

УДК 57.053+ 577.352.5

Инюшин М.Ю., Вольнова А.Б., Сибаров Д.А., Хименес-Ривера К.А.

ДИНАМИКА ЗАХВАТА ПОВЫШЕННЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ДОФАМИНА В МОЗГЕ КРЫСЫ ЗАВИСИТ ОТ НИЗКОАФИННЫХ ПЕРЕНОСЧИКОВ МОНОАМИНОВ.

Введение. Хорошо известно, что фоновая экстраклеточная концентрация дофамина в мозге не превышает 0,1 мкМ и может лишь спорадически повышаться до величин более 1 мкМ (так называемые фазовые повышения уровня сразу после срабатывания дофаминовых нейронов) [31]. Однако после применения ряда наркотических препаратов (кокаина, D-амфетамина, MDMA, фенциклидин) наблюдается повышение концентрации моноаминов и особенно дофамина [8], что и определяет наркотический эффект этих веществ. Например, показано, что сразу после инъекции кокаина средний уровень дофамина в межклеточном пространстве вырастает в 14–17 раз [25]. Кроме того, наблюдаются фазовые повышения уровня дофамина: после блокирования обратного всасывания его концентрация может достигать 5 мкМ [11].

Удаление дофамина из внеклеточного пространства производится двумя способами: высокоафинные переносчики обеспечивают быстрый обратный захват небольших концентраций медиатора (uptake-1), низкоафинные — обратный захват при высоких концентрациях вещества (uptake-2) [23].

Считается, что именно блокирование высокоафинного Na-зависимого дофаминового переносчика DAT (dopamine transporter) определяет основное действие кокаина на ЦНС [8, 37]. Однако, используя различные специфические и неспецифические блокаторы этого переносчика и мышей с нокаутом переносчика, а блокада DAT определяет не более 20% поглощения дофамина во фронтальной коре и, скорее всего, NET (norepinephrine transporter) переносит большую часть дофамина [24]. Итак, высокоафинные переносчики моноаминов эффективно участвуют в поддержании внеклеточного уровня дофамина в мозге, а после их «острой» блокады кокаином уровень дофамина (как впрочем и других моноаминов) повышается и останавливается на новом уровне, примерно в 10–15 раз выше [25], что и обуславливает наркотическое действие кокаина.

В последние годы, кроме высокоафинных Na-зависимых переносчиков были обнаружены и описаны другие типы переносчиков моноаминов, с промежуточной или низкой афинностью к дофамину, менее специфичные, однако обладающие значительной (в 10–100 раз большей) транспортной емкостью — переносчики группы ОСТ/ЕМТ (organic cation transporter, extraneuronal monoamine transporter) [6, 13, 14], а также гомолог переносчиков нуклеотидов, названный РМАТ (plasma membrane monoamine transporter) из-за способности переносить любые моноамины [9]. Эти типы переносчиков являются Na-независимыми, и они нечувствительны к кокаину.

Показано, что противомаларийный препарат хинин является блокатором переносчиков группы ОСТ [4, 6, 34]. Еще более эффективным блокатором низкоафинных переносчиков является дециниум-22 (decynium-22 или 1,1'-Diethyl-2,2'-cyanine iodide),

который блокирует экстранейрональные переносчики моноаминов, но не действует на высокоафинные переносчики типа DAT и NET [32].

Цель данной работы — оценить роль низкоафинных переносчиков моноаминов в динамике захвата повышенных концентраций дофамина. Для этого на фоне концентрации дофамина 40 мкМ сравнивали действие кокаина, хинина и децениума-22 (блокаторов обратного захвата) на динамику его поглощения срезами, содержащими фронтальную кору, ростральную часть гиппокампа и структуры среднего мозга крыс.

Методы исследования. *Изготовление срезов.* Крысы породы *Sprague–Dawley* массой 100–150 г подвергались декапитации, мозг быстро вынимали и помещали в охлажденный (2 °С — 4 °С) раствор следующего состава (в мкМ): NaCl 126; KCl 2,5; 1,2 NaH₂PO₄; 7,0 MgCl₂; 0,5 CaCl₂; 25 глюкоза; 25 NaHCO₃, насыщенный карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂). При насыщении карбогеном pH устанавливался на уровне 7,4, оставаясь стабильным в течение 30 мин после выключения подачи газа. Блок ткани, включающий часть правого и левого полушария, вырезался под углом 30° так, чтобы срезы содержали часть фронтальной коры, часть гиппокампа и подлежащие структуры (рис. 1). Срезы толщиной 350 мкм изготавливались на вибротоме (Leica VT 1000S) в том же растворе, а затем помещались в инкубационную камеру, где раствор поддерживался в подогретом состоянии ($t=34^\circ$) и насыщался карбогеном. Срезы находились в инкубационной камере как минимум один час перед началом экспериментов, затем помещались в перфузионную (измерительную) камеру (500 мкл) и перфузировались раствором с $t=34^\circ$ с протоком 2 мл/мин. Мениск объектива задерживал часть раствора (около 500 мкл).

Измерения уровня дофамина производили амперометрически с помощью угольного микроэлектрода Carbostar-4 сопротивлением 0,8 МОм (Kation Scientific, MN), индифферентом служил хлорсеребряный электрод. В качестве потенциостата использовали Axopatch 1-D в двух-электродном режиме (метод рекомендованный производителем Axon Instr.). На рабочем электроде удерживали потенциал 370 мВ, необходимый для окисления дофамина [2]. Электрод помещали в раствор вблизи поверхности среза, раствор в перфузионной камере быстро заменяли на экспериментальный, содержащий дофамин, затем перфузию останавливали и производили регистрацию тока окисления дофамина в течение 25 мин. Измеряемый ток фильтровали низкочастотным фильтром с отсечкой 10 Гц. Использовали исходную концентрацию дофамина 40

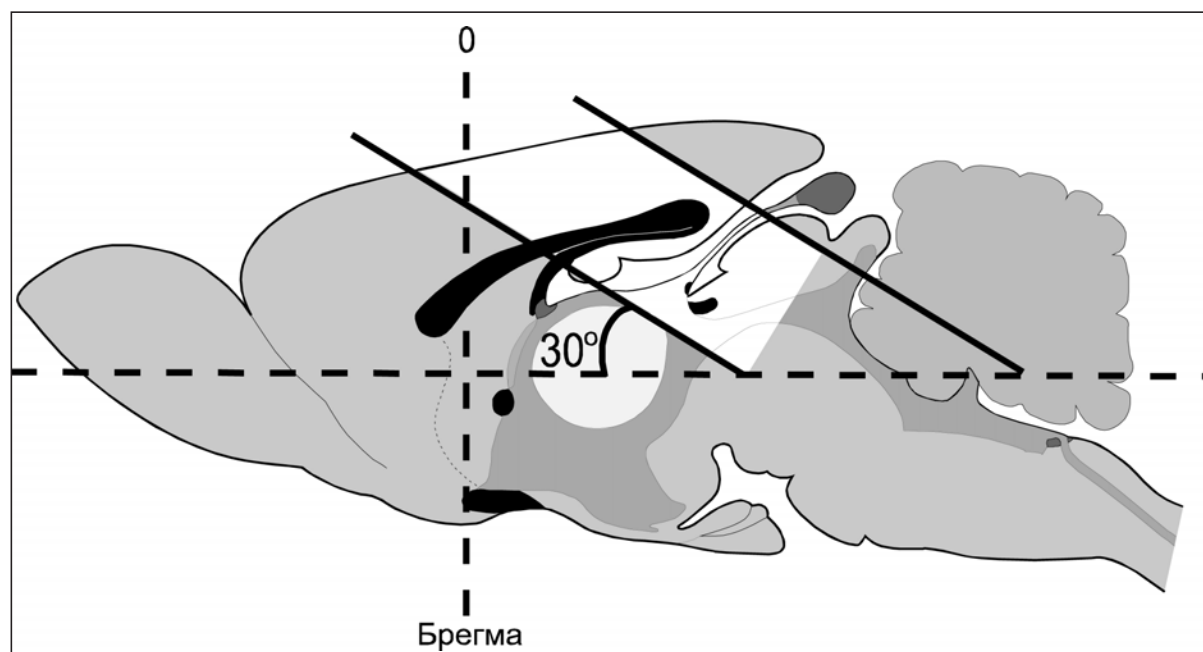


Рис. 1. Ориентация блока мозга.

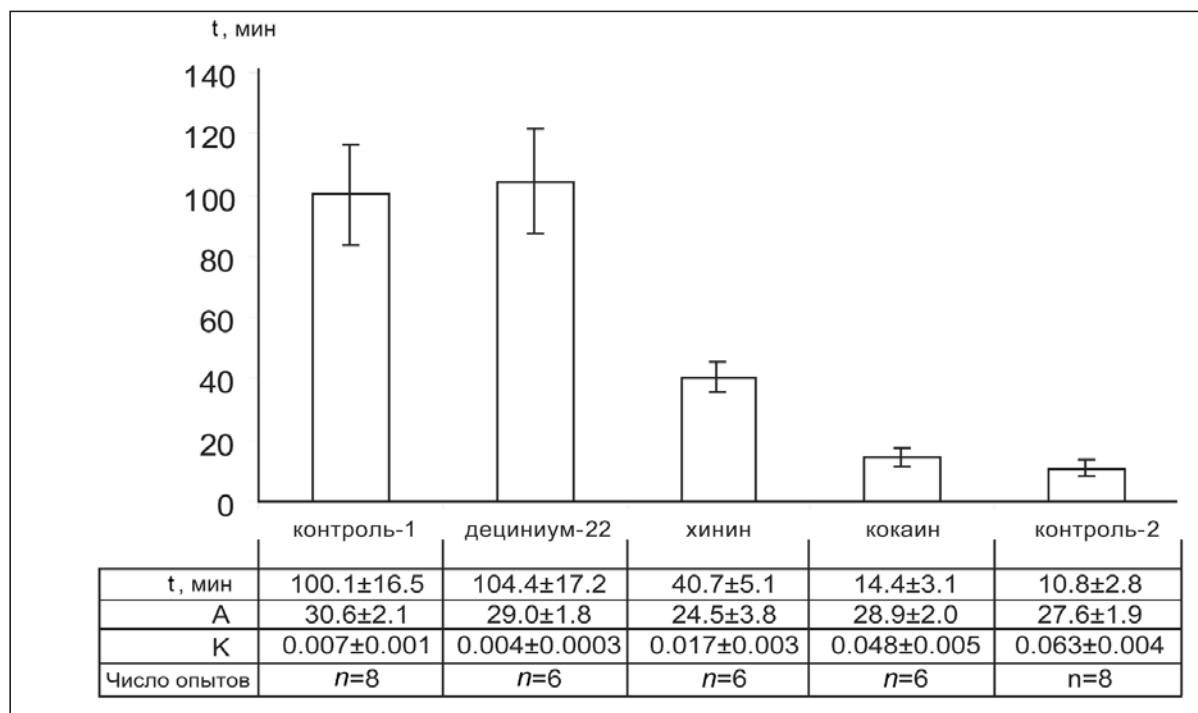


Рис.2. Результаты экспоненциальной аппроксимации динамики захвата дофамина по формуле $Y = A \cdot \exp(-K \cdot T)$.

Y — скорость захвата, A — и K — условные коэффициенты, описывающие форму кривой, T — время, t — время полуспада Y .

мкМ, достаточную чтобы низкоафинные переносчики не испытывали кинетических ограничений. Для сравнения скорости захвата дофамина срезом с литературными данными мы определяли средний вес влажного среза (40 ± 6 мг).

Состояние среза оценивалось по результатам отведения мембранных потенциалов от нейронов пирамидного слоя гиппокампа до и после 30-минутной перфузии. Средний мембранный потенциал составлял $64,3 \pm 3,1$ мВ до остановки перфузии, и $65,1 \pm 5,2$ мВ после остановки ($n=10$ в обоих случаях), что говорит об успешном переживании среза в тонком слое жидкости.

Динамику изменения концентрации дофамина измеряли в следующих экспериментах:

1. Контроль—1: самоокисление дофамина в отсутствие обратного захвата (в камере не содержащей среза).
2. Контроль—2: захват дофамина необработанными срезами.
3. Опыт—1: захват дофамина срезами мозга после добавления к раствору 15 мкМ кокаина;
4. Опыт—2: захват дофамина срезами мозга после добавления к раствору 100 мкМ хинина;
5. Опыт—3: захват дофамина срезами мозга после добавления к раствору 5 мкМ децениума-22.

Используемые реактивы были приобретены у компании Sigma (St.Luis, MO, USA).

Статистический анализ данных. Кривые, показывающие уменьшение концентрации дофамина со временем в результате самоокисления и/или захвата его срезом аппроксимировались как простая экспонента по формуле: $Y = A \cdot \exp(-K \cdot T)$, где Y — скорость захвата, A — и K — условные коэффициенты, описывающие форму кривой, T — время. Затем определяли время полуспада экспоненты (t — постоянная времени), определяющей процесс захвата дофамина срезом. Конечную концентрацию дофамина полагали равной нулю. Затем указанные характеристики усредняли по опытам. Аналогичным образом определяли характеристики процесса всасывания дофамина после блокирования захвата исследуемыми веществами. Первые 4 мин не принимали

во внимание при подборе экспоненты, так как это время необходимо для стабилизации процесса. Статистическое сравнение групп производили по t -критерию (доверительный интервал $p < 0,05$). Для статистики и подбора экспонент использовали программу GrafPad Prism 4.03.

Результаты исследования. Полученные результаты представлены на рис. 2. В отсутствие среза (контроль-1) раствор дофамина концентрацией 40 мкМ в насыщенном карбогеном буфере после стабилизации в течении 3–4 минут выходил на стабильный уровень снижения концентрации с наибольшей в наших экспериментах постоянной времени $t = 100 \pm 16$ мин. Мы полагаем, что это время самоокисления дофамина, так как использованный нами угольный микроэлектрод при токе в 30 пА давал незначительный вклад в окисление.

Захват дофамина срезом мозга без добавления блокаторов (контроль-2) осуществлялся с $t = 10,8 \pm 2,8$ мин, т. е. утилизация дофамина в этом случае осуществлялась наиболее эффективно.

Таким образом, данные контроля-1 характеризует самую медленную модель убывания концентрации дофамина, а данные контроля-2 — самую быструю.

В специальной серии экспериментов, дофамин подавался совместно с одним из следующих блокаторов переносчиков дофамина: кокаином 15 мкМ (опыт-1), хинином 100 мкМ (опыт-2) и децениумом-22 5 мкМ (опыт-3).

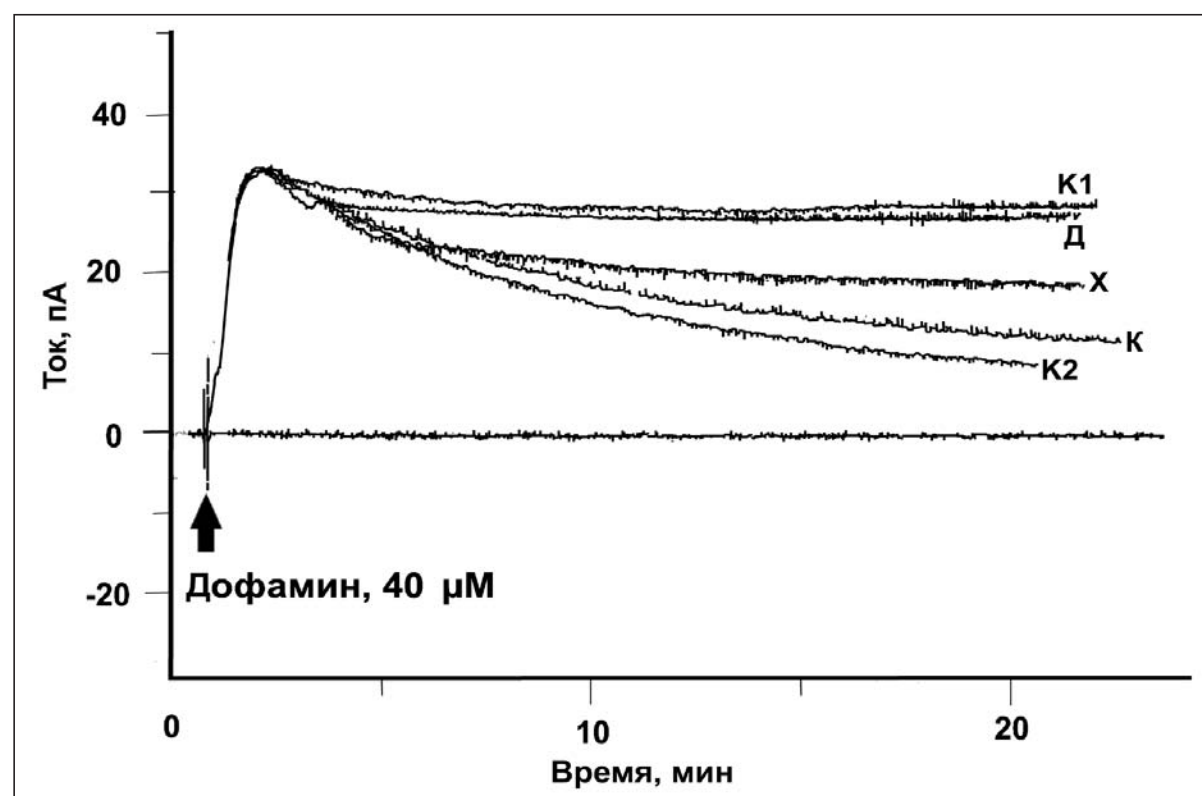


Рис. 3. Примеры кривых поглощения дофамина (40 мкМ) срезом медиофронтальной (префронтальной) коры и ростральной части гиппокампа. Латинскими буквами отмечены контрольные и экспериментальные кривые после соответствующих воздействий.

K1 — самоокисление дофамина, Д — кривая изменения уровня дофамина после блокирования захвата веществом децениум-22 (5 мкМ), Х — блокирование захвата дофамина хинином (100 мкМ), К — блокирование захвата дофамина кокаином (15 мкМ), K2 — нормальный захват дофамина срезом.

На рис. 2 видно, что добавление любого из этих веществ тормозит захват дофамина срезом (по сравнению с контролем—2). Кокаин удлинял время захвата дофамина на 40%, в то время как хинин действовал в 3 раза эффективнее, увеличивая время захвата в 4 раза. Применение децениума—22 практически блокировало захват дофамина срезом, так что постоянная времени ($t=104,4 \pm 17,2$) статистически не отличалась от контрольной величины для самоокисления дофамина ($t=100,1 \pm 16,5$). Таким образом, децениум—22 приводил к 10-кратному уменьшению скорости захвата дофамина срезом по сравнению с интактным срезом.

На рис. 3 представлены примеры динамики изменения тока микроэлектрода в отдельных опытах, иллюстрирующие преимущественное участие низкоафинных Na-независимых переносчиков в процессе захвата срезом мозга высоких концентраций дофамина.

Обсуждение результатов исследования. Высокоафинные переносчики моноаминов поддерживают низкий уровень дофамина в межклеточном пространстве [23]. Кокаин, как и ряд других наркотических веществ, является блокатором Na-зависимых высокоафинных переносчиков моноаминов типа DAT, NET и SERT (serotonin transporter), необратимо связываясь с ними [8, 29, 30]. То, что высокоафинный переносчик норадреналина NET может транспортировать дофамин, было показано ранее [16]. Интересно, что NET, расположенный в основном в пресинаптических окончаниях норадренэргических нейронов и в астроцитах [36], имеет большую афинность к дофамину, чем DAT [15], при сходной производительности. Однако именно DAT в основном обнаруживается в пресинаптических окончаниях дофаминэргических нейронов, выполняя важную функцию обратного всасывания дофамина из синаптической щели [5, 35]. Впрочем, понятие синаптической щели иногда неприменимо к дофаминэргическим нейронам, из-за так называемого «объемного» выделения этого медиатора практически в межклеточное пространство. Такое отсутствие локально сформированных постсинаптических образований характерно для префронтальной коры приматов [26], известно, что медиальная фронтальная кора крыс, аналогичная префронтальной коре приматов [20, 28], так же, как и гиппокамп, получает дофаминэргическую иннервацию.

После блокирования кокаином высокоафинных переносчиков уровень дофамина определяется уже высокопроизводительными низкоафинными Na-независимыми переносчиками, локализованными в глиальных клетках [27]. Позднее было показано, что примерно 50% всасывания моноаминов осуществляется переносчиками группы OCT [17, 33, 36], найденными в ЦНС также на некоторых нейронах, и переносчиками PMAT, найденными в основном на астроцитах [9]. Блокирование этой группы переносчиков, в свою очередь, должно приводить к дополнительному уменьшению захвата дофамина.

В работах, посвященных исследованию обратного захвата дофамина в медиальной фронтальной коре крыс обычно использовалась концентрация вещества около 2 мкМ, при которой высокоафинные кокаинчувствительные переносчики DAT и NET максимально активны и утилизируют практически весь дофамин [22, 38]. Аналогичная картина имеет место и для глиальных переносчиков моноаминов: например, захват 100 нм концентрации норадреналина на 80% осуществляется Na-зависимым переносчиком NET, и на 20% Na-независимым [36]. Чтобы замерять поглощение дофамина, выполняемое Na-независимыми низкоафинными переносчиками, необходимо значительно увеличить концентрацию дофамина, так как высокопроизводительные низкоафинные переносчики моноаминов типа OCT при переносе дофамина начинают насыщаться только при высоких концентрациях (0,2–4 мМ) [12].

Таким образом, эффективность работы высоко- и низкоафинных переносчиков зависит от концентрации дофамина в межклеточном пространстве. При концентрации до 2 мкМ преимущество имеют высокоафинные кокаинчувствительные переносчики DAT и NET (точка А на рис. 4), а при значительном увеличении концентрации свободного дофамина в среде (от 10 мкМ до 0,2–4 мМ) обратный захват осуществляется с помощью ОСТ и PMAT. Поэтому в наших экспериментах мы использовали исходную концентрацию дофамина 40 мкМ (точка Б на рис. 4), так как еще более высокие концентрации были бы слишком токсичными для среза.

Аппликации кокаина в наших экспериментах практически не меняла динамику утилизации дофамина с изначально высокой концентрацией в 40 мкМ, что легко объяснимо исходя из кинетики переносчиков (см. рис. 4). Хинин, введенный в среду на фоне повышенной концентрации дофамина, существенно тормозит обратный захват дофамина как блокатор ОСТ, приводя к его задержке в межклеточном пространстве. Однако он не является блокатором высокоафинных переносчиков дофамина и, следовательно, не обладает собственным наркотическим эффектом. Действительно, прямая наркотическая зависимость на хинин не вырабатывается, зато у крыс легко вырабатывается предпочтение к этому веществу после приема наркотика [10].

Намного более эффективным блокатором низкоафинных переносчиков дофамина, чем хинин, является децениум–22. Это вещество, являясь блокатором экстраклеточных низкоафинных переносчиков моноаминов ОСТ и PMAT [9], в наибольшей степени замедляет обратный захват высоких концентраций дофамина срезами, практически полностью сводя динамику утилизации этого вещества к самоокислению (см. рис. 2, 3). К сожалению, невозможно определить, какой конкретно переносчик, ОСТ или PMAT, наиболее вовлечен в этот процесс, так как оба типа транспортеров блокируются децениумом–22 [9].

Если недавно описанные типы переносчиков, расположенные на астроцитах [9, 18], принимают участие в очистке мозга от последствий приема наркотика, то именно динамика экспрессии этих переносчиков может определять важные элементы развития наркотической зависимости, в частности развитие толерантности к наркотику. В случае применения кокаина, который практически выключает все высокоафинные переносчики, это наиболее очевидно. Участие высокопроизводительных, но низкоафинных переносчиков моноаминов в очистке мозга от повышенных концентраций моноаминов может объяснять так называемый «парадокс» повышенной скорости очистки мозга от дофамина после многократного применения препаратов, блокирующих обратный захват нейронами дофамина, т. е. кокаина или мазиндола [39]. Понимание динамики процессов обратного захвата дофамина низкоафинными переносчиками типа ОСТ и PMAT может пролить свет на механизмы формирования наркотической зависимости.

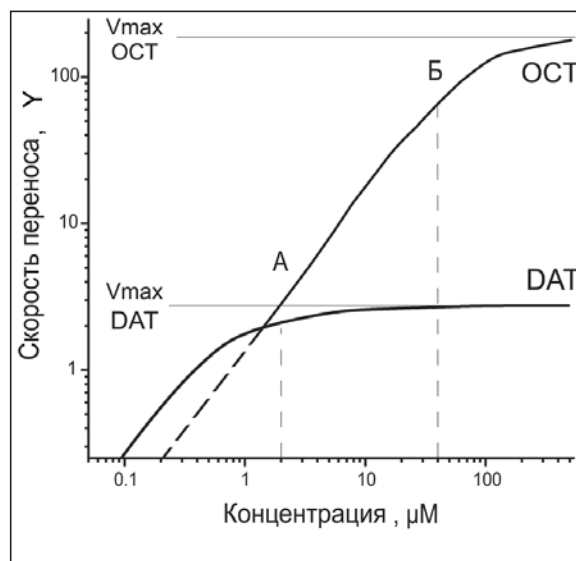


Рис. 4. Кинетика работы переносчиков типа ОСТ (низкоафинный переносчик дофамина) и DAT (высокоафинный переносчик дофамина). (Пояснения в тексте).

Известно, что у больных болезнью Паркинсона для заместительной терапии применяется метаболитический предшественник дофамина — леводопа (L-диоксифенилаланин), который проходит через гематоэнцефалический барьер и в дофаминергических нейронах под действием ДОФА-декарбоксилазы превращается в дофамин [7, 19]. При длительном применении леводопы возникает привыкание, и для достижения эффективного подавления симптомов болезни приходится увеличивать дозу препарата. Это приводит к усилению синтеза и повышению концентрации дофамина во всех отделах мозга, что у людей часто сопровождается возникновением гиперкинезии, хореоатетоза, депрессий [1, 21] и симптомов, сходных с шизофренией [23]. Можно предположить, что важным компонентом привыкания к действию леводопы является компенсаторное усиление системы обратного захвата повышенных концентраций дофамина, осуществляемых низкоафинными переносчиками органических катионов. На роль этих переносчиков в возникновении привыкания и наркотической зависимости уже обратили внимание некоторые исследователи [3]. Вполне возможно, что обратимое блокирование этих избыточно активных переносчиков, показанное в наших экспериментах, позволит снизить терапевтические дозы леводопы и существенно продлить эффект однократного применения этого препарата у больных, страдающих паркинсонизмом. Полученные данные подтверждают участие низкоафинных переносчиков дофамина в процессе устранения его высоких концентраций в мозге.

Выводы. Кокаин (15 мкМ) не оказывает значительного влияния на динамику захвата повышенных концентраций дофамина (40 мкМ). Хинин (100 мкМ) и дециниум-22 (5 мкМ) эффективно блокируют всасывание высоких концентраций дофамина, причем дециниум-22 практически полностью сводит динамику утилизации дофамина к самоокислению.

Summary

Inyushin M.Y., Volnova A.B., Sibarov D.A., Jimenez-Rivera C.A. Low affinity monoamine transporter control uptake of highly elevated dopamine concentrations.

The investigation of low affinity monoamine transporter role in highly elevated dopamine concentration uptake was done. Different blockers of dopamine uptake (cocaine, quinine, decynium-22) were tested to affect the dynamics of dopamine consumption within rat brain slices, containing frontal cortex, rostral hippocampus and midbrain structures. Cocaine (15 μ M) had no significant influence on uptake dynamics of highly elevated dopamine concentrations. Quinine (100 μ M) and decynium-22 (5 μ M) effectively blocked the uptake of high dopamine concentrations. Decynium-22 has reduced the dynamics of dopamine uptake to self-oxidation. The participation of low affinity cation transporters in consumption of highly elevated dopamine concentrations has been confirmed.

Keywords: dopamine, decynium-22, quinine, OCT, organic cation transporters, cortex, drug addiction, Parkinson disease

Литература

1. Шток В. Н., Федорова Н. В. Современные принципы лечения паркинсонизма // Рос. мед. журн. 1998. Т. 6. N. 13. С. 837–844. 2. Akiyama A., Kato T., Ishii K., Yasuda E. In vitro measurement of dopamine concentration with carbon fiber electrode // Analytical Chemistry. 1985. Vol.57. N. 8. P. 1518–1522. 3. Amphoux A., Vialou V., Drescher E. Differential pharmacological in-vitro properties of organic cation transporters and regional distribution in rat brain // Neuropharmacology. 2006. N. 50. P. 941–952. 4. Arndt P., Volk C., Gorboulev V., Budiman T., Popp C., Ulzheimer-Teuber I., Akhoundova A., Koppatz S., Bamberg E., Nagel G., Koepsell H. Interaction of cations, anions, and

weak base quinine with quinine with rat renal cation transporter rOCT2 compared with rOCT1 // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001. N. 281. P. 454–468. **5.** *Augood S. J., Westmore K., McKenna P. J.* Co-expression of dopamine transporter mRNA and tyrosine hydroxylase mRNA in ventral mesencephalic neurons // *Mol. Brain. Res.* 1993. N. 20. P. 328–334. **6.** *Busch A. E., Karbach U., Miska D., Gorboulev V., Akhondova A., Volk C., Arndt P., Ulzheimer J. C., Sonders M. S., Baumann C., Waldegger S., Lang F., and Koepsell H.* Human Neurons Express the Polyspecific Cation Transporter hOCT2, Which Translocates Monoamine Neurotransmitters, Amantadine, and Memantine // *Mol. Pharmacol.* 1998. N. 54. P. 342–352. **7.** *Carlsson A.* Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists // *Nature.* 1957. N. 180. P. 1200. **8.** *Elliott J. M., Beveridge T. J.* Psychostimulants and monoamine transporters: upsetting the balance // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005. Vol. 5. N. 1. P. 94–100. **9.** *Engel K., Zhou M., Wang J.* Identification and characterization of a novel monoamine transporter in the human brain // *J. Biol. Chemistry.* 2004. Vol. 279. N. 48. P. 50042–50049. **10.** *Falk J. L., Yosef E., Schwartz A., Lau C. E.* Establishing oral preference for quinine, phencyclidine and caffeine solutions in rats // *Behav. Pharmacol.* 1999. Vol. 10, N. 1. P. 27–38. **11.** *Garris P. A., Ciolkowski E. L., Pastore P., Wightman R. M.* Efflux of dopamine from the synaptic cleft in the nucleus accumbens of the rat brain // *J. Neurosci.* 1994. Vol. 14. N. 10. P. 6064–6093. **12.** *Grundemann D., Koster S., Kiefer N., Breidert T., Engelhardt M., Spitzenberger F., Obermuller N., Schomig E.* Transport of monoamine transmitters by the organic cation transporter type 2, OCT2 // *J. BioChem.* 1998. Vol. 273. N. 47. P. 30915–30920. **13.** *Grundemann D., Liebich G., Kiefer N., Koster S., Schomig E.* Selective substrates for non-neuronal monoamine transporters // *Mol. Pharmacol.* 1999. Vol. 56. N. 1. P. 1–10. **14.** *Grundemann D., Schechinger B., Rappold G. A., Schomig E.* Molecular identification of the corticosterone-sensitive extraneuronal catecholamine transporter // *Nat. Neurosci.* 1998. N. 1. P. 349–351. **15.** *Gu H., Wall S. C., Rudnick G.* Stable expression of biogenic amine transporters reveals differences in inhibitor sensitivity, kinetics, and ion dependence // *J. Biol. Chem.* 1994. N. 269. P. 7124–7130. **16.** *Horn A. S.* Structure-activity relations for the inhibition of catecholamine uptake into synaptosomes from noradrenergic and dopaminergic neurones in rat brain homogenates // *Br. J. Pharmacol.* 1973. N. 47. P. 332. **17.** *Inazu M., Kubota N., Takeda H., Zhang J., Kiuchi Y., Oguchi K., Matsumiya T.* Pharmacological characterization of dopamine transport in cultured rat astrocytes // *Life Sci.* 1999. Vol. 64. N. 24. P. 2239–2245. **18.** *Inazu M., Takeda H., Matsumiya T.* Expression and functional characterization of the extraneuronal monoamine transporter in normal human astrocytes // *J. Neurochem.* 2003. Vol. 84. P. 43–52. **19.** *Jenner P.* The rationale for the use of dopamine agonists in Parkinson's disease // *Neurology.* 1995. N. 45. P. S6–S12. **20.** *Kolb B.* Prefrontal cortex // *The cerebral cortex of the rat* / Ed by B. Kolb, R. C. Tees. Boston, 1990. P.437–458. **21.** *Markham C. H., Treციokas L. J., Diamond S. G.* Parkinson's disease and levodopa // *West. J. Med.* 1974. Vol. 121. P. 188–206. **22.** *Meiergerd S. M., Schenk J. O., Sorg B. A.* Repeated cocaine and stress increase dopamine clearance in rat medial prefrontal cortex // *Brain Res.* 1997. N. 773. P. 203–207. **23.** *Millian M. J.* Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application // *Pharmacol. and Therap.* 2006. N. 110. P. 135–370. **24.** *Moron J. A., Brockington A., Wise R. A., Rocha B. A., Hope B. T.* Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines // *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22 / N. 2. P. 389–395. **25.** *Nakachi N., Kiuchi Y., Inagaki M., Inazu M., Yamazaki Y., Oguchi K.* Effects of various dopamine uptake inhibitors on striatal extracellular dopamine levels and behaviours in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 281. N. 2. P. 195–203. **26.** *Paspalas C. D., Goldman-Rakic P. S.* Microdomains for dopamine volume neurotransmission in primate prefrontal cortex // *J. Neurosci.* 2004. Vol. 24. N. 23. P. 5292–5300. **27.** *Paterson I. A., Hertz L.* Sodium-independent transport of noradrenaline in mouse and rat astrocytes in primary culture // *J. Neurosci. Res.* 1989. Vol. 23. N. 1. P. 71–77. **28.** *Preuss T. M.* Do rats have prefrontal cortex? The Rose-Woolsey-Akert Program reconsidered // *J. Cognit. Neurosci.* 1995. N. 7. P. 1–24. **29.** *Ritz M. C., Lamb R. J., Goldberg S. R., Kuhar M. J.* Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine // *Science.* 1987. Vol. 237. N. 4819. P. 1219–1223. **30.** *Ritz M. C., Cone E. J., Kuhar M. J.* Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters: a structure-activity study // *Life Sci.* 1990. Vol. 46.

N. 9. P. 635–645. **31.** *Robinson D. L., Venton B. J., Heien M. L. A. V., Wightman R. M.* Detecting sub-second dopamine release with fast-scan cyclic voltammetry in vivo // *Clinical Chemistry*. 2003. Vol. 49. N. 10. P. 1763–1773. **32.** *Russ H., Sonna J., Keppler K., Baunach S., Schomig E.* Cyanine-related compounds: a novel class of potent inhibitors of extraneuronal noradrenaline transport // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1993. Vol. 348. N. 5. P. 458–465. **33.** *Russ H., Staust K., Martel F., Gliese M., Schomig E.* The extraneuronal transporter for monoamine transmitters exists in cells derived from human central nervous system glia // *Eur. J. Neurosci.* 1996. Vol. 8. N. 6. P. 1256–1264. **34.** *Schömig E., Babin-Ebell J., Russ H.* 1,1'-Diethyl-2,2'-cyanine (decynium22) potently inhibits the renal transport of organic cations // *Arch. Pharm.* 1993. N. 347. P. 379–383. **35.** *Shimada S., Kitayama S., Walther D.* Dopamine transporter mRNA; dense expression in ventral midbrain neurons // *Mol. Brain. Res.* 1992. N. 13. P. 359–362. **36.** *Takeda H., Inazu M., Matsumiya T.* Astroglial dopamine transport is mediated by norepinephrine transporter // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2002. Vol. 366. N. 6. P. 620–623. **37.** *Volkow N. D., Fowler J. S., Wang G. J., Swanson J. M.* Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications // *Mol. Psychiatry*. 2004. Vol. 9. N. 6. P. 557–569. **38.** *Wayment H. K., Schenk J. O., Sorg B. A.* Characterization of extracellular dopamine clearance in the medial prefrontal cortex: role of monoamine uptake and monoamine oxidase inhibition // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. N. 1. P. 35–44. **39.** *Zahniser N. R., Larson G. A., and Gerhardt G. A.* In vivo dopamine clearance rate in rat striatum: regulation by extracellular dopamine concentration and dopamine transporter inhibitors // *J. Pharmac. Exp. Therap.* Vol. 289. N. 1. P. 266–277.

Статья принята к печати 15 мая 2007 г.