

Питьеовое поведение крыс в условиях свободного выбора воды, растворов солей и алкоголя

Н. Я. Головенко, Э. Г. Гурман, В. В. Сурмак

Потребление жидкости животными является интегративным поведенческим актом. Его формируют вкусовые, пластические и другие свойства растворов во взаимодействии с изменяющимися потребностями организма и активностью отдельных регуляторных систем [3, 5, 10, 12, 14]. Детально не изучена роль ряда методических условий в формировании питьевого поведения, в частности алкогольного аппетита, представительных популяций и консолидированных выборок животных в физиологических условиях. Для исследования алкогольного аппетита и его регуляции в условиях свободного выбора обычно применяют подслащивание раствора этанола [1, 6, 15]. Это может приводить к артефактам, вызванным собственным действием сахара на аппетит [11].

Целью настоящей работы является исследование влияния методических условий в проявлении питьевого поведения и адекватности солевой приманки.

Методика

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 150—200 г. Крысы выбраны в силу отсутствия у них рвотного рефлекса, компенсируемого жестким контролем вкусовых качеств потребляемого раствора. Перед и между опытами животных содержали группами в металлических клетках с подстилкой из опилок на однообразном зерновом рационе со свободным доступом к водопроводной воде. Во всех экспериментах животных лишали воды за 24 ч до опыта. В день опыта их помещали в боксы размером $20 \times 20 \times 17$ см с сетчатым металлическим полом. На специальных панелях сверху боксов укрепляли в один ряд четыре поилки на расстоянии 2 см друг от друга. Поилки с разными растворами расставляли так, чтобы нивелировать факторы, связанные с удобством подхода к поилке и латеральным предпочтением. Фиксировали потребление жидкости из каждой поилки за 2 ч пребывания животных в боксах. Опыты проводили между 11—15 ч.

В качестве жидкости для выбора животным предлагали следующие солевые растворы: NaCl, LiCl, HCl, KCl, NaHCO_3 , CaCl_2 , BaCl_2 , ZnCl_2 , NaNO_3 , Na_2CO_3 , Na_2WO_4 , Na_2SO_3 , Na_2SO_4 , NaH_2PO_4 (10, 20 и 100 ммоль/л), мультисолевой раствор Рингера и 10 %-ный раствор этанола, приготовленный на растворе Рингера.

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием критериев Стьюдента и Фишера

Результаты

Исследовали объем потребляемой воды и растворов солей различной концентрации. В отсутствие выбора объем потребляемой животными дистиллированной воды (рН 6—7) невелик и колеблется от 1 до 5 мл. При предоставлении выбора дистиллированная (рН 6—7) — водопроводная вода (рН 8) суммарный объем потребляемой жидкости несколько возрастал — до $(8,8 \pm 1,3)$ мл, из которых примерно 65 % приходилось на водопроводную воду.

В следующей серии экспериментов использовали параллельно две группы животных: 1-я — контрольные крысы, 2-я — крысы, содержащиеся на гиперсолевом рационе в течение 7 сут: 200 г NaCl на 1 кг зерна. Крысам предоставляли выбор одновременно четырех эквимоллярных (10 ммоль/л) растворов солей, различавшихся катионами. Среди одновалентных катионов (H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ , анион Cl^-) наиболее предпочитал Na^+ . Так, соотношение объемов растворов, выпитых животными 1-й группы, составляет 100 : 80 : 10 : 1 для ряда $\text{Na}^+ : \text{Li}^+ : \text{K}^+ : \text{H}^+$ со-

ответственно. При высокой концентрации солей (100 ммоль/л) сохраняется сходное отношение крыс к этим растворам (рис. 1).

Во 2-й группе животных общий объем потребляемой жидкости (из 10 ммоль/л растворов солей) значительно увеличился: в среднем по группе выпито растворов (мл): NaCl — $8,6 \pm 1,1$; LiCl — $7,0 \pm 1,1$; KCl — $0,8 \pm 0,2$; HCl — $0,05 \pm 0,03$. Однако соотношение объемов потребляемых растворов различных катионов сохранилось таким же. Среди растворов двухвалентных катионов концентрацией 10 ммоль/л (Zn^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} , анион Cl^-), предлагаемых животным, наиболее предпочитаем

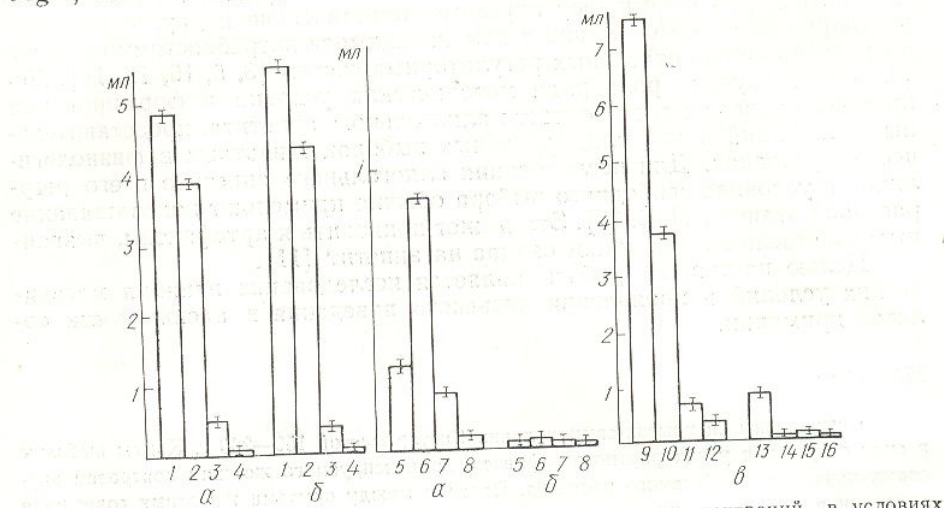


Рис. 1. Потребление крысами растворов солей различных концентраций в условиях свободного выбора.

По вертикали — объем выпитого раствора, мл: а — концентрация растворов солей 10 ммоль/л, б — 100 ммоль/л (1 — NaCl, 2 — LiCl, 3 — KCl, 4 — HCl, 5 — $MgCl_2$, 6 — $CaCl_2$, 7 — $BaCl_2$, 8 — $ZnCl_2$); а — концентрация растворов солей 20 ммоль/л (9 — NaCl, 10 — $NaHCO_3$, 11 — $NaNO_2$, 12 — NaH_2PO_4 , 13 — Na_2CO_3 , 14 — Na_2WO_4 , 15 — Na_2SO_3 , 16 — Na_2SO_4).

Ca^{2+} . В этом эксперименте общий объем выпитой жидкости был невелик (до 1,5 мл на одно животное). Он еще более снижался (до 0,2 мл) при концентрации солей 100 ммоль/л (см. рис. 1). Анионы по предпочтительности крысами образуют ряд: Cl^- , HCO_3^- , NO_2^- , $H_2PO_4^-$, CO_3^{2-} , SO_4^{2-} (концентрация солевых растворов составляла 20 ммоль/л с учетом органолептических свойств растворов), в качестве катиона в растворе находился Na^+ . Явное предпочтение животные оказывали хлоридам и бикарбонатам, на долю которых приходилось 60 и 30 % объемов потребляемой жидкости соответственно.

В целом, отчетливо проявилась тенденция к физиологичности выбора солевых растворов. Так, объемы потребляемой жидкости резко увеличились при переходе к мультисолевому раствору Рингера (ммоль/л): 145 — NaCl; 5 — KCl; 2,2 — $CaCl_2$; 1,5 — $NaHCO_3$. Животные выпивали по $18,9 \pm 2,2$ мл ($n = 209$) раствора Рингера за двухчасовой интервал. Оказалось, что крысы способны различать полный раствор Рингера и аналогичный раствор без минорного компонента (Ca^{2+}). Предпочтение физиологического раствора Рингера бескальциевому аналогу достоверно: $16,6 \pm 1,7$ против $10,4 \pm 1,7$ мл ($n = 16$) соответственно.

Таким образом, в дальнейшем при изучении алкогольного аппетита использовали раствор Рингера в качестве растворителя и приманки, учитывая высокие показатели питьевого поведения крыс в отношении полного раствора Рингера. В качестве контрольного раствора животным предлагали разбавленный водой раствор Рингера.

На рис. 2 представлен график распределения объемов потребления раствора Рингера крысой за 2 ч ($n = 209$). Распределение питьевой активности не является нормальным и несимметрично, поэтому экспериментальные воздействия в дальнейшем стремились оценивать в рамках

одного опыта на консолидных и при максимальных представлена также кривая 10 %-ного раствора алкоголя. Кривая, пос = 209), соответствует деления. Наиболее вероя растворов. В популяции ционно склонных к потр

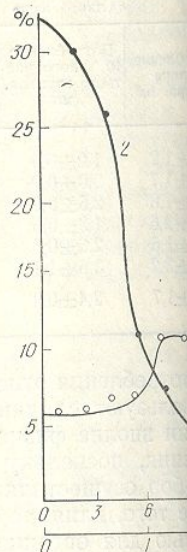


Рис. 2. Распределение объема этанола (2) популяцией в По оси ординат — частота по Рингера, нижней — объем выпит

Показано, что примерн туционно предрасполож раствора этанола.

В хронических опы обнаружена значитель ла при свободном выбо чения сложно зависят условий и ряда нереги раствора этанола у сф групп животных «алко знаку: минимально и в синхронном эксперим оценки влияния экспе этанола в условиях св тех же животных абс растут быстрее, чем в среднем было выпито ного контакта с этан ±0,6 мл ($n = 16$). Од ликами» и «трезвенн лица).

Обсуждение результатов

Полученные результ логическим составом [13, 16]. Следова

одного опыта на консолидированной по ряду параметров группе животных и при максимальной стандартизации условий опыта. На рис. 2 представлена также кривая, характеризующая распределение потребления 10 %-ного раствора этанола крысами при первом знакомстве с алкоголем. Кривая, построенная по результатам эксперимента ($n = 209$), соответствует одной из ветвей графика нормального распределения. Наиболее вероятным является нулевое потребление спиртовых растворов. В популяции крыс есть некоторая часть животных, конституционно склонных к потреблению этанола при первом знакомстве с ним.

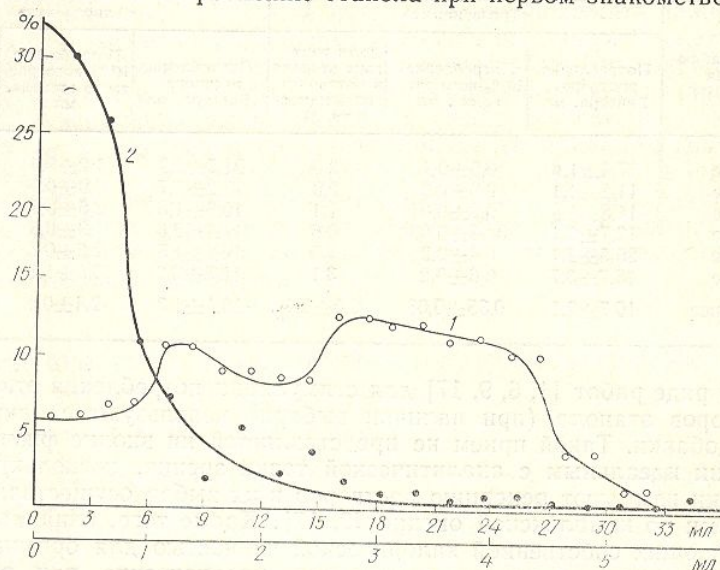


Рис. 2. Распределение объемов потребления раствора Рингера (1) и 10 %-ного раствора этанола (2) популяцией крыс в условиях свободного выбора. По оси ординат — частота показателей; по оси абсцисс: верхней — объем выпитого раствора Рингера, нижней — объем выпитого раствора этанола.

Показано, что примерно 25 % животных исследуемой популяции конституционно предрасположены к потреблению более 1,2 мл 10 %-ного раствора этанола.

В хронических опытах (2 мес) на одних и тех же животных нами обнаружена значительная вариабельность потребления раствора этанола при свободном выборе: раствор Рингера — этанол. Абсолютные значения сложно зависят от функционального состояния, атмосферных условий и ряда нерегистрируемых факторов. Соотношение потребления раствора этанола у сформированных на основе 5—6-кратных испытаний групп животных «алкоголиков» и «трезвенников» (отбор велся по признаку: минимально и максимально пьющие раствор этанола животные в синхронном эксперименте) достаточно стабильно и информативно для оценки влияния экспериментальных условий на потребление жидкости и этанола в условиях свободного выбора. В хронических опытах на одних тех же животных абсолютные значения потребления раствора этанола растут быстрее, чем масса животного. Так, при первом знакомстве в среднем было выпито $1,0 \text{ мл} \pm 0,4 \text{ мл}$ на одну крысу, а после 2-недельного контакта с этанолом в условиях свободного выбора — $2,9 \text{ мл} \pm 0,6 \text{ мл}$ ($n = 16$). Однако различия между конституционными «алкоголиками» и «трезвенниками» сохраняются достаточно надежно (таблица).

Обсуждение результатов

Полученные результаты о корреляции выбора растворов солей с физиологическим составом согласуются с наблюдениями других авторов [13, 16]. Следовательно, примененные методические приемы и условия

позволяют получать объективные физиологически значимые сведения о питьевом поведении животных, которые весьма лабильны и являются комплексным результатом взаимодействия ряда экзо- и эндогенных факторов. Например, солевой аппетит является сильным стимулятором питьевого поведения, причем его стимуляторный характер сохраняется в условиях предварительного пересыщения организма NaCl.

Потребление растворов Рингера и 10 %-ного раствора этанола за 2 ч группами крыс «трезвенников» и «алкоголиков» в условиях свободного выбора ($M \pm m$; $n=16$)

Сутки наблюдения	«Трезвенники»			«Алкоголики»		
	Потребление раствора Рингера, мл	Потребление 10 %-ного этанола, мл	Доля раствора этанола в потребленной жидкости, %	Потребление раствора Рингера, мл	Потребление 10 %-ного раствора этанола, мл	Доля раствора этанола в потребленной жидкости, %
1-е	17,4 $\pm$ 1,8	0,5 $\pm$ 0,1	2,5	21,5 $\pm$ 1,2	1,2 $\pm$ 0,4	5,3
2-е	11,2 $\pm$ 1,1	0,3 $\pm$ 0,2	2,9	12,2 $\pm$ 1,7	2,9 $\pm$ 0,9	19,2
4-е	14,8 $\pm$ 1,9	0,2 $\pm$ 0,04	1,1	10,6 $\pm$ 1,6	2,6 $\pm$ 0,9	19,8
7-е	12,7 $\pm$ 2,1	0,08 $\pm$ 0,03	0,6	17,1 $\pm$ 2,6	1,3 $\pm$ 0,3	7,2
17-е	25,5 $\pm$ 2,1	0,4 $\pm$ 0,2	1,5	16,4 $\pm$ 1,5	2,6 $\pm$ 0,6	13,7
43-е	18,7 $\pm$ 3,7	0,6 $\pm$ 0,2	3,1	18,8 $\pm$ 3,2	3,6 $\pm$ 1,1	16,2
Среднее	16,7 $\pm$ 2,1	0,35 $\pm$ 0,08	2,0 $\pm$ 0,4	16,1 $\pm$ 1,7	2,4 $\pm$ 0,4	13,6 $\pm$ 2,5

В ряде работ [1, 6, 9, 17] для стимуляции потребления отвергаемых растворов этанола (при наличии выбора) используют сладкие вкусовые добавки. Такой прием не представляется ни вполне физиологическим, ни идеальным с аналитической точки зрения, поскольку сладкие добавки изменяют рецепцию растворов и их выбор осуществляется животными по комплексной оценке [9, 17]. Кроме того, влияние сахаров, обладающих собственной калорической ценностью для организма, способно неодинаково искажать питьевое предпочтение при различных концентрациях. Так, показано, что до 8 %-ной концентрации раствор глюкозы воспринимается как питье, а выше 40 % — как еда [8]. В то же время, в некоторых работах концентрация сахара, используемого в качестве приманки, находится в промежуточном диапазоне, в котором возможна интерференция этих различных поведенческих актов и индивидуальных особенностей [7]. Стимуляция питьевой активности раствором Рингера имеет существенные достоинства и дополняет арсенал аналитических приемов исследования алкогольного аппетита.

Анализ распределения активности питьевого поведения принес неожиданные результаты. Оказалось, что распределение этого лабильного фактора плохо согласуется с нормальным. Возможно, в число факторов, считающихся причинами случайных отклонений, входят два или более фактора, оказывающих существенное влияние на потребление жидкости крысами. Объем накопленного материала пока не позволяет выделить среди методических особенностей отдельных опытов ведущие факторы формирования питьевого поведения. Однако очевидна необходимость синхронного исследования опытных и контрольных животных, консолидированных по максимально возможному числу параметров (пол, масса, возраст, физиологическое состояние, индивидуальная история и др.).

Существенный интерес представляют также результаты исследования алкогольного аппетита крыс на этапе ознакомления с алкоголем в условиях свободного выбора. Ранее сообщалось о разнородности производной популяции крыс [1, 4] по их отношению к алкоголю. Приводились данные о том, что примерно 23 % крыс могут быть отнесены к многопьющим («алкоголики»), 52 % — к малопьющим («трезвенники») и 25 % — к промежуточному типу [4]. Наши результаты в основном согласуются с этими количественными оценками, но кроме того, они показывают, что наиболее вероятным отношением к алкоголю в популяции крыс является полный отказ от этанола, а не некоторое «оптимальное» его потребление. Пока недостаточно экспериментальных дан-

ных для выяснения определяющих конститутивных факторов, влияющих на формирование питьевого поведения животных этанола. Существует предположение, что может являться одним из факторов формирования питьевого поведения генетическая особенность животных.

Исследования, включающие еще один вывод в план веществ — испытания на конститутивные особенности животных) [1, 6] следовало бы использовать последующими мероприятиями для подбора препаратов, нормированных по нормам алкогольного а-

DRINKING BEHAVIOUR OF RATS ON WATER, SALT SOLUTIONS

N. Ya. Golovenko, E. G. Gulyaeva

Experimental data suggest that the use of sweet substances for rats. The group of animals suggested for simultaneous use of alcohol and salt appetite.

I. I. Mechnikov University, Odessa, of the Ukrainian SSR, Odessa

1. Буров Ю. В., Ведерник М. И. Медицина, 1965.—238 с.
2. Власова Н. В., Вигинский В. И. Психифизиологические аспекты.— 1987.—103, № 5
3. Есипенко Б. Е., Каревский В. И. Массы тела, п. № 3.— С. 272—278.
4. Кампов-Полевой А. Б. Питье у крыс // Фармакология.— 1982.— С. 130—221.
5. Коньшев В. А. Питание животных.— 1985.—221 с.
6. Меткалова С. Е. Испытания на морфину // Хим.фарм. биол.— 1985.— С. 815 с.
7. Уголев А. М. Энтеринин.— 1985.— С. 352—368.
8. Delamater A. R., Lolord R. Receptive pavlovian sign. N 2.— P. 143—152.
9. Gillefte-Bellingham K., I. Variation on food intake, and the role of appetite.— 1987.— P. 19.
10. Hitoshi Y., Kotaro N., T. glucose, norepinephrine.— 1984.— P. 384.
11. Magnen J. Le. Digestive behavior // Appetite.— 1984.— P. 438—468.
12. Midkiff E. E., Fitts D. A. um chloride preference.— 1984.— P. 438—468.

ния о
ются
х фак-
питься-
тся в

и крыс

ля рас-
ра этано-
в потреб-
ной жид-
кости, %

5,3
19,2
19,8
7,2
13,7
16,2
3,6±2,5

аемых
вкусо-
гичес-
падкие
ся жи-
харов,
а, спо-
ичных
аствор
то же
в ка-
отом
инди-
раство-
рсенал

нес не-
льного
кторов,
более
дкости
делить
акторы
имость
олиди-
масса,
и др.).
едова-
одем в
произ-
Приво-
сены к
ники»)
новном
го, они
в попу-
«опти-
х дан-

ных для выяснения роли генетических и онтогенетических факторов, определяющих конституционную предрасположенность к употреблению животными этанола при первом знакомстве с этим веществом. Однако существует предположение, что высокая скорость элиминации этанола может являться одним из генетических признаков, способствующих формированию изначальной алкогольной мотивации, а также предрасположенности к развитию экспериментального алкоголизма у крыс [2]. Наши эксперименты, выявившие высокую стабильность соотношения потребления растворов этанола между группами «алкоголиков» и «трезвенников» (см. табл. 1), также позволяют предположить важную роль генетических особенностей в формировании алкогольного аппетита.

Исследования, включенные в настоящую работу, позволяют сделать еще один вывод в плане фармакологических испытаний лекарственных веществ — испытания антиалкогольных препаратов, которые обычно проводятся на конституционных «алкоголиках» (или алкоголизованных животных) [1, 6] следует проводить на «алкоголиках» и на «трезвенниках», используя последних в качестве меры, до которой следует довести лечебными мероприятиями «алкоголиков». При таком подходе удастся подобрать препараты, корректирующие причины повышенного против нормы алкогольного аппетита.

DRINKING BEHAVIOUR OF RATS UNDER CONDITIONS OF FREE SELECTION OF WATER, SALT SOLUTIONS AND ALCOHOL

N. Ya. Golovenko, E. G. Gurman, V. V. Surmak

Experimental data suggest the use of multisalt solutions as a bait for drinking of rejected substances for rats. The groups of alcohol-preferred and alcohol-rejected animals are suggested for simultaneous use in investigations of pharmacophysiological correction of alcohol appetite.

I. I. Mechnikov University, Ministry of Higher and Secondary Special Education of the Ukrainian SSR, Odessa

1. Буров Ю. В., Ведерникова Н. Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма.— М.: Медицина, 1965.—238 с.
2. Власова Н. В., Виглинская И. В. Корреляция между скоростью элиминации этанола и психофизиологическими особенностями крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1987.—103, № 5.— С. 579—580.
3. Есипенко Б. Е., Каревина Т. Г., Костромина А. П. О зависимости питьевой возбудимости от массы тела, пола животных и времени года // Физиол. журн.— 1985.—31, № 3.— С. 272—278.
4. Кампов-Полевой А. Б. Изучение особенностей формирования алкогольной мотивации у крыс // Фармакология экспериментального алкоголизма.— М.: Медицина, 1982.— С. 130—221.
5. Коньшев В. А. Питание и регулирующие системы организма.— М.: Медицина, 1985.—221 с.
6. Меткалова С. Е. Использование метода свободного выбора для оценки пристрастия к морфину // Хим-фарм. журн.— 1981.— № 5.— С. 81—84.
7. Уголев А. М. Энтеринная кишечная гормональная система.— Л.: Наука, 1978.— 815 с.
8. Уголев А. М., Кассиль В. Г. Физиология аппетита // Усп. совр. биол.— 1961.—51, вып. 3.— С. 352—368.
9. Delamater A. R., Lolordo V. M., Berridge K. C. Control of fluid palatability by exteroceptive pavlovian signals // J. Exp. Psychol.: Anim. Behav. Process.— 1986.—12, N 2.— P. 143—152.
10. Gillefte-Bellingham K., Bellingham W. P. Effects of Scheduled food and water deprivation on food intake, water intake and body weight of cage-adapted and cage-naked rats // Appetite.— 1986.—7, N 1.— P. 19—39.
11. Hitoshi Y., Kotaro N., Takao M. Feeding responses of Zucker fatty rat to 2-deoxy-D-glucose, norepinephrine and insulin // Amer. J. Physiol.— 1980.—239, N 5.— P. 379—384.
12. Magnen J. Le. Digestive behaviour in the homeostatic control of internal environment // Appetite.— 1984.—5, N 2.— P. 159—168.
13. Midkiff E. E., Fitts D. A., Simpson J. B., Bernstein H. L. Fisher-344. Absence of sodium chloride preference in Fisher-344 rats // Amer. J. Physiol.— 1985.—249, N 4.— P. 438—468.