

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА И ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ САМОСТИМУЛЯЦИИ У КРЫС ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА, ЗАВИСИМЫХ ОТ ИНГАЛЯЦИИ ПАРОВ ОРГАНИЧЕСКОГО РАСТВОРИТЕЛЯ

Поступила 25.05.14.

В хроническом эксперименте изучали электрическую активность мозга структур лимбико-неокортикальной системы мозга и реакцию самостимуляции положительных эмоциогенных зон вентролатерального гипоталамуса 20 лабораторных беспородных крыс-самцов пубертатного возраста (три месяца), подвергавшихся длительному ингалированию парами органического растворителя «646». Воздействие паров ингалянта приводило к формированию у животных поведенческих проявлений зависимости от него, подавлению электрической активности неокортекса, гиппокампа и медиальной обонятельной области, а также интенсификации реакции самостимуляции положительных эмоциогенных зон вентролатерального гипоталамуса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингаляционная зависимость, органические растворители, ЭЭГ, реакция самостимуляции.

ВВЕДЕНИЕ

Искусственное изменение психического состояния человека при введении в организм веществ, обеспечивающих стимуляцию и поддержание высокого уровня положительных эмоций, приводит к развитию зависимости поведения от используемого психоактивного вещества (феномену аддикции) [1]. В механизмах формирования такого поведения ведущее место отводится эмоциогенной лимбико-неокортикальной системе мозга и ее специфическому нейромедиаторному обеспечению. Механизмы инициации зависимого поведения обусловлены видом употребляемых психоактивных веществ [2–4].

В последнее время в некоторых кругах (преимущественно среди подростков) определенное распространение приобрело использование вдыхания летучих органических соединений (ЛОС), содержащих в своем составе такие психоактивные агенты, как толуол и ацетон. Воздействие ЛОС приводит к формированию эйфорических состояний и развитию выраженной зависимости. Механизмы форми-

рования аддиктивного поведения в данных условиях пока практически не изучены.

Мы исследовали влияния ингаляции органического растворителя «646» на электрическую активность мозга и реакцию самостимуляции положительных эмоциогенных зон вентролатерального гипоталамуса у экспериментальных животных – крыс пубертатного возраста. Такой аспект, как прямое токсическое действие ЛОС, в настоящем сообщении не рассматривается.

МЕТОДИКА

Эксперименты были проведены на 20 лабораторных беспородных крысах-самцах пубертатного возраста (три месяца). Ингалянтную зависимость у животных индуцировали путем ежедневного (в течение 40 дней) принудительного ингалирования парами растворителя «646». Данный растворитель, широко применяемый в промышленности и быту, содержит в себе до 50 % толуола и ацетона. Оценку выраженности зависимости от ЛОС осуществляли в лабиринтной установке, которая позволяла определить у крыс в состоянии голодной мотивации предпочтение возможности ингаляции паров растворителя или получения лакомой пищи. Крысу помещали в центральный сектор лабиринта, что

¹ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков (Украина).

Эл. почта: nati-ki@mail.ru (Н. А. Левичева);
berchenko.olga@mail.ru (О. Г. Берченко).

обеспечивало животному свободный выбор между указанными ситуациями. Ингалянт и хлеб, смоченный подсолнечным маслом, находились в боковых отсеках лабиринта. В течение 10 мин оценивали количество побегов в отсек с ингалянтом и в отсек с пищей, а также время пребывания в них, учитывали двигательные и ориентировочно-исследовательские реакции.

Крысам с ингалянтной зависимостью от растворителя «646» вживляли, согласно стереотаксическим координатам, нихромовые электроды в стеклянной изоляции (диаметр неизолированного кончика 100 мкм) в неокортексе, гиппокампе, гипоталамусе, миндалевидный комплекс и медиальную обонятельную область мозга [5]. Операцию проводили под кетаминным наркозом (100 мг/кг массы животного). Регистрацию электрической активности мозга (ЭЭГ) осуществляли с помощью диагностического комплекса «Нейрон-спектр+» в условиях лишения возможности вдыхать пары ингалянта и после его приема.

Реакцию самостимуляции положительных эмоциогенных зон вентролатерального гипоталамуса (ток 50–100 мкА, частота 50 с⁻¹, длительность стимула 0.5 мс) тестировали в течение 60 мин в камере Скиннера с использованием общепринятой методики [6]. Пороги ноцицептивных реакций оценивали при раздражении конечностей животных в камере с электрифицированным полом (переменный электрический ток 50 Гц, напряжение от 10 до 35 В).

Проводили визуальный и спектральный анализ ЭЭГ с использованием программного обеспечения «Нейрон-Спектр.NET». Оценивали абсолютную (мкВ²/Гц) спектральную плотность мощности колебаний следующих частотных диапазонов: дельта (0.5–4.0 Гц), тета (4.0–7.0 Гц), альфа (8.0–12.0 Гц) и бета (15.0–35.0 Гц).

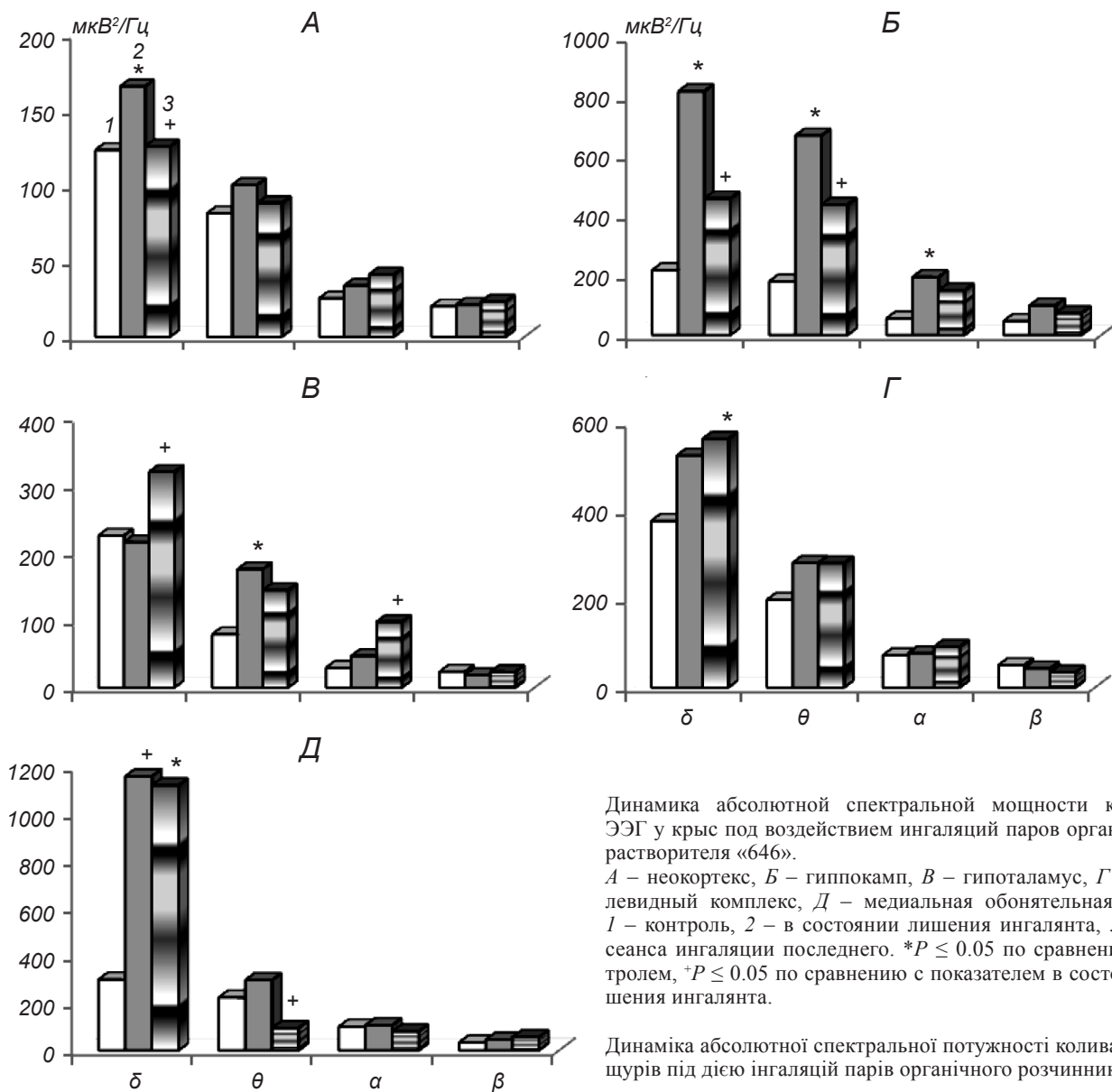
Статистическую обработку числовых данных осуществляли с применением пакета статистических программ «Statistica 6.0» с использованием непараметрического *t*-критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У крыс после 40 дней ингалирования паров органического растворителя «646» происходило формирование выраженного зависимого поведения. Отмечались достоверные ($P \leq 0.05$) превышения средних значений количества входов в отсек с парами ингалянта и времени пребывания в нем (3.7 ± 0.6 и $58.8 \pm$

10.3 с соответственно в пределах периода наблюдения) по сравнению с аналогичными значениями перед первой ингаляцией паров органического растворителя. В последнем случае количество входов составляло в среднем 1.0 ± 0.5 , а время пребывания в отсеке с ингалянтом – 8.8 ± 5.3 с. Пороги ноцицептивных реакций на электрокожное раздражение у крыс с аддикцией были повышенными (22.2 ± 2.6 В по сравнению с 16.0 ± 0.9 В у контрольных животных). У таких крыс при анализе ЭЭГ, регистрируемой без ингаляций растворителя, отмечалось в основном заметное подавление электрогенеза в неокортексе, гиппокампе и медиальной обонятельной области мозга с параллельным достоверным ($P \leq 0.05$) возрастанием абсолютной спектральной мощности (СМ) колебаний тета- и дельта-диапазонов. В гипоталамограмме выявлялось повышение абсолютной СМ осцилляций альфа- и тета-ритмов (см. рисунок). Эти изменения сопровождались регулярными проявлениями судорожных компонентов в отведениях от медиальной обонятельной области мозга. Не исключено, что такие особенности активности медиальной обонятельной области отражают ее ключевую роль в лимбико-неокортикальных механизмах патологической интеграции, обуславливающей влечение к ингаляции ЛОС.

Активность системы позитивного эмоционального подкрепления у животных с аддикцией, согласно значениям частоты самостимуляции положительных эмоциогенных зон вентролатерального гипоталамуса, была повышенной. Такие крысы производили в среднем 238.5 ± 1.2 нажатия в пределах 5-минутного интервала наблюдений, в то время как у контрольных животных соответствующее значение равнялось 185.5 ± 2.2 нажатия ($P \leq 0.05$). Прием очередной дозы паров ЛОС вызывал снижение частоты самостимуляции в среднем до 207.5 ± 2.5 нажатия за 5 мин. В отставленном периоде (спустя 1 ч после ингаляции) отмечались фазовые изменения возбудимости эмоциогенных зон вентролатерального гипоталамуса. Это сопровождалось заметным ослаблением поведенческих проявлений ингалянтной мотивации, подавлением компонентов судорожной активности в составе ЭЭГ медиальной обонятельной области мозга на фоне усиления процессов десинхронизации в неокортексе и гиппокампе (вероятно, вследствие торможения мозговой системы положительного эмоционального подкрепления). Абсолютная СМ осцилляций дельта- и тета-диапазонов в гиппокампе и неокортексе снижалась, а СМ колебаний дельта- и альфа-диапазонов



Динамика абсолютной спектральной мощности колебаний ЭЭГ у крыс под воздействием ингаляций паров органического растворителя «646».

А – неокортекс, Б – гиппокамп, В – гипоталамус, Г – миндалевидный комплекс, Д – медиальная обонятельная область. 1 – контроль, 2 – в состоянии лишения ингалянта, 3 – после сеанса ингаляции последнего. * $P \leq 0.05$ по сравнению с контролем, * $P \leq 0.05$ по сравнению с показателем в состоянии лишения ингалянта.

Динаміка абсолютної спектральної потужності коливань ЕЕГ у щурів під дією інгаляцій парів органічного розчинника «646».

в гипоталамусе и миндалевидном комплексе достоверно ($P \leq 0.05$) возрастала. Абсолютная СМ дельта-ритма в медиальной обонятельной области не изменялась.

Таким образом, хроническая ингаляция паров ЛОС, содержащего в себе до 50 % толуола и ацетона, приводит к формированию поведенческих проявлений зависимости от ингаляции данного агента, модификациям (в основном тормозным) электрогенеза в

структурах лимбико-неокортикальной системы мозга и аномальной активации положительных эмоциональных зон вентролатерального гипоталамуса.

Исследование выполнялось в соответствии с положениями Международной конвенции по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1985), а также согласно положениям Комитета по биоэтике ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины».

Авторы настоящей работы – Н. А. Левичева и О. Г. Берченко – подтверждают, что у них отсутствует конфликт интересов.

Н. О. Левичева¹, О. Г. Берченко¹

ЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ МОЗКУ ТА ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ САМОСТИМУЛЯЦІЇ У ЩУРІВ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ, ЗАЛЕЖНИХ ВІД ІНГАЛЯЦІЇ ПАРІВ ОРГАНІЧНОГО РОЗЧИННИКА

¹ ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків (Україна).

Резюме

У хронічному експерименті на 20 лабораторних безпородних щурах-самцях пубертатного віку (три місяці) вивчали електричну активність мозку структур лімбіко-неокортикальної системи мозку та реакцію самостимуляції позитивних емоціогенних зон вентролатерального гіпоталамуса в умовах тривалого інгалювання парів органічного розчинника «646». Встановлено, що вплив парів інгалянта призводить у тварин до формування поведінкових проявів залежності від нього, пригнічення електричної активності

неокортексу, гіпокампа і медіальної нюхової ділянки, а також інтенсифікації реакції самостимуляції позитивних емоціогенних зон вентролатерального гіпоталамуса.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Т. М. Воробьева, “Природа, факторы и механизмы формирования зависимости от психоактивных соединений”, *Наркология*, № 1, 34-39 (2004).
2. Т. М. Воробьева, “Нейробиология вторично приобретенных мотиваций”, *Международ. мед. журн.*, **8**, № 1/2, 211-217 (2002).
3. А. В. Котов, “Пусковые механизмы реализации некоторых форм аддиктивного поведения в эксперименте”, в сб.: *Функциональные системы организма в норме и при патологии (сборник научных трудов)*, РИВШ, Минск (2008), с. 267-271.
4. О. Г. Берченко, “ЭЭГ-корреляты формирования зависимости от ингаляции паров клея «Момент» у крыс”, *Наркология*, № 10, 24-26 (2004).
5. Я. Буреш, М. Петрань, И. Захар, *Электрофизиологические методы исследования*, Изд-во иностр. лит., Москва (1962).
6. J. Olds and P. Milner, “Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain,” *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **47**, No. 6, 419-427 (1954).