

3. Монцевичюте-Эрингене Е. В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1964, № 4, с. 71—78.
4. Штерн Л. С. Непосредственная среда органов и тканей и регулирующие ее факторы.— В кн.: Гисто-гематические барьеры. М., Изд-во АН СССР, 1961, с. 7—16.

Одес. ин-т стоматологии

Поступила 13.10.82

УДК 616.89—008.441.13—092

А. М. Бару, Т. П. Бойко

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ ОРГАНИЗМА ОТ ЭТАНОЛА

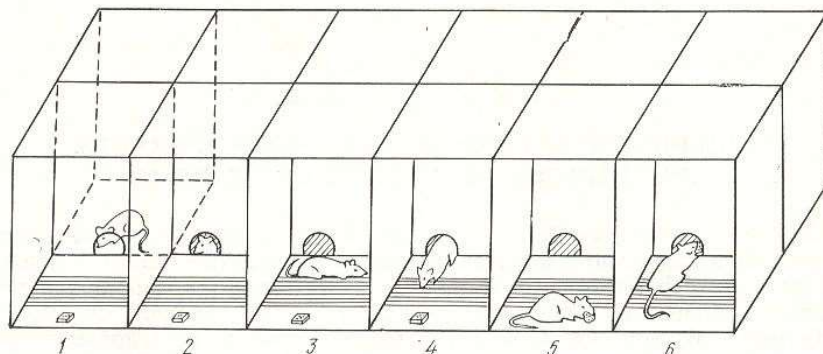
В последнее время большое внимание уделяется изучению патологической алкогольной мотивации, состояния психической и физической зависимости организма от приема алкоголя, роли нарушений метаболизма биогенных моноаминов в центральной нервной системе в патогении алкоголизма [1, 5, 7, 9]. Трудностями в исследовании экспериментального алкоголизма являются отсутствие единых взглядов на моделирование этой патологии, расхождение данных, обусловленное методическим разнообразием; спорным являются также вопросы об адекватности состояния алкогольной зависимости у животных развитию алкоголизма у людей [8, 10, 11].

При разработке модели алкоголизма мы исходили из того, что формирование патологической алкогольной мотивации является ломкой естественных стереотипов поведения: у белых крыс — предпочтение темноты свету, избегание ноцицептивного воздействия электрического тока.

Мы изучали потребление животными этанола в стимул-преградной ситуации (стимул — этанол, преграда — воздействие электрического тока) и содержание в тканях головного мозга катехоламинов — адреналина и норадреналина.

Методика. Исследования проведены на 80 белых крысах-самцах массой 200—250 г. Для выявления степени стремления к алкоголю животных помещали в устройство, состоящее из двух камер — затемненной и освещенной, выполненных из дерева, которые соединялись небольшим отверстием с задвижкой (см. рисунок). Переднюю стенку освещенной камеры заменяли стеклом. Пол в этой камере состоял из трех участков: первый — деревянный, второй — выполненный из стальных прутьев, к нему подключали электронимпульсатор ЭИ-1, от которого на металлический участок пола подавали электрический ток в виде импульсов прямоугольной формы амплитудой 40—60 В, частотой 50 Гц, длительностью 5 мс; третий участок пола — деревянная платформа. На третий участок пола помещали стандартные кусочки хлеба размером 3×2×1 см, смоченные 2 см³ воды или 48 % раствора этанола, что соответствовало дозам 4—5 г/кг. Для того чтобы получить этанол, белые крысы должны были выйти из затемненной камеры, преодолеть участок пола, находящийся под напряжением, и выбрать хлеб, смоченный этанолом или водой, после этого животные возвращались в затемненный отсек. Параллельно изучали поведение животных контрольной группы, которым в этих же условиях предлагали в качестве стимула только хлеб. После того как белым крысам в течение 10—15 мин предоставляли возможность самостоятельно получить этанол в стимул-преградной ситуации, все животные, кроме контрольных, получали одинаковое количество алкоголя, независимо от уровня алкогольной мотивации. Учитывали количество попыток, латентный период реакции в минутах, количество животных, реализующих целенаправленное поведение, связанное с получением пищевого или алкогольного подкрепления. Через 20 дней животных забивали и у них исследовали содержание адреналина и норадреналина в гипоталамусе, стволе, полушариях головного мозга и сердце [2, 3].

Результаты и обсуждение. Исследования проводили натошак и в два периода. В первый период в течение 5—7 дней животным предлагали выбор этанола в устройстве для выявления алкогольной зависимости без подключения электрического тока. Для получения этанола белые крысы должны были перейти в светлый отсек и выбрать хлеб с алкоголем. К 4—5 дню большинство животных обучалось получать пищевой или алкогольный стимул в этих условиях (свободный доступ к пище или этанолу). В этот период в контрольной группе проявляли



Устройство для выявления экспериментальной алкогольной зависимости.
1—6 последовательные стадии целенаправленного поведения животных в стимул-преградной ситуации.

стремление к пищевому стимулу 17 животных из 18, или 94 %, количество попыток $1,06 \pm 0,06$, латентный период $2,7 \pm 0,5$ мин (табл. 1). В группе крыс, получавших этанол, выбирали хлеб с алкоголем 32 крысы из 40, или 76 %, количество попыток $1,38 \pm 0,12$, латентный период $2,6 \pm 0,33$ мин.

В период свободного получения пищевого или алкогольного стимула физиологические показатели, характеризующие целенаправленное поведение животных, были идентичными в группах контрольных и алкоголизованных крыс.

Во второй период исследования, продолжавшийся 10—15 дней, для получения пищи или этанола животные должны были преодолеть преграду — металлический участок пола, на который подавали от электроимпульсатора прямоугольные импульсы амплитудой 40—60 В. Эти параметры выбирали с учетом индивидуальной чувствительности животных к электрическому току, которая составляла 17—29 В, и устанавливались несколько выше порога чувствительности. В начале этого периода поведение белых крыс в стимул-преградной ситуации характеризовалось нестабильностью, часть из них продолжала проявлять высокую степень стремления к алкоголю, часть животных преодолевала электрическую преграду эпизодически, остальные после нескольких попыток отказывались от получения этанола в этих условиях. После 5—7 дней адаптации поведение белых крыс стабилизировалось, они четко разделялись на три группы с разным уровнем алкогольной мотивации. Животные первой группы в течение всего периода исследования постоянно преодолевали преграду для получения этанола, они составили 30,0 % или 12 животных из 40, латентный период реакции и количество попыток не изменялись по сравнению с периодом свободного получения этанола. Животные второй группы продолжали проявлять стремление к получению этанола (18 крыс из 40 или 45 %), статистически достоверно, $p < 0,05$, увеличивалось количество попыток и латентный период по сравнению со свободным получением этанола, но животные не преодолевали преграду для получения алкоголя. Аналогичные изменения физиологических показателей наблюдались в контрольной группе в период, когда для получения пищевого стимула нужно было преодолеть металлический участок пола, находящийся под на-

пряжением. У них также период, но животные не. Третья группа характерна для животных этой группы в стимул-преградной ситуации вергавшихся алкоголизаци

Таблица 1. Динамика поведения животных в различные периоды исследования.

Исследуемые показатели	Контрольная группа	
	Свободное получение пищи	п
Количество животных в % к общему количеству животных в группе	17	94 %
Количество попыток	$1,06 \pm 0,06$	
Латентный период	$2,7 \pm 0,5$	

$p < 0,05$ — статистически достоверно различия в получении пищи или этанола.

Изучение распределения показало, что однократное снижение содержания норадреналина (табл. 2). В остальных случаях достоверных изменений не наблюдалось. Однократное введение этанола вызывало высвобождение норадреналина из нервных окончаний этого содержания нейромедиатора снижается [1, 7]. В отсутствие алкоголя в крови норадреналина в гипоталамусе снижается мотивация к получению этанола. Это свидетельствует о снижении содержания катехоламинов и специфическим влиянием алкоголя на мотивацию потребления норадреналина, а у крыс снижается потребление этанола. Это свидетельствует о снижении мотивации потребления этанола, локализованной в гипоталамусе [4, 6].

Таким образом, из результатов исследования по получению этанола в стимул-преградной ситуации, аналогичное поведение животных, с тем же успехом, когда стимул отрицательное воздействие электрического тока. Снижение содержания норадреналина в гипоталамусе крыс снижает мотивацию, и снижение

пряжением. У них также возрастало количество попыток и латентный период, но животные не преодолевали преграду для получения пищи. Третья группа характеризовалась отсутствием алкогольной мотивации, животные этой группы не предпринимали попыток получить этанол в стимул-преградной ситуации (10 крыс из 40, или 25 % животных, подвергавшихся алкоголизации).

Т а б л и ц а 1. Динамика физиологических показателей у белых крыс в различные периоды выявления уровня алкогольной мотивации

Исследуемые показатели	Контрольная группа n=18		Группа крыс, получавших этанол n=40			
	Свободное получение пищи	Стимул-преградная ситуация	Свободное получение этанола	Стимул-преградная ситуация Уровень алкогольной мотивации		
				Высокий	Низкий	Отсутствие
Количество животных в % к общему количеству животных в группе	17	17	32	12	18	10
Количество попыток	94 %	94 %	80 %	30 %	45 %	25 %
Латентный период	1,06±0,06	3,0±0,39 <i>p</i> <0,05	1,38±0,12	1,54±0,28	2,05±0,27 <i>p</i> <0,05	—
	2,7±0,5	3,35±0,54	2,62±0,33	2,91±0,86	4,94±0,49 <i>p</i> <0,05	—

p<0,05 — статистически достоверные отличия по сравнению с периодом свободного получения пищи или этанола.

Изучение распределения в головном мозге и сердце катехоламинов показало, что однократное введение этанола в дозе 4 г/кг вызывало снижение содержания норадреналина в гипоталамусе через 60 мин (табл. 2). В остальных исследованных тканях не наблюдалось статистически достоверных изменений в содержании катехоламинов после однократного введения этанола. Предполагается, что этанол стимулирует высвобождение норадреналина из нервных окончаний, и в результате этого содержание нейромедиатора в норадренергических структурах мозга снижается [1, 7]. После 20-дневного приема этанола у животных с отсутствием алкогольной мотивации обнаружено снижение содержания норадреналина в гипоталамусе, у крыс с высоким уровнем алкогольной мотивации содержание норадреналина повышалось (табл. 3). Это свидетельствует о неравнозначности влияния этанола на обмен катехоламинов и специфических изменений, связанных с формированием алкогольной зависимости. У животных с отсутствием алкогольной мотивации потребление этанола приводит к истощению ресурсов норадреналина, а у крыс с высокой степенью стремления к алкоголю активируются норадренергические структуры гипоталамуса. Это согласуется с представлениями о роли механизмов положительного подкрепления, локализованных в гипоталамусе, в формировании алкогольной зависимости [4, 6].

Таким образом, изучение поведения животных, направленного на получение этанола в стимул-преградной ситуации, позволило выявить состояние, аналогичное алкогольной зависимости. Целенаправленное поведение животных, связанное с потреблением этанола, реализуется в том случае, когда стимул — этанол по своей значимости превышает отрицательное воздействие преграды — ноцицептивного воздействия электрического тока. Обнаружено повышение содержания норадреналина в гипоталамусе крыс, проявлявших высокий уровень алкогольной мотивации, и снижение ресурсов нейромедиатора у животных с отсут-

Таблица 2. Влияние однократного введения этанола (4 г/кг) на содержание катехоламинов в тканях мозга и сердце белых крыс через 30 и 60 мин, в мкг/г сырой массы ткани (n=9)

Катехоламины	Контроль	Введение этанола	
		30 мин	60 мин
Гипоталамус			
Адреналин	0,15±0,025	0,17±0,016	0,08±0,013
Норадреналин	1,02±0,081	0,91±0,053	0,67±0,054 <i>p</i> <0,05
Ствол мозга			
Адреналин	0,03±0,006	0,05±0,008	0,04±0,005
Норадреналин	0,43±0,026	0,38±0,024	0,49±0,048
Полушария мозга			
Адреналин	0,01±0,002	0,015±0,002	0,01±0,002
Норадреналин	0,26±0,013	0,26±0,025	0,27±0,014
Сердце			
Адреналин	0,04±0,01	0,07±0,005	0,03±0,004
Норадреналин	0,72±0,103	0,79±0,076	0,62±0,05

p<0,05 — статистически достоверные отличия от контроля.

p<0,05 — статистически достоверные отличия от контроля.

Таблица 3. Содержание адреналина и норадреналина в тканях мозга и сердце белых крыс с разным уровнем алкогольной мотивации в мкг/г сырой массы

Катехоламины	Контрольная группа <i>n</i> =12	Группа крыс, получавших этанол <i>n</i> =15	
		Высокий уровень алкогольной мотивации	Отсутствие алкоголь- ной мотивации
Гипоталамус			
Адреналин	0,127±0,016	0,11±0,023	0,074±0,016 <i>p</i> <0,05
Норадреналин	1,02±0,081	1,48±0,208 <i>p</i> <0,05	0,71±0,079 <i>p</i> <0,05
Ствол мозга			
Адреналин	0,026±0,005	0,029±0,008	0,044±0,006
Норадреналин	0,43±0,026	0,35±0,021 <i>p</i> <0,05	0,39±0,027
Полушария мозга			
Адреналин	0,01±0,002	0,012±0,002	0,01±0,002
Норадреналин	0,28±0,024	0,19±0,018 <i>p</i> <0,05	0,23±0,018
Сердце			
Адреналин	0,07±0,013	0,05±0,007	0,05±0,01
Норадреналин	0,60±0,048	0,55±0,052	0,54±0,071

p<0,05 — статистически достоверные отличия от контроля.

ствием стремления к алкоголю. В связи с тем, что имеются такие аспекты алкоголизма, в частности, обмен нейромедиаторов в центральной нервной системе, изучение которых доступно только в условиях экспериментального воспроизведения состояний зависимости, абстиненции, толерантности, представлялось целесообразным разрабатывать адекватные модели отдельных синдромов этого заболевания. Предлагаемая в данной работе модель может быть использована как аналог «психической зависимости» от алкоголя, а также для изучения эффективности фармакологических препаратов, применяемых для купирования состояния зависимости.

A purposeful behaviour of bino male rats in the stimulative effect of electric current important for estimating the of alcohol motivation or with alcohol motivation a 20-day to the epinephrine content, and of the norepinephrine content be used for detecting dependence study of the efficiency of preparation

Institute of Neurology and Psychiatry

1. Анохина И. П., Коган Б. Мозга в патогенезе хронического алкоголизма. *Вопросы наркологии*, 1975, 75, № 12, с. 18.
2. Бару А. М. Исследование зависимости от алкоголя. *Вопросы наркологии*, 1977, 77, № 2, с. 252.
3. Бару А. М., Бойко Т. П. Специфичности триоксинидриentalной и клинической зависимости от алкоголя. *Вопросы наркологии*, 1979, 79, № 1, с. 243—246.
4. Воробьева Т. М. Влияние алкоголя на эмоциональную зависимость. *Вопросы наркологии*, 1977, 77, № 2, с. 252.
5. Судаков К. В., Котов А. В. Влияние алкоголя на потребление пищи. *Вопросы наркологии*, 1979, 79, № 1, с. 243—246.
6. Станишевская А. В. Влияние алкоголя на потребление пищи. *Вопросы наркологии*, 1979, 79, № 1, с. 243—246.
7. Сытинский И. А. Биохимическая зависимость от алкоголя. *Вопросы наркологии*, 1979, 79, № 1, с. 243—246.
8. Amit Z., Sutherland E. The effect of treatment producers on the dependence on alcohol. *Pharmacology*, 1977, 27, № 2, с. 252.
9. Davis W. M., Smith S. G. The effect of ethanol on the dependence on alcohol. *Pharmacology*, 1977, 27, № 2, с. 252.
10. Falk J. L., Tang M. A. The effect of ethanol on the dependence on alcohol. *Pharmacology*, 1977, 27, № 2, с. 252.
11. Meisch R. Ethanol self-administration. *Pharmacology*, 1977, 27, № 2, с. 252.

Харьк. ин-т неврологии и психиатрии

A purposeful behaviour connected with ethanol consumption was studied on albino male rats in the stimulus-obstacle situation: stimulus—ethanol, obstacle—nociceptive effect of electric current. The stimulus-obstacle ratio is shown to be very important for estimating the alcohol dependence. Animals with a high or low level of alcohol motivation or with its absence are found. In the rats with a high level of alcohol motivation a 20-day taking of ethanol in a dose of 4 g/kg evoked a rise in the epinephrine content, and in animals which did not aspire for alcohol, a decrease of the norepinephrine content in hypothalamus was observed. Alcoholism model may be used for detecting dependence of other substances on ethanol, as well as for the study of the efficiency of preparations used to stop the state of dependence.

Institute of Neurology and Psychiatry, Kharkov

Список литературы

1. Анохина И. П., Коган Б. М. Роль нарушений функций катехоламиновой системы мозга в патогенезе хронического алкоголизма.—Журн. невропатологии и психиатрии, 1975, 75, № 12, с. 1874—1883.
2. Бару А. М. Исследование катехоламинов в моче человека.—Биохимия, 1962, № 1, с. 260—264.
3. Бару А. М., Бойко Т. П. Методика исследования катехоламинов с повышением специфичности триоксиндоловой процедуры.—В кн.: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. Харьков, 1979, с. 126—127.
4. Воробьева Т. М. Влияние длительной алкоголизации на электрическую активность мозга и эмоциональное поведение у крыс.—Журн. высш. нерв. деятельности, 1977, 27, № 2, с. 252—261.
5. Судаков К. В., Котов А. В., Кешелева Л. Ф. Искусственная алкогольная мотивация у крыс: особенности ее нейрохимических механизмов.—Докл. АН СССР, 1979, 246, № 1, с. 243—246.
6. Станишевская А. В. Влияние раздражения эмоционально-положительных зон гипоталамуса на потребление алкоголя крысами.—В кн.: Экспериментальная и клиническая психофармакология. М., 1980, с. 102—106.
7. Сытинский И. А. Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему.—М.: Медицина, 1980.—192 с.
8. Amit Z., Sutherland E. The relevance of recent animal studies for the development of treatment producers for alcoholics.—Drug. Alcoh. Depend., 1975, 76, N 1, p. 3—13.
9. Davis W. M., Smith S. G., Werner T. E. Noradrenergic role in the self-administration of ethanol.—Pharm. and Behav., 1978, 9, N 3, p. 369—374.
10. Falk J. L., Tang M. Animal model of alcoholism: critique and progress.—Adv. Exp. Med. Biol., 1977, 5, p. 465—493.
11. Meisch R. Ethanol self-administration: infrahuman studies.—Adv. Bech. Pharm., 1977, N 1, p. 35—84.

Харьк. ин-т неврологии и психиатрии

Поступила 05.08.82