальном ядре шва [22]. В мозговых срезах мышей TAAR1-KO частота спонтанной активности серотонинергических нейронов значительно выше, чем в контрольных препаратов дикого типа, и, естественно, не меняется под влиянием RO5166017 [22]. Однако, частичный агонист TAAR1 RO5203648 у животных дикого типа увеличивает частоту разряда серотонинергических нейронов дорзального ядра шва [23]. Молекулярные механизмы взаимодействия следовых аминов с серотонинергической системой сложны и изучены еще не до конца. Так, например, при изучении выделенных мозговых синаптосом обнаружено, что и серотонин и β-фенилэтиламин модулируют функцию транспорта серотонина как через TAAR1 так и через серотониновые ауторецепторы 5-HT1A/5-HT1B [24, 25].

Следовые амины взаимодействуют и с глутаматергической системой. Агонисты TAAR1 препятствуют эффектам (гиперлокомоции и когнитивным нарушениям) антагонистов НМДА-рецепторов [22, 26]. У мышей TAAR1-KO в префронтальной коре значительно изменена глутаматная нейротрансмиссия при сопоставлении с мышами дикого типа [27]. Метод patch-clamp показывает ослабленную функцию глутаматных НМДА-рецепторов пирамидных нейронов V слоя префронтальной коры у мышей TAAR1-KO [27]. Поскольку проекции нейронов V слоя направлены в стриатум, то можно предположить, что TAAR1 модулируют кортикостриатную глутаматергическую передачу. Это предположение подтверждается значительно измененным общим уровнем и степенью фосфорилирования GluN1 в стриатуме у мышей TAAR1-KO [28]. Эти и другие экспериментальные факты участия следовых аминов в кортикостриатных отношениях могут иметь большое значения для изучения нарушений при болезни Паркинсона.

Следовые амины могут представлять интерес и для изучения шизофрении [18]. Агонисты TAAR1 могут быть эффективны для лечения психиатрических болезней будучи регуляторами процессов синаптической передачи. Активация TAAR1 ослабляет дофаминергическую передачу, а угнетение TAAR1, напротив, усиливает ее [16]. Возможность клинического применения следовых аминов подтверждается результатами изучения животных моделей шизофрении. Агонисты TAAR1 значительно ослабляют вызванную кокаином гиперлокомоцию у мышей и у крыс [22, 23, 26]. Более того, комбинированное применение агонистов TAAR1 и антипсихотика оланзапина полностью предотвращает вызванную кокаином гиперлокомоцию [26]. Вызванная антагонистами НМДА-рецепторов гиперактивность мышей представляет собой одну из животных моделей шизофрении, при которой ослаблена функция системы НМДА. Такая гиперактивность уменьшается введением агонистов TAAR1 [26]. Агонисты TAAR1 изменяют активность VTA при внутримозговой самостимуляции, что также указывает на участие следовых аминов в регуляции мозговых процессов, связанных с негативными симптомами шизофрении [26].

У крыс, после введения агониста TAAR1 в тесте интракраниальной самостимуляции VTA, наблюдалось изменение нейрональной активности, что представляет собой один из эндофенотипов (биологических маркеров) шизофрении [26]. Также эндофенотипами шизофрении принято считать такие компоненты вызванных потенциалов, как сенсорный гейтинг и негативность рассогласования [29], а также и преимпульсное торможение (PPI) [30, 31].

Преимпульсное торможение проявляется в снижении моторной реакции организма на сильный резкий звуковой сигнал, если этот сигнал предваряется слабым стимулом. Преимпульсное

торможение рассматривается как индикатор сенсомоторной фильтрации, а также играет ключевую роль в дифференцировке релевантной и нерелевантной сенсорной информации. Этот метод позволяет использовать животные модели, как для выявления фармакологических эффектов, так и выяснения механизмов функционирования нейронных сетей [32].

Во многих работах показано нарушение PPI у пациентов с различными видами нейропсихиатрических расстройств, таких как дефицит внимания, болезнь Гентингтона, синдром Туретта, аутизм, при паническом расстройстве, при обсессивно-компульсивном расстройстве [33–35]. Наиболее изучены изменения преимпульсного торможения у больных с диагнозом шизофрения. Пациенты с расстройствами шизофренического спектра и их ближайшие родственники обнаруживают дефицит фильтрации сенсорной информации, что позволяет рассматривать аномалии преимпульсного торможения как биологический маркер шизофрении [17, 36–39]. У мышей TAAR1-KO наблюдается дефицит преимпульсного торможения при сравнении с мышами дикого типа [18, 40]. Таким образом активация TAAR1 следовыми аминами улучшает показатель поведения, слабое проявление которого считается биологическим маркером шизофрении. Это служит показанием, что следовые амины могут быть основой перспективных препаратов, направленных на улучшение состояния больных шизофренией.

Когнитивный дефицит – еще один симптом шизофрении, причем, плохо поддающийся коррекции [41, 42]. Следовые амины модулируют результаты ряда когнитивных тестов [26]. В тесте поиска по образцу испытуемому предлагается найти среди нескольких предметов предмет, идентичный образцу [43]. Введение приматам агонистов TAAR1 улучшает результаты этого теста, особенно в усложненных условиях, когда искомый предмет расположен на некотором расстоянии от образца.

Агонисты TAAR1 проявляют и антидепрессивную активность. В тесте на принудительное плавание [44] крысу помещают в бак с водой откуда она не может выбраться и регистрируют время активного плавания и, соответственно, время относительной неподвижности, когда крыса совершает минимальное количество движений, достаточных для того, чтобы оставаться наплаву. Введение антидепрессантов уменьшает время неподвижности. Агонисты TAAR1 дозо-зависимым образом уменьшают время неподвижности [23, 26].

Данные о влиянии следовых аминов на сон не однозначны. У мышей TAAR1-KO изменена структура сна и спектр ЭЭГ [45], но только частичные – но не полные – агонисты TAAR1 влияют на характеристики сна. Эти препараты увеличивают длительность бодрствования, увеличивают скорость засыпания, уменьшают длительность и выраженность стадии парадоксального сна у крыс и мышей [23, 26, 45, 46]. Частичные и полные агонисты TAAR1 проявляют активность в моделях нарколепсии у мышей [46]. И в этом случае величина эффекта зависит от степени агонистичности лиганда.

Аддиктивное и компульсивное поведение – тоже область изучения и возможного практического применения лигандов TAAR1. Интересно, что вещества, вызывающие привыкание, похоже, не взаимодействуют напрямую с TAAR1. Скорее всего, следовые амины опосредуют свой эффект на формирование аддикции через свое влияние на дофаминергические механизмы. Например, TAAR1 регулирует вызванные кокаином эффекты благодаря своей способности формировать гетеродимеры с дофаминовым рецептором D2 [47] и уменьшает продукцию дофамина в прилежащем ядре [48, 49]. Похоже, что агонисты TAAR1 препятствуют вознаграждающему, приятному эффекту веществ, которые вызывают этот эффект через стимуляцию дофаминергической системы [48, 50, 51]. У животных со сниженным уровнем TAAR1 при введении амфетамина, метамфетамина, или 3,4-метилендиоксиметамфетамина ускорена выработка условнорефлекторного предпочтения места [52], усилена гиперлокомоция [28, 52], интенсивнее самовведение [53, 54] и увеличена токсичность [55]. Такие данные дают основания рассматривать агонисты TAAR1 как перспективные средства для ослабления зависимости от амфетаминов, что подтверждается тем, что эти следовые амины снижают поведенческую чувствительность, самовведение, тягу к наркотикам и импульсивность при синдроме отмены метамфетамина [48, 49, 56, 57].

Дофаминергическая система подкрепления/вознаграждения вовлечена в действие не только амфетаминов, но и многих других аддиктивных агентов. Примечательно, что агонисты TAAR1 проявляют позитивный эффект снижения влечения ко всем этим веществам. Это показано для кокаина [58–61], этанола [62] и никотина [63, 64]. Агонисты TAAR1 уменьшают самовведение морфина, при этом анальгетические свойства морфина остаются без изменений [65]. Примечательно, что самовведение сахарозы грызунами не изменено ни после введения агонистов TAAR1 [23, 48, 49, 56, 59], ни у нокаутных мышей TAAR1-KO [62].

При булимии, когда еда является подкрепляющим агентом, активируются дофамин- и глутамат-

ергические механизмы [66, 67]. Вполне ожидаемо, оказалось, что агонисты TAAR1 снижают потребление пищи крысами [68] и мышами с вызванном диетой ожирением [69].

Еще один аспект действия следовых аминов обнаружен в связи с обнаружением их роли в обонятельной рецепции [70]. В структурах обонятельной системы грызунов основную роль играют другие типы TAAR – не TAAR1 – в первую очередь TAAR5 [71]. Через обонятельные структуры ЦНС обеспечивают влияние на лимбику, а кроме того, TAAR5 обнаружены в миндалине, в аркуатном ядре гипоталамуса и в вентромедиальном гипоталамусе [72–75], что говорит об их участии в организации эмоций. Лигандами для расположенных в обонятельном эпителии TAAR5 служат не только эндогенные следовые амины, но и летучие амины, входящие в состав феромонов [71]. Это указывает на возможное участие TAAR5 в социальном поведении грызунов, в частности, в отцовском поведении у моногамных видов [76].

Помимо социального поведения TAAR5 участвуют в реализации и других форм поведения. У нокаутных мышей TAAR5-KO, обнаружена повышенная тревога в тестах с предпочтением затемненных пространств освещенным. Животные, получавшие удары электрическим током в неизбегаемых условиях, проявляли затем больший когнитивный дефицит, чем мыши дикого типа. Следовательно, отсутствие TAAR5 сопровождается отклонениями поведения тревожного и депрессивного типа [77]. В то же время, после введения агониста TAAR5 α-NETA мышам C57BL/6 (линии, исходной для получения нокаутов) у них отмечено нарушение двигательной активности, сходное с дискинезией у человека [78]. Кроме того, у этих мышей снижена двигательная активность и повышенная тревога в тесте с предпочтением затемненных пространств освещенным [79]. При этом влияния α-NETA на социальное поведение в тесте “свой–чужой” не обнаружено [79]. Следовательно, активация TAAR5 повышает тревогу животных. Противоречие данных, полученных на нокаутных мышах, и при введении агониста пока что трудно объяснить. Безусловно, для выяснения влияния TAAR5 на поведение, его роли в формировании эмоционального статуса необходимы дальнейшие эксперименты, причем не только на мышах.

В заключение нужно отметить, что следовые амины и их рецепторы обнаружены не только в ЦНС, но и во многих других органах и тканях. Описание периферических функций следовых аминов не входит в задачу данного обзора. В ЦНС следовые амины представляют собой новую (относительно) нейрохимическую систему, участвующую в реализации многих аспектов поведения. Нарушения работы этой системы могут приводить к эмоциональным расстройствам, аддиктивному поведению и нарушениям интегральной работы ЦНС, что проявляется расстройствами шизофренического ряда. Поэтому следовые амины могут служить основой создания перспективных лекарственных препаратов.

Следует помнить, что следовые амины являются модной, но не единственной нейрохимической системой. Функции следовых аминов реализуются в тесной связи с работой дофамина, серотонина, глутамата и, возможно, и других нейромедиаторов и модуляторов в ЦНС.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Boulton A.A.* // Lancet. 1974. V. 2. P. 52–53.
2. *Berry M.D.* // J. Neurochem. 2004. V. 90. P. 257–271.
3. *Zucchi R., Chiellini G., Scanlan T.S., Grandy D.K.* // Br. J. Pharmacol. 2006. V. 149. P. 967–978.
4. *Sotnikova T.D., Caron M.G., Gainetdinov R.R.* // Mol. Pharmacol. 2009. V. 76. P. 229–235.
5. *Premont R.T., Gainetdinov R.R., Caron M.G.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. V. 98. P. 9474–9475.
6. *Borowsky B., Adham N., Jones K.A., Raddatz R., Artymyshyn R., Ogozalek K.L., Durkin M.M., Lakhlani P.P., Bonini J.A., Pathirana S., Boyle N., Pu X., Kouranova E., Lichtblau H., Ochoa F.Y., Branchek T.A., Gerald C.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. V. 98. P. 8966–8971.
7. *Bunzow J.R., Sonders M.S., Arttamangkul S., Harrison L.M., Zhang G., Quigley D.I., Darland T., Suchland K.L., Pasumamula S., Kennedy J.L., Olson S.B., Magenis R.E., Amara S.G., Grandy D.K.* // Mol. Pharmacol. 2001. V. 60. P. 1181–1188.
8. *Gainetdinov R.R., Hoener M.C., Berry M.D.* // Pharmacol. Rev. 2018. V. 70. P. 549–620.
9. *Rutigliano G., Accorroni A., Zucchi R.* // Front. Pharmacol. 2018. V. 8. P. 987.
10. *Cisneros I.E., Ghorpade A.* // Neuropharmacology. 2014. V. 85. P. 499–507.
11. *Cao Q., Martinez M., Zhang J., Sanders A.R., Badner J.A., Cravchik A., Markey C.J., Beshah E., Guroff J.J., Maxwell M.E., Kazuba D.M., Whiten R., Goldin L.R., Gershon E.S., Gejman P.V.* // Genomics. 1997. V. 43. P. 1–8.
12. *Kaufmann C.A., Suarez B., Malaspina D., Pepple J., Svrakic D., Markel. PD., Meyer J., Zambuto C.T.,*

Schmitt K., Matise T.C., Harkavy Friedman J.M., Hampe C., Lee H., Shore D., Wynne D., Faraone S.V., Tsuang M.T., Cloninger C.R. // Am. J. Med. Genet. 1998. V. 81. P. 282–289.

13. *Levinson D.F., Holmans P., Straub R.E., Owen M.J., Wildenauer D.B., Gejman P.V., Pulver A.E., Laurent C., Kendler K.S., Walsh D., Norton N., Williams N.M., Schwab S.G., Lerer B., Mowry B.J., Sanders A.R., Antonarakis S.E., Blouin J.L., De Leuze J.F., Mallet J.* // Am. J. Hum. Genet. 2000. V. 67. P. 652–663.
14. *Venken T., Claes S., Sluijs S., Paterson A.D., van Duijn C., Adolfsson R., Del-Favero J., van Broeckhoven C.* // Am. J. Hum. Genet. 2005. V. 76. P. 237–248.
15. *Муртазина Р.З., Гайнетдинов Р.Р.* // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 105. № 11. С. 1373–1380.
16. *Lindemann L., Meyer C.A., Jeanneau K., Bradaia A., Ozmen L., Bluethmann H., Bettler B., Wettstein J.G., Borroni E., Moreau J.L., Hoener M.C.* // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008. V. 324. P. 948–956.
17. *Berry M.D., Gainetdinov R.R., Hoener M.C., Shahid M.* // Pharmacol. Ther. 2017. V. 180. P. 161–180.
18. *Wolinsky T.D., Swanson C.J., Smith K.E., Zhong H., Borowsky B., Seeman P., Branchek T., Gerald C.P.* // Genes Brain. Behav. 2007. V. 6. P. 628–639.
19. *Bradaia A., Trube G., Stalder H., Norcross R.D., Ozmen L., Wettstein J.G., Pinard A., Buchy D., Gassmann M., Hoener M.C., Bettler B.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. V. 106. P. 20081–20086.
20. *Leo D., Mus L., Espinoza S., Hoener M.C., Sotnikova T.D., Gainetdinov R.R.* // Neuropharmacology. 2014. V. 81. V. 283–291.
21. *Espinoza S., Ghisi V., Emanuele M., Leo D., Sukhanov I., Sotnikova T.D., Chieregatti E., Gainetdinov R.R.* // Neuropharmacology. 2015. V. 93. P. 308–313.
22. *Revel F.G., Moreau J.L., Gainetdinov R.R., Bradaia A., Sotnikova T.D., Mory R., Durkin S., Zbinden K.G., Norcross R., Meyer C.A., Metzler V., Chaboz S., Ozmen L., Trube G., Pouzet B., Bettler B., Caron M.G., Wettstein J.G., Hoener M.C.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. V. 108. P. 8485–8490.
23. *Revel F.G., Moreau J.L., Gainetdinov R.R., Ferragud A., Velázquez-Sánchez C., Sotnikova T.D., Morairty S.R., Harmeier A., Groebke Zbinden K., Norcross R.D., Bradaia A., Kilduff T.S., Biemans B., Pouzet B., Caron M.G., Canales J.J., Wallace T.L., Wettstein J.G., Hoener M.C.* // Biol. Psychiatry. 2012. V. 72. P. 934–942.
24. *Xie Z., Miller G.M.* // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008. V. 325. P. 617–628.
25. *Xie Z., Westmoreland S.V., Miller G.M.* // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008. V. 325. P. 629–640.
26. *Revel F.G., Moreau J.L., Pouzet B., Mory R., Bradaia A., Buchy D., Metzler V., Chaboz S., Groebke Zbinden K., Galley G., Norcross R.D., Tuerck D., Bruns A., Morairty S.R., Kilduff T.S, Wallace T.L., Risterucci C., Wettstein J.G., Hoener M.C.* // Mol. Psychiatry. 2013. V. 18. P. 543–556.
27. *Espinoza S., Lignani G., Caffino L., Maggi S., Sukhanov I., Leo D., Mus L., Emanuele M., Ronzitti G., Harmeier A., Medrihan L., Sotnikova T.D., Chieregatti E., Hoener M.C., Benfenati F., Tucci V., Fumagalli F., Gainetdinov R.R.* // Neuropsychopharmacology. 2015. V. 40. P. 2217–2227.
28. *Sukhanov I., Caffino L., Efimova E.V., Espinoza S., Sotnikova T.D., Cervo L., Fumagalli F., Gainetdinov R.R.* // Pharmacol. Res. 2016. V. 103. P. 206–214.
29. *Aleksandrov A.A., Polyakova N.V., Vinogradova E.P., Gainetdinov R.R., Knyazeva V.V.* // Neurosci. Lett. 2019. V. 704. P. 208–211.
30. *Walters J.T., Owen M.J.* // Mol. Psychiatry. 2007. V. 12. P. 886–890.
31. *Light G.A., Swerdlow N.R.* // Curr. Top. Behav. Neurosci. 2014. V. 21. P. 293–314.
32. *Green M.F., Butler P. D., Chen Y., Geyer M. A., Silverstein S., Wynn J. K., Yoon J. H., Zemon V.* // Schizophr. Bull. 2009. V. 35. P. 163–181.
33. *Braff D. L., Swerdlow N. R., Geyer M. A.* // Am. J. Psychiatry. 1999. V. 156. P. 596–602.
34. *Takahashi H., Iwase M., Ishii R., Ohi K., Fukumoto M., Azechi M., Ikezawa K., Kurimoto R., Canuet L., Nakahachi T., Iike N., Tagami S., Morihara T., Okochi M., Tanaka T., Kazui H., Yoshida T., Tanimukai H., Yasuda Y., Kudo T., Hashimoto R., Takeda M.* // Neurosci. Res. 2008. V. 62. P. 187–194.
35. *Moriwaki M., Kishi T., Takahashi H., Hashimoto R., Kawashima K., Okochi T., Kitajima T., Furukawa O., Fujita K., Takeda M., Iwata N.* // Neurosci. Res. 2009. V. 65. P. 259–262.
36. *Cadenhead K.S., Light G.A., Geyer M.A., McDowell J.E., Braff D.L.* // Am. J. Psychiatry. 2002. V. 159. P. 869–871.
37. *Quednow B.B., Frommann I., Berning J., Kühn K.U., Maier W., Wagner M.* // Biol. Psychiatry. 2008. V. 64. P. 766–773.
38. *Kohl S., Heekeren K., Klosterkotter J., Kuhn J.* // J. Psychiatr. Res. 2013. V. 47. P. 445–452.
39. *Yang N.B., Tian Q., Fan Y., Bo Q.J., Zhang L., Li L., Wang C.Y.* // BMC Psychiatry. 2017. V. 17. P. 135.
40. *Полякова Н.В., Виноградова Е.П., Александров А.А., Гайнетдинов Р.Р.* // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2018. Т. 104. С. 1098–1105.
41. *Miyamoto S., Miyake N., Jarskog L.F., Fleischhacker W.W., Lieberman J.A.* // Mol. Psychiatry. 2012. V. 17. P. 1206–1227.
42. *Citrome L.* // J. Clin. Psychiatry. 2014. V. 75. Suppl. 1. P. 21–26.
43. *Ладыгина-Котс Н.Н.* // Исследование познавательных способностей шимпанзе. М.-Пг.: Гос. издат., 1923. 503 с.
44. *Porsolt R.D., Le Pichon M., Jalfre M.* // Nature. 1977. V. 266. P. 730–732.
45. *Schwartz M.D., Black S.W., Fisher S.P., Palmerston J.B., Morairty S.R., Hoener M.C., Kilduff T.S.* // Neuropsychopharmacology. 2017. V. 42. P. 1305–1314.

46. *Black S.W., Schwartz M.D., Chen T.M., Hoener M.C., Kilduff T.S.* // Biol. Psychiatry. 2017. V. 82. P. 623–633.

47. *Asif-Malik A., Hoener M.C., Canales J.J.* // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 13901.

48. *Cotter R., Pei Y., Mus L., Harmeier A., Gainetdinov R.R., Hoener M.C., Canales J.J.* // Front. Neurosci. 2015. V. 9. P. 39.

49. *Pei Y., Asif-Malik A., Hoener M., Canales J.J.* // Addict. Biol. 2017. V. 22. P. 1246–1256.

50. *Jing L., Li J.X.* // Eur. J. Pharmacol. 2015. V. 761. P. 345–352.

51. *Pei Y., Asif-Malik A., Canales J.J.* // Front. Neurosci. 2016. V. 10. P. 148.

52. *Achat-Mendes C., Lynch L.J., Sullivan K.A., Vallender E.J., Miller G.M.* // Pharmacol. Biochem. Behav. 2012. V. 101. P. 201–207.

53. *Harkness J.H., Shi X., Janowsky A., Phillips T.J.* // Neuropsychopharmacology. 2015. V. 40. P. 2175–2184.

54. *Reed C., Baba H., Zhu Z., Erk J., Mootz J.R, Varra N.M., Williams R.W., Phillips T.J.* // Front. Pharmacol. 2018. V. 8. P. 993.

55. *Miner N.B., Elmore J.S., Baumann M.H., Phillips T.J., Janowsky A.* // Neurotoxicology. 2017. V. 63. P. 57–69.

56. *Jing L., Zhang Y., Li J.X.* // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2014. V. 18. pii: pyu060. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu060

57. *Xue Z., Siemian J.N., Johnson B.N., Zhang Y., Li J.X.* // Neuropharmacology. 2018. V. 129. P. 36–46.

58. *Thorn D.A., Zhang C., Zhang Y., Li J.X.* // Neurosci. Lett. 2014. V. 566. P. 67–71.

59. *Pei Y., Lee J., Leo D., Gainetdinov R.R., Hoener M.C., Canales J.J.* // Neuropsychopharmacology. 2014. V. 39. P. 2299–2308.

60. *Liu J.F., Thorn D.A., Zhang Y., Li J.X.* // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2016. V. 19. pii: pyw009. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw009

61. *Liu J.F., Siemian J.N., Seaman R., Jr., Zhang Y., Li J.X.* // J. Neurosci. 2017. V. 37. P. 882–892.

62. *Lynch L.J., Sullivan K.A., Vallender E.J., Rowlett J.K., Platt D.M., Miller G.M.* // Subst. Abuse. 2013. V. 7. P. 117–126.

63. *Sukhanov I., Dorofeikova M., Dolgorukova A., Dorotenko A., Gainetdinov R.R.* // Front. Pharmacol. 2018. V. 9. P. 329.

64. *Liu J.F., Seaman R., Jr., Siemian J.N., Bhimani R., Johnson B., Zhang Y., Zhu Q., Hoener M.C., Park J., Dietz D.M., Li J.X.* // Neuropsychopharmacology. 2018. V. 43. P. 2435–2444.

65. *Liu J.F., Seaman R. Jr., Johnson B., Zhang B., Li J.X.* // Neuropsychopharmacology. 2017. V. 42. S637.

66. *Michaelides M., Thanos P.K., Volkow N.D., Wang G.J.* // Int. Rev. Psychiatry. 2012. V. 24. P. 211–218.

67. *Moore C.F., Sabino V., Cottone P.* // Front. Pharmacol. 2018. V. 9. P. 129.

68. *Ferragud A., Howell A.D., Moore C.F., Ta T.L., Hoener M.C., Sabino V., Cottone P.* // Neuropsychopharmacology. 2017. V. 42. P. 1458–1470.

69. *Raab S., Wang H., Uhles S., Cole N., Alvarez-Sanchez R., Künnecke B., Ullmer C., Matile H., Bedoucha M., Norcross R.D., Ottaway-Parker N., Perez-Tilve D., Conde Knape K., Tschöp M.H., Hoener M.C., Sewing S.* // Mol. Metab. 2015. V. 5. P. 47–56.

70. *Liberles S.D., Buck L.B.* // Nature. 2006. V. 442. P. 645–650.

71. *Liberles S.D.* // Curr. Opin. Neurobiol. 2015. V. 34. P. 1–7.

72. *Dinter J., Mühlhaus J., Wienchol C.L., Yi C.X., Nürnberg D., Morin S., Grüters A., Köhrle J., Schöneberg T., Tschöp M., Krude H., Kleinau G. Biebermann H.* // PLoS One. 2015. V. 10. e0117774.

73. *Li Q., Korzan W.J., Ferrero D.M., Chang R.B., Roy D.S., Buchi M., Lemon J.K., Kaur A.W., Stowers L., Fendt M., Liberles S.D.* // Curr. Biol. 2013. V. 23. P. 11–20.

74. *Wallrabenstein I., Kuklan J., Weber L., Zborala S., Werner M., Altmüller J., Becker C., Schmidt A., Hatt H., Hummel T., Gisselmann G.* // PLoS One. 2013. V. 8. e54950.

75. *Zhang J., Pacifico R., Cawley D., Feinstein P., Bozza T.* // J. Neurosci. 2013. V. 33. P. 3228–3239.

76. *Rymer T.L.* // Genes. 2020. V. 11. P. 292.

77. *Espinoza S., Sukhanov I., Efimova E.V., Kozlova A., Antonova K.A., Illiano P., Leo D., Merkulyeva N., Kalinina D., Musienko P., Rocchi A., Mus L., Sotnikova T.D., Gainetdinov R.R.* // Front. Mol. Neurosci. 2020. V. 13. Article 18. https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00018

78. *Aleksandrov A.A., Dmitrieva E.S., Volnova A.B., Knyazeva V.M., Gerasimov A.S., Gainetdinov R.R.* // Neurosci. Lett. 2018. V. 666. P. 144–147.

79. *Виноградова Е.П., Полякова Н.В., Станкевич Л.Н., Александров А.А.* // Журн. высш. нервн. деят. 2020. Т. 70. С. 62–70.

Trace Amines and Behavior

D. A. Zhukov[a] and E. P. Vinogradova[b]

[a] *Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

[b] *St. Petersburg State University, Faculty of Biology, St. Petersburg, Russia*

Trace amines are similar in structure to catecholamines and serotonin, traditional for the central nervous system, but are present at much lower concentrations. Trace amines such as tyramine, tryptamine, octopamine, β-phenylethylamine, bind to highly specific receptors that have low affinity for catecholamines and serotonin. Several types of trace amine receptors have been identified. The first type of receptors are localized in the prefrontal cortex and limbic structures. Localization of other types of receptors is different. In particular, type 5 receptors are localized in the olfactory epithelium and structures of the olfactory brain. By interaction with dopaminergic and other neurotransmitter systems of the CNS, trace amines are involved in the regulation of many behavioral forms. In simplistic terms, we can talk about the functional antagonism of trace amines and the dopaminergic system. Trace amines are considered as promising antipsychotics, which is evidenced by the results of studies in animal models of schizophrenia.

Keywords: trace amines, TAAR, behavior, animal models of schizophrenia