

Гипоталамические пейсмекеры биологических мотиваций как основа формирования алкогольного влечения

СУДАКОВ К.В.

академик-секретарь Отделения медико-биологических наук РАМН, академик РАМН,
д.м.н., профессор, директор НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва

Проведенные эксперименты и данные научной литературы указывают на то, что алкогольная мотивация может формироваться у животных на структурно-функциональной и нейрохимической основе естественных биологических мотиваций жажды и избегания опасности (страха). Формирование алкогольной мотивации в указанных условиях сопровождается нарушениями соответственно питьевого или оборонительного поведения.

У животных, приобретших влечение к этанолу, существенно изменяются физиологические свойства и химическая чувствительность пейсмекерных гипоталамических центров мотиваций жажды и избегания.

Установлено, что центральные механизмы алкогольного влечения, сформированного в условиях доминирования различных биологических мотиваций, имеют различное морфофункциональное и нейрохимическое обеспечение. Эти и другие данные позволили сделать заключение о морфофункциональном и нейрохимическом гетерогенезе влечения к алкоголю.

Проведенные эксперименты свидетельствуют о том, что алкогольное влечение формируется на основе биологических мотиваций. Введение в организм этанола нарушает интегративные механизмы мозга, лежащие в основе формирования естественных биологических мотиваций. При этом наиболее существенно изменяются химические свойства гипоталамических пейсмекеров биологических мотиваций, которые удерживают в энергетической зависимости все другие структуры мозга, включая кору больших полушарий.

Пейсмекерная функция (от англ. *pacemaker* — задаватель ритма, шага) широко представлена в деятельности нейронов мозга. Подробно она изучена на нейронах мозжечков и вегетативных ганглиев [31].

Для любого пейсмекера в организме характерны следующие свойства:

- 1) спонтанная ритмическая деполяризация входящих в него элементов;
- 2) повышенная, по сравнению с другими структурами регулируемой ткани, возбудимость к влияниям гуморальной и нервной природы;
- 3) повышенная чувствительность к разнообразным химическим и, в частности, фармакологическим воздействиям;
- 4) генерализованное распространение возбуждения из пейсмекера по структурам функционально связанных с ним тканей.

Пейсмекерные свойства наиболее ярко представлены в деятельности ведущего синусного узла автоматии сердца, спонтанная деполяризация которого ритмически порождает процесс возбуждения, охватывающий в том же ритме всю мышцу сердца и организм в целом. Пейсмекер синусного узла подавляет активность других центров автоматии сердца, навязывая им свой ритм возбуждения, и держит их, таким образом, в функциональном подчинении.

Пейсмекерные свойства биологических мотиваций

Многолетние исследования позволили нам прийти к заключению, что пейсмекерную функцию в деятельности головного мозга выполняют специфические нейроны гипоталамической области. Совокупность этих нейронов с единой функцией составляет *мотивационные центры*. На основе нервных и гуморальных влияний нейроны мотивационных центров гипоталамической области осуществляют трансформацию внутренних метаболических потребностей живых существ в избирательное системно организованное возбуждение различных структур голов-

ного мозга, определяющее поиск субъектами потребных факторов во внешней среде, получившее название *мотивации*. Мотивационные центры гипоталамической области очерчены структурно и функционально. Они объединяют не только структуры, порождающие ту или иную мотивацию, но функционально тесно связаны со структурами, определяющими удовлетворение лежащих в основе этих мотиваций потребностей. Так, нейроны “центра голода”, возбуждение которых определяет пищевую мотивацию у голодных животных, расположены в области медиального пучка переднего мозга латеральных полей гипоталамуса. Эти нейроны реципрочно связаны с нейронами “центра насыщения” вентромедиального гипоталамуса [79]. Другие нейроны вентромедиального гипоталамуса функционально тесно связаны с нейронами ростральных отделов ретикулярной формации среднего мозга и представляют сложно организованный центр оборонительных мотиваций, состоящий из “центров страха и агрессии” [80]. Нейроны супраоптических и паравентрикулярных ядер вместе с нейронами перифорникальной области латерального гипоталамуса, субфорникальным органом, сосудистым органом концевой пластинки и медиальными преоптическими ядрами составляют “центры жажды” [34].

Метаболизм нейронов, образующих различные мотивационные центры гипоталамической области, подчеркнута специфичен по отношению к определенным гуморальным факторам, сопровождающим формирование различных метаболических потребностей организма. Эти гуморальные факторы тесно связаны с метаболическими процессами гипоталамических нейронов. В результате этого изменения содержания в крови при формировании соответствующей потребности определенных гуморальных факторов является критическим условием раздражения только чувствительной к ним группы нейронов гипоталамической области, преимущественно использующих эти факторы в своем метаболизме, при отсутствии реакции нейронов других мотивационных центров. При воз-

никновении другой потребности избирательно реагируют нейроны другого мотивационного центра гипоталамуса, использующие в своем метаболизме гуморальные факторы, сопровождающие эту потребность. Так, нейроны “центра голода” латерального гипоталамуса избирательно реагируют на изменение содержания глюкозы в крови окружающих их капилляров, так как глюкоза преимущественно используется в метаболизме этих нейронов. Нейроны центров жажды паравентрикулярных и супраоптических ядер, избирательно чувствительные к изменению осмотического давления, реагируют на изменение в крови содержания хлористого натрия, ибо этот фактор определяет особенности их метаболизма.

Установлено, что посредническую функцию передачи информации от метаболической потребности к нейронам мотивационных центров гипоталамуса выполняют специфические олигопептиды: ангиотензин II участвует в организации мотивации жажды [65], пентагастрин — мотивации голода [92] и т.д.

Благодаря специфическим метаболическим свойствам каждого мотивационного центра гипоталамуса реагировать на факторы только определенной потребности, составляющие их нейроны можно рассматривать как своеобразные центральные рецепторы внутренней среды организма.

Показано, что нейроны мотивационных центров гипоталамуса могут специфически возбуждаться и под влиянием нервных импульсаций, поступающих к ним от соответствующих периферических органов, включенных в формирование соответствующих биологических потребностей организма. Так, нервная импульсация от желудка активирует нейроны латерального гипоталамуса аналогично действию “голодной крови” [18]; нейроны супраоптического и паравентрикулярных ядер гипоталамуса реагируют на раздражение рецепторов синокаротидной области [65].

Отдельные нейроны мотивационных центров гипоталамуса обладают спонтанной ритмической активностью. На это указывают данные [81] об изменении у грызунов импульсной активности нейронов супрахиазматического ядра гипоталамуса в соответствии с циркадианным ритмом. Эта активность не изменяется после круговой подрезки окружающей указанное ядро ткани мозга.

Циркадианные изменения активности отмечены у нейронов дорсомедиальной и вентролатеральной части супрахиазматического ядра на препаратах срезов гипоталамуса. Установлено, что циркадианная активность в дорсомедиальной части этого ядра сохраняется, а в вентромедиальной части исчезает, когда животные выдерживаются в условиях постоянной темноты. Таким образом, нейронам дорсомедиальной части супрахиазматического ядра свойственен внутренний циркадианный ритм [82].

Под влиянием нервных и гуморальных факторов, периодически возникающих в связи с формированием той или иной метаболической потребности организма, мотивационные центры избирательно и тоже периодически приходят в состояние возбуждения в точном соответствии с ритмом формирования метаболических потребностей.

Нейроны мотивационных центров гипоталамической области относятся к так называемым триггерным механизмам. Возбуждение в этих нейронах возникает не сразу при формировании метаболической потребности, а через первичные изменения их возбудимости до определенного критического уровня. Только по достижении этого уровня возбудимости нейроны приходят в состояние

возбуждения и начинают посылать импульсации по своим аксонам. Возбужденное состояние нейронов мотивационных центров сохраняется в течение всего периода времени, пока существует метаболическая потребность, и прекращается в связи с ее удовлетворением. Триггерный механизм возбуждения мотивационных центров определяет специфический ритм их деятельности, который может пролонгироваться потребностью до нескольких часов, а иногда — до нескольких дней.

Установлено, что мотивационные центры гипоталамуса имеют обширные двусторонние связи со структурами ростральных отделов ретикулярной формации среднего мозга, лимбическими структурами и корой больших полушарий, особенно с их лобными отделами [76]. Благодаря этому возбуждение из мотивационных центров гипоталамуса широко распространяется по структурам мозга.

Наши исследования [45] и исследования других авторов [29, 53] показали, что гипоталамические центры оказывают на другие отделы мозга, включая кору больших полушарий, генерализованные восходящие активирующие влияния. Эти влияния отчетливо проявляются в форме десинхронизации ЭЭГ или упорядоченного ритма 4–6 в 1 с.

На рис. 1 представлена электроэнцефалограмма голодной кошки, находящейся под уретановым наркозом в состоянии 2 суточной пищевой депривации, и кошки после приема пищи. Видно, что у голодного животного в передних отделах мозга наблюдается реакция десинхронизации ЭЭГ. У накормленного животного во всех отделах мозга регистрируется медленная высокоамплитудная электрическая активность.

Выявлена градуальность распространения возбуждений из мотивационных структур гипоталамуса на другие отделы мозга в зависимости от нарастания интенсивности метаболической потребности или искусственного раздражения мотивационных центров.

У голодных животных, находящихся под уретановым наркозом, активация ЭЭГ наблюдается не только в перед-

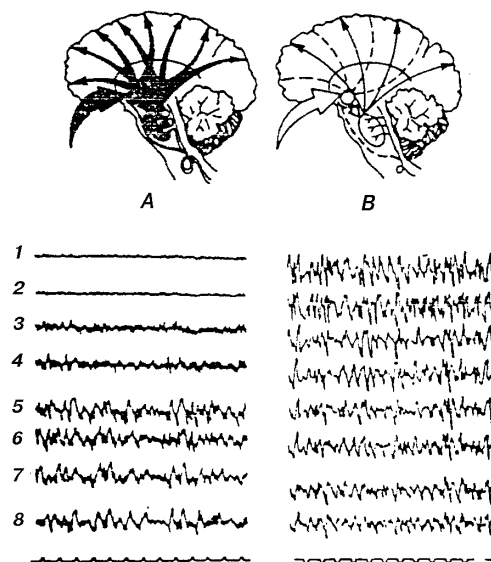


Рис. 1. Электроэнцефалограмма кошки, находящейся под уретановым наркозом. Слева — после суточной пищевой депривации. Справа — после приема пищи: 1 — правая лобная, 2 — левая лобная, 3 — правая сенсомоторная, 4 — левая сенсомоторная, 5 — правая теменная, 6 — левая теменная, 7 — правая затылочная, 8 — левая затылочная области

них отделах коры, но и генерализованно — в структурах таламуса, ретикулярной формации среднего мозга и в латеральном и вентромедиальном гипоталамусе.

Наши специальные исследования показали, что в динамике формирования доминирующей мотивации голода возбуждение из гипоталамических центров охватывает другие структуры мозга в определенной временной последовательности. При постепенном увеличении интенсивности электрического раздражения латерального гипоталамуса через вживленный электрод сначала возбуждаются лимбические структуры мозга: перегородка, миндалина, гиппокамп; затем возбуждение охватывает сенсомоторные отделы коры больших полушарий и после этого — структуры ретикулярной формации среднего мозга, оказывающие на кору больших полушарий генерализованные восходящие активирующие влияния. При этом оказалось, что при раздражении латерального гипоталамуса, в случае, когда возбуждение охватывает только лимбические структуры мозга, животные проявляют ориентировочно-исследовательскую реакцию, при распространении возбуждения на кору мозга у них наблюдаются направленные поведенческие реакции.

Аналогичная последовательность распространения возбуждения по структурам мозга выявлена на разных сроках пролонгированного голодания у кошек, а также при электрическом раздражении “центра страха” вентромедиального гипоталамуса у кроликов.

Приведенные данные указывают на то, что зарождающееся под влиянием метаболической потребности в структурах гипоталамической области мотивационное возбуждение затем генерализованно распространяется по структурам мозга и при охвате коры больших полушарий приводит к формированию соответствующей доминирующей мотивации (рис. 2).

Доминирующая мотивация представляет, таким образом, обусловленное той или иной потребностью избира-

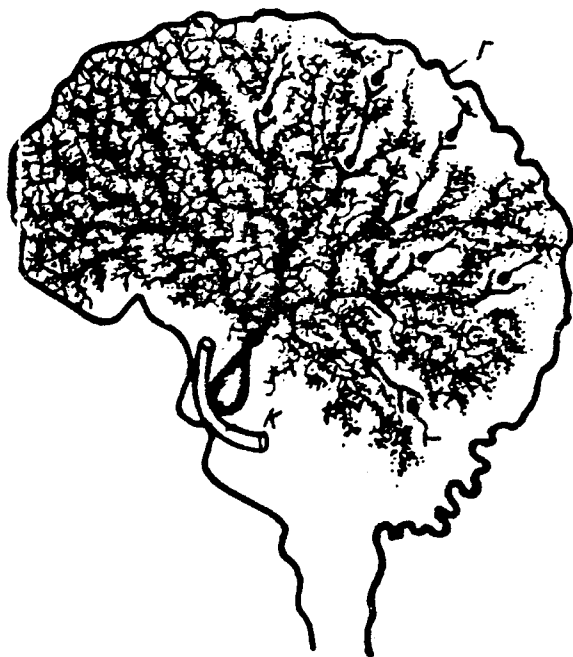


Рис. 2. Мотивационные пейсмейкерные центры гипоталамуса на основе восходящих активирующих влияний держат в функциональной зависимости другие структуры мозга, включая кору больших полушарий: К — капилляр, Г — гипоталамический нейрон

тельное и интегрированное возбуждение структур мозга, определяющих активное воздействие мотивированного субъекта на окружающую его среду с целью удовлетворения исходной потребности. В интеграции мотивационного состояния одни структуры мозга могут находиться в состоянии возбуждения, другие — торможения.

Как показали специальные исследования, доминирующая мотивация находит специфическое отражение в паттерне распределения межимпульсных интервалов нейронов различных отделов мозга [19]. Процентное содержание нейронов, отражающих в характере распределения межимпульсных интервалов доминирующую мотивацию, значительно выше в глубинных структурах ростральных отделов ретикулярной формации ствола мозга и в гипоталамусе, и оно уменьшается по направлению к коре больших полушарий. Все это показывает, что в структурно-функциональной организации доминирующих биологических мотиваций является выраженный градиент активности, присущий всем тканям, обладающим автоматией.

В специальных наших опытах изучали влияние выключения различных структур гипоталамуса, таламуса и ретикулярной формации среднего мозга на характер ЭЭГ у голодных животных. Это достигалось коагуляцией указанных структур или их функциональной блокадой с помощью анода постоянного тока. Проведенные эксперименты показали, что при локальном выключении латеральных ядер таламуса “голодная” активация ЭЭГ исчезает только в ипсилатеральном полушарии мозга, сохраняясь в контралатеральном полушарии, гипоталамусе и ретикулярной формации среднего мозга. При выключении ретикулярной формации среднего мозга она исчезала в таламусе и коре мозга, сохраняясь при этом в гипоталамусе. Только выключение латерального и вентромедиального гипоталамуса полностью устраняло “голодную” активацию ЭЭГ во всех регистрируемых нами структурах мозга [42].

Эти опыты находятся в полном соответствии с исследованиями поведения животных при разрушении различных структур мозга. Установлено, что при разрушении структур коры, лимбических образований или таламуса различные мотивации у животных не исчезают. Они только приобретают неадекватные формы гипо- и гиперформы. Картина принципиально изменяется после двустороннего разрушения гипоталамических “центров голода” латерального гипоталамуса. После этой операции голодные животные, например, полностью утрачивают пищевое поведение и погибают от истощения при наличии возле них даже самой лакомой пищи [57].

Аналогично мотивация жажды исчезает у воднодепривированных животных при разрушении перифорникальной области латерального гипоталамуса, а оборонительная мотивация — после двустороннего разрушения вентромедиальных ядер гипоталамуса.

Все это указывает на то, что гипоталамические центры держат в своеобразной функциональной зависимости все остальные, организованные в доминирующую мотивацию, структуры мозга.

Специальные наши опыты показали, что гипоталамические мотивационные центры обладают повышенной чувствительностью к факторам химической природы по сравнению с другими отделами мозга. “Голодная” ЭЭГ-активация в коре сенсомоторной области устраняется после прямой аппликации на нее 0,1%-ного раствора атропина. Для устранения ЭЭГ-активации мозга у голодного животного при введении через канюлю непосредственно в область “центра голода” латерального гипотала-

муса достаточно незначительных концентраций (0,00025%) атропина. Таким образом, в формировании доминирующей мотивации мотивационные центры гипоталамуса обладают наиболее низким порогом возбудимости по отношению к химическому раздражению.

В исследованиях В.Г. Зилова [21] показано, что пейсмейкер доминирующей мотивации, в свою очередь, находится под нисходящим контролем со стороны выше-расположенных структур мозга. Установлено, что лобные отделы коры подавляют, а затылочные облегчают возбудимость нейронов “центра голода” латерального гипоталамуса. Подавление возбудимости мотивационных центров гипоталамуса наблюдается также при введении олигопептидов [37].

Анализируя функции мотивационных центров гипоталамуса в организации натуральных биологических мотиваций, мы невольно сопоставили их со свойствами ведущего пейсмейкерного центра автоматии в сердечной мышце — синусного узла.

Аналогично процессам распространения возбуждений по сердечной мышце возбуждение, первично возникающее в пищевых центрах гипоталамуса, широко генерализуется в восходящем направлении вплоть до коры головного мозга.

В синусном узле сердца, как известно, возбуждение возникает ритмически. Аналогичная картина наблюдается и в мотивационных центрах гипоталамуса. Возбуждение в этих центрах в естественных условиях также возникает периодически, по “триггерному” типу по мере нарастания той или иной потребности до критического уровня. Оно сохраняется до тех пор, пока существует эта потребность, и устраняется после ее удовлетворения.

Пейсмейкер сердца имеет, как известно, повышенную, по сравнению с другими образованиями сердца, возбудимость к специфическим гуморальным и другим раздражителям. Точно так же гипоталамические структуры, по сравнению с другими структурами мозга, вовлеченными в мотивационное возбуждение, как показали наши опыты, обладают повышенной возбудимостью к электрическим и химическим раздражителям. По отношению к гипоталамическим мотивационным образованиям, так же как и в сердечной мышце, другие структуры мозга выстраиваются по определенному градиенту возбудимости от глубоких подкорковых образований до коры головного мозга включительно.

Синусный узел автоматии сердца, как известно, держит в определенном подчинении центры автоматии, которые обладают более низкой возбудимостью.

По аналогии с пейсмейкером сердца мотивационные центры гипоталамуса, периодически возбуждаясь под влиянием потребности, затем длительно удерживают в тонической активности все другие связанные с ними структуры мозга. Эта активация исчезает только после удовлетворения исходной потребности.

Все это указывает на то, что структурам латерального гипоталамуса принадлежит особое свойство генерализованно удерживать в состоянии активации другие, связанные с ними образования мозга, вплоть до самых молодых в эволюционном плане структур — лобных отделов коры больших полушарий.

Все это позволило нам сформулировать концепцию о пейсмейкерной роли гипоталамических центров в формировании основных биологических мотиваций. Согласно этой концепции гипоталамическим центрам принадлежит ведущая, пейсмейкерная роль в организации всей центра-

льной архитектуры разнообразных мотиваций [38, 40, 43, 44].

Какие же физиологические механизмы определяют тоническую силу гипоталамического влияния на мозг, определяющую в конечном счете соответствующую поведенческую деятельность?

И.П. Анохина [6] продемонстрировала роль медиаторных механизмов ствола мозга удерживать в энергетической зависимости другие структуры мозга, вплоть до коры больших полушарий. Роль нейромедиаторов в организации мотивационных состояний раскрыта в работе [61]. Вместе с тем, медиаторные механизмы, в связи с их быстрой деградацией, вряд ли могут длительно определять тоническую силу мотивационного состояния.

Особое наше внимание в этом плане привлекли нейропептиды, особенно в связи с обнаружением их длительного последствия [8, 55]. Мы предположили, что именно нейропептиды при возникновении метаболических потребностей осуществляют посредническую функцию обмена информацией между кровью и соответствующими “пейсмейкерными” мотивационными центрами гипоталамуса и определяют тоническое напряжение доминирующих мотиваций. Известно, что олигопептиды под влиянием нервной сигнализации от различных внутренних органов секретируются специальными структурами мозга и, в частности, в гипоталамусе. Секретируемые мозгом олигопептиды участвуют как в процессах нейроэндокринной регуляции, так и в организации специальных форм поведения. Установлено, например, что ангиотензин II при введении в кровь и в мозг стимулирует питьевую, а гастрин и др. — пищевую мотивацию [49, 75].

Исследования сотрудников нашего института показали, что при введении вещества II, пептида, вызывающего дельта-сон, или ангиотензина II, снижается порог электрической стимуляции пейсмейкерных структур гипоталамуса, вызывающих пищевые или оборонительные реакции у кроликов. Эффекты продолжаются до 2 суток.

Специальные опыты показали, что трансформация различных мотиваций в поведении также происходит с помощью специальных нейропептидов [48]. Установлено, что заблокированное циклогексимином пищевое поведение при электрической стимуляции латерального гипоталамуса восстанавливается после дополнительного введения в боковые желудочки мозга пентагастрина [48]. Само-раздражение — после введения АКТГ4—10 [5]. Оборонительные реакции при электрическом раздражении вентромедиального гипоталамуса, заблокированные циклогексимином, восстанавливаются брадикинином [32]. Все это указывает на то, что олигопептиды, действительно, определяют тоническую силу доминирующей мотивации и ее реализацию в поведении.

Именно олигопептиды определяют устойчивую интеграцию мотивационного состояния. Их дополнительное введение в мозг может нарушить сбалансированную корково-подкорковую химическую интеграцию мозга или восстановить ее в случае исходных нарушений, например при эмоциональном стрессе [55].

Опыты [22, 23], например, показали, что вещество II не только повышает порог пищевой реакции при стимуляции латерального гипоталамуса, но и приводит к тому, что электрическое раздражение этой области начинает вызывать оборонительные реакции. Оказалось, что в этих случаях изменяется корково-подкорковая интеграция пищевого мотивационного возбуждения: устраняются тормозные влияния гиппокампа на латеральные отделы ги-

поталамуса и корково-подкорковые отношения складываются, как при оборонительной мотивации.

На фоне блокады оборонительных реакций при введении пептида, вызывающего дельта-сон, раздражения вентромедиального гипоталамуса начинали вызывать у животных вместо оборонительной пищевую реакцию. После введения ПВДС, а также вещества П раздражение пищевого центра латерального гипоталамуса нередко приводило к возникновению у животных оборонительных реакций. На фоне блокады оборонительных реакций ангиотензином II у животных в ответ на раздражение вентромедиального гипоталамуса возникали питьевые реакции. На фоне блокады самораздражения брадикинином возникала реакция избегания [37].

Пейсмекерные свойства мотивационных центров гипоталамуса изменяются при введении в мозг как олигопептидов, так и антисывороток к отдельным пептидам. При введении кроликам в боковые желудочки мозга антисыворотки к бета-эндорфину, ангиотензину II и к ПВДС наблюдаются двухфазные эффекты. В первые часы — подавление биологических мотиваций и облегчение их в последующие сутки. Возможно, что первой реакцией на введение антисыворотки к олигопептидам является усиленная продукция животными собственных эндогенных олигопептидов, которые также по механизму отрицательной обратной связи тормозят реализацию мотивации в поведении. Только спустя некоторое время под влиянием антисыворотки формируются оптимальные и даже облегченные условия для трансформации мотивации в соответствующее поведение [27].

Наряду с этим тоническая сила мотивационных состояний определяется динамической корково-подкорковой реверберацией возбуждений [54].

Возникает вопрос, в какой степени другие структуры, включающиеся в формирование доминирующей мотивации, обладают пейсмекерной функцией и можно ли искусственно навязать функцию пейсмекера другим структурам мозга? С этой целью исследовали проявления пищевых мотивационных реакций при стимуляции различных лимбико-ретикулярных структур мозга, а также после сочетания их раздражения с раздражением пейсмекера пищевой мотивации — латерального гипоталамуса [1].

Н.П. Бехтерева с соавторами [9] установила, что при сочетанном электрическом раздражении двух структур мозга человека между ними создаются искусственные связи. Обнаружено [61], что после неоднократного сочетания электрического раздражения зрительной коры и поясной извилины изолированное раздражение зрительной коры начинает вызывать у животных характерную для раздражения поясной извилины реакцию страха.

Проведенные нами опыты показали, что при сочетанном раздражении латерального гипоталамуса с различными образованиями лимбико-ретикулярного комплекса искусственные связи образуются только с ретикулярной формацией среднего мозга. Только в данной структуре удается воспроизвести дублирующий пейсмекер пищевого мотивационного возбуждения. Возможность образования пищевого мотивационного пейсмекера в ретикулярной формации среднего мозга объясняется, по-видимому, наличием тесных двусторонних морфофункциональных связей между ретикулярной формацией среднего мозга и латерального гипоталамуса.

Представления о пейсмекерной организации доминирующей мотивации позволили нам высказать предположение о том, что мотивации приема этанола, морфина и

других вызывающих зависимость веществ формируются в целом аналогично естественным биологическим мотивациям, т.е. путем создания на основе неоднократных подкреплений субъектов этанолом соответствующего “искусственного” пейсмекерного пункта в гипоталамической области.

Существуют различные представления о природе влечения к алкоголю. Так, на основе изучения особенностей обмена двууглеродных соединений сформулирована метаболическая концепция генеза алкоголизма [26, 32]. Широко распространено также представление о том, что развитие алкоголизма обусловлено временным стабилизирующим влиянием этанола на функционирование нейротрансмиттерных систем путем нормализации обмена соответствующих медиаторов — катехоламинов [6, 7]. По мнению ряда авторов, формирование влечения к этанолу зависит также от особенностей серотонинергической нейромедиации [4, 17] и функционирования системы гамма-аминомасляной кислоты [60]. Потребление этанола связывают и с его влиянием на пептидергические, в особенности опиоидные, механизмы мозга [7, 32, 74, 88]. Еще одна концепция объясняет влечение к этанолу его действием на мозговые механизмы положительного и отрицательного подкрепления [14, 36].

Выявлено участие отдельных олигопептидов (окситоцин, вазопрессин, нейротензин, бомбезин, пептид, вызывающий дельта-сон, производные преопиомеланокортина — б-эндорфин, мет-энкефалин, АКТГ и пр.) в развитии толерантности к приему этанола [68, 72], гипотермии [72] и наркотическому сну [72], вызванных введением алкоголя, а также в формировании алкогольного абстинентного синдрома [60]. Обнаружена тесная взаимосвязь между изменением физиологической активности эндогенных опиоидных пептидов и способностью этанола и некоторых других наркотиков вызывать эйфорию и формировать алкогольную зависимость [67].

Между тем практически не исследована роль олигопептидов в механизмах формирования и в организации алкогольного влечения (мотивации). К тому же в подавляющем большинстве работ при изучении роли олигопептидов в реализации физиологических функций или в становлении патологических состояний авторы использовали распространенный метод повышения концентрации олигопептидов путем их введения в организм. В то же время не меньшее, а, возможно, и большее значение представляют эксперименты с направленным снижением активности олигопептидов в организме путем применения специфических ингибиторов их синтеза, а также методов пассивной и активной иммунизации животных.

Известно, что этанол оказывает положительное подкрепляющее и эйфоризирующее действие, а также обладает способностью снимать эмоциональное напряжение, подавлять страх и т.д., т.е. проявлять анксиолитические свойства. Этими особенностями и обусловлены две наиболее распространенные причины формирования алкоголизма: стремление к повторному получению эйфоризирующего эффекта и использование этанола в качестве седативного средства. При длительном употреблении этанола именно на этой основе развивается самостоятельное влечение, направленное на прием этилового спирта, т.е. формируется алкогольная мотивация.

В настоящее время известны несколько моделей экспериментального алкоголизма. Среди некоторых видов лабораторных животных, в том числе и среди крыс, обнаружены особи, проявляющие стремление к потреблению

алкоголя. В силу, вероятно, генетической детерминации такие животные имеют определенную предрасположенность к развитию у них алкогольного влечения.

Различные экспериментальные воздействия на структуры головного мозга могут оказывать выраженное влияние на алкогольную мотивацию у животных. Микроинъекции этанола и его производных — тетрагидроизохинолинов и тетрагидропапверолинов — в желудочки мозга увеличивают потребление крысами этанола [59]. Разрушение перегородки вызывает у крыс некоторое возрастание потребления этанола [64]. Более выраженное влияние на предпочтение раствора этилового спирта оказывает электростимуляция латеральной области гипоталамуса и других отделов медиального пучка переднего мозга.

Хроническое ингаляционное воздействие этанола, внутрибрюшинное введение ацетальдегида, — введение растворов этилового спирта в желудок также приводит у крыс к появлению признаков алкогольной зависимости [20]. Потребление возрастающих количеств этанола наблюдается у животных и при использовании разнообразных режимов периодического ограничения доступа к нему [20].

Особенно успешно экспериментальная алкоголизация у животных происходит на основе подкрепления этанолом различных биологических потребностей. Так, в исследованиях Т.М. Воробьевой с соавторами [16] кроликам в течение длительного времени давали алкоголизированный корм в качестве единственного источника пищи. У таких животных в последующем сформировалось предпочтение к приему алкоголизированного корма при получении его одновременно с обычным. Установлено влияние половой депривации на потребление этанола и развитие экспериментального алкоголизма у самцов и самок крыс. В литературе имеются многочисленные данные о влиянии стрессогенных воздействий на потребление этанола у животных. Описаны как усиление, так и ослабление поведения поиска и приема этанола у различных экспериментальных животных и испытываемых в ситуациях, вызывающих состояние страха [87]. Прием этанола у крыс возрастает в условиях оборонительного поведения, вызванного не только внешними факторами, но и электростимуляцией “центров страха” вентромедиальных отделов гипоталамуса [36]. В исследованиях на обезьянах и людях обнаружено усиление приема алкоголя под влиянием авersive факторов социального характера [87].

Экспериментальные работы указывают на возможную связь алкогольной мотивации с мотивацией жажды. Модификации режимов питания животных путем использования разнообразных вариантов дробного кормления, которые вызывают усиление питьевой мотивации, приводят к возрастанию приема животными этанола. Увеличение потребления животными этанола отмечается также при ограничении приема воды [12], введении солевых растворов, электростимуляции питьевых мотивационных центров латерального гипоталамуса [89].

Независимо от воздействия на ту или иную форму поведения прием этанола у животных возрастает по мере увеличения сроков контакта с ним. Рядом авторов показано также отсутствие корреляции между развитием зависимости от этанола и наличием предпочтения этанола воде [50].

Открытие пейсмекерной роли гипоталамических центров в организации биологических мотиваций, их роли в трансформации внутренней потребности в мотивацию и в поддержании устойчивой химической интеграции моти-

вационного состояния позволило нам предположить, что этанол, при его введении в организм, в первую очередь, должен оказывать свое действие именно на эти структуры мозга.

Исследования [24, 39, 46] подтвердили наше предположение. Они показали, что на основе биологических мотиваций при многократном замещении в конфликтной ситуации исходных натуральных потребностей приемом этанола у крыс формируется алкогольная мотивация. Алкогольную мотивацию оказалось возможным сформировать у крыс на основе питьевой потребности и естественной питьевой мотивации.

Алкогольная мотивация на основе питьевой мотивации

Формирование алкогольной мотивации у крыс осуществляли на основе подкрепления их естественной питьевой мотивации 20% раствором этанола. С этой целью животным в течение длительного времени (30—40 сут) предоставляли в качестве единственного источника жидкости 20% раствор этилового спирта. Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Вистар. Обнаружено, что после длительного вынужденного потребления 20% раствора этанола крысы в ситуации свободного выбора воды и алкоголя проявляли индивидуальные различия в степени предпочтения этанола. В зависимости от интенсивности потребления жидкостей, характера предпочтения крысами в условиях свободного выбора воды или 20% раствора этанола, а также отношения животных к алкогольной депривации было выделено 3 группы крыс: 1-ю группу составили животные с преимущественным потреблением этанола, предпочтение которому имело постоянный характер; во 2-ю группу вошли животные с перемежающимся предпочтением воды и этанола; 3-ю группу составили крысы с преимущественным потреблением воды.

Таким образом, при насильственном подкреплении доминирующей биологической водной потребности животных отвергаемым ими в обычных условиях водным раствором этилового спирта часть крыс сохраняла естественную метаболическую устойчивость и в условиях свободного выбора воды и этанола предпочитала употреблять воду. Другая картина в ситуации свободного доступа к воде и алкоголю наблюдалась у животных, предпочитающих прием этанола. Несмотря на метаболическую потребность в воде, такие животные-“алкоголики” предпочитали прием неадекватного биологической потребности химического фактора — этилового спирта.

У крыс, которые приобрели в конфликтных ситуациях на основе водной потребности алкогольную мотивацию, выявлено изменение свойств пейсмекерных центров гипоталамуса по отношению к нейромедиаторам и нейропептидам. Так, у крыс-“алкоголиков”, сформировавшихся на основе питьевой мотивации, в ответ на электрическое раздражение “центра жажды” перифорникальной области латерального гипоталамуса вместо питьевой реакции, как это наблюдалось у интактных животных, выявлялось предпочтение этанола. У животных 1-й и 3-й групп в специальной серии опытов исследовали влияние внутригипоталамического введения различных дипсигенных веществ на потребление воды и раствора этанола. Крысам вживляли в перифорникальную область гипоталамуса специальные канюли-хемотроды. Гиперосмотическая (0,27 М NaCl, 1—3 мкл) и холинергическая

(ацетилхолин в концентрации 1,5 мкг/мкл, 1—3 мкл) хемостимуляция вызывала у интактных животных (группа 0), а также у крыс 3-й группы потребление воды. В отличие от этого у животных-“алкоголиков” (1-й группы) микроинъекция указанных химических агентов в перифорникальную область гипоталамуса резко стимулировала в течение последующего часа прием алкоголя.

При подведении к перифорникальной области гипоталамуса дипсогенного нейропептида — ангиотензина-II (А-II) 50 нг/мкл, 1—3 мкл, крысы интактной группы начинали интенсивно пить воду. Однако крысы-“алкоголики” в ответ на такого рода химическую стимуляцию не потребляли ни воду, ни этанол. Эффект А-II у таких крыс заключался в подчеркнутых ориентировочно-исследовательских, половых, пищевых, но только не питьевых поведенческих актах (рис. 3).

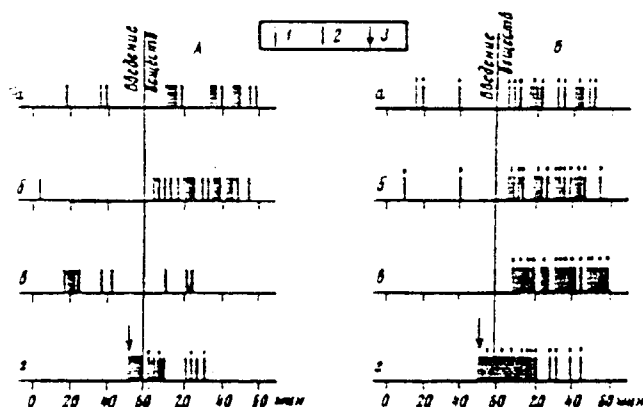


Рис. 3. Эффекты внутрижелудочкового введения различных химических веществ на поиск и прием алкоголя и воды у крыс: А — крысы-“алкоголики”, Б — интактные крысы: а — эффект микроинъекции вещества П; б — эффект микроинъекции карбахолина; в — эффект микроинъекции ангиотензина-II; г — эффект микроинъекции брадикинина: 1 — поиск и прием воды; 2 — поиск и прием алкоголя; 3 — прием воды и алкоголя

Таким образом, у крыс-“алкоголиков” адекватная электрическая и химическая стимуляция “центра жажды” перифорникальной области гипоталамуса не приводит к потреблению воды. Вместо этого у них наблюдается потребление этанола. Все это указывает на то, что после насильственного замещения воды раствором этанола у крыс-“алкоголиков” происходят выраженные специфические изменения метаболических свойств нейронов, составляющих “центр жажды” перифорникальной области гипоталамуса, в результате чего у таких животных системные механизмы питьевого поведения переключаются на деятельность с другими биологически значимыми результатами.

Алкогольная мотивация на основе оборонительной мотивации

В другой серии опытов алкогольную мотивацию у крыс формировали на основе оборонительной мотивации. В условиях свободного выбора воды и 20% раствора этанола животных в течение 5 сут подвергали неизбежной пороговой электрокожной стимуляции в стохастическом режиме. После прекращения такой стимуляции по характеру предпочтения жидкостей были выделены 3 группы крыс, аналогичные упоминавшимся выше:

1-я группа — предпочитающие алкоголь; 2-я — с перемежающимся предпочтением алкоголя и воды; 3-я — предпочитающие воду. У животных изучали эффекты электро- и хемостимуляции “центра избегания” вентромедиальных отделов гипоталамуса (ВМГ).

Под влиянием электростимуляции ВМГ у животных 3-й группы наблюдалось поведение избегания, завершавшееся уходом из экспериментальной камеры.

У животных 1-й группы электростимуляция ВМГ вызывала поведение избегания, чередовавшееся с подходами к поилке с этанолом, лизанием ее, что в ряде случаев завершалось активным приемом алкоголя. Животные 2-й группы в фазе предпочтения воды в ответ на раздражение ВМГ демонстрировали поведение избегания без поведенческих питьевых актов, а в фазе предпочтения этанола поведение избегания у таких особей сопровождалось проявлением ими питьевого поведения с активным приемом этанола или/и воды.

Дипсогенная хемостимуляция (гиперосмотическая — 0,27 М NaCl, 1—3 мкл; холинергическая — ацетилхолин 1,5 мкг/мкл, 1,3 мкл; пептидергическая — А-II 50 нг/мкл, 1—3 мкл) “центра избегания” ВМГ вызывала у всех животных аналогичные изменения питьевого поведения, наиболее сильно выраженные при введении А-II. Крысы 1-й группы при этом пили этанол и в ряде случаев воду; крысы 2-й группы в зависимости от фазы предпочтения — воду или этанол; у крыс 3-й группы доминировало потребление воды. Питьевое поведение сопровождалось ориентировочно-исследовательской активностью животных, чистой, в некоторых случаях — ограниченным потреблением пищи, а также (при холинергической стимуляции) фрагментарными проявлениями оборонительного поведения. Контрольная электро- и хемостимуляция “центров жажды” перифорникальной области гипоталамуса вызвала во всех группах этих животных прием воды.

Знаменательно, что специфические изменения физиологических свойств клеток мотивационных “пейсме-ров” произошли у этих животных на уровне “центра избегания” ВМГ.

У крыс со сформировавшейся на основе оборонительной мотивации алкогольной мотивацией после подведения к ВМГ гипертонических растворов — ацетилхолина и ангиотензина-II — наблюдался прием этанола, в то время как у крыс, сохранивших устойчивость к этанолу, при этом наблюдались питьевые реакции.

Питьевые реакции наблюдались у этих животных и при введении А-II в перифорникальную область гипоталамуса. Это указывает на нейрохимические различия разных форм влечения к алкоголю, становление которых происходит на различной морфофункциональной основе.

Однако в обоих случаях у значительной части крыс вырабатывалось выраженное предпочтение к приему этанола, животные при наличии у них выраженных биологических потребностей предпочитали вместо адекватного подкрепления прием этанола.

Характер импульсной активности нейронов перифорникальной области гипоталамуса

В экспериментах на крысах-“алкоголиках”, сформированных на основе пищевой мотивации, 1-й группы и контрольных — группы 0 — изучали в сравнительном плане динамику спонтанной разрядной деятельности нейронов перифорникальной области гипоталамуса, изменения активности этих клеток при системном введении 20% раствора

этанол и воды, а также при микроионофоретическом подведении в перинеурональное пространство некоторых нейропептидов [30].

Исследования показали, что у животных контрольной группы 0 в разрядной деятельности нейронов перифорникальной области гипоталамуса доминировали импульсные интервалы: в пределах 10–30 мс (в среднем 20 мс); 5–20, 100–300, 1000 мс и более. У животных 1-й группы в активности этих клеток доминировали межимпульсные интервалы: 20–40, 100–300, 1000 мс и более. В ответ на введение воды у животных 1-й группы отмечалось увеличение числа нейронов перифорникальной области гипоталамуса с пачечно-групповой формой активности, в их паттернах доминировали интервалы 20–40, 100–300 мс. Системное введение 20% раствора этанола приводило у животных 1-й группы к дисперсии пачечно-групповой импульсации клеток и переходу их к аритмичным формам активности. При этом в группе 0 у значительной части нейронов перифорникальной области гипоталамуса наблюдался переход от пачечно-групповой и непрерывно-аритмичной к единично-аритмичной форме импульсной активности.

А-П в паттернах более 80% клеток перифорникальной области гипоталамуса животных группы 0 инициировал появление активности с доминированием межимпульсных интервалов в пределах 10–20, 20–30 мс, характерной для питьевого мотивационного возбуждения. У животных 1-й группы микроионофоретическое подведение А-П к нейронам перифорникальной области гипоталамуса вызывало резкую депрессию электрической активности, в некоторых случаях до полного ее подавления. А-П инициировал в паттернах 89% клеток активность с доминированием межимпульсных интервалов в пределах 40–60, 200–300, 1000 мс и более, что коррелировало с отказом животных от приема 20% раствора этанола и воды. Брадикинин у животных группы 0 и 1-й группы вызывал преимущественно депрессию разрядной деятельности нейронов перифорникальной области гипоталамуса с доминированием в паттернах межимпульсной активности в пределах 100–300 мс. Микроионофоретическое подведение у животных группы 0 бета-эндорфина к нейронам перифорникальной области гипоталамуса вызывало у 43% клеток активацию и упорядочение разрядной деятельности с преобладанием межимпульсных интервалов в пределах 20–30 мс. У крыс 1-й группы бета-эндорфин не вызывал изменений паттернов спайковой активности нейронов перифорникальной области гипоталамуса.

Приведенные эксперименты указывают, таким образом, на то, что при формировании алкогольной мотивации происходят изменения функциональных свойств нейронов перифорникальной области гипоталамуса. Последние приобретают новые специфические свойства, позволяющие “центру жажды” гипоталамуса выполнять “пейсмекерные” функции в центральных механизмах алкогольной мотивации, выработанной на основе потребности в воде.

У животных, приобретших в условиях длительного подкрепления биологических мотиваций жажды и страха этанолом, соответствующие мотивационные зоны вовлекаются в формирование искусственной алкогольной мотивации.

Под влиянием повторных поступлений в организм молекулы этанола могут включаться в метаболизм пейсмекеров естественных биологических мотиваций, существенно изменяя их физиологические свойства. При отсут-

ствии указанных веществ клетки мотивационных центров гипоталамуса активируются и на основе восходящих активирующих влияний на кору мозга и подкорковые образования приводят к формированию мотивационного возбуждения, направленного на прием наркотиков или этанола. При этом только их поступление в организм восстанавливает, как мы полагаем, измененные метаболические свойства гипоталамических пейсмекеров мотиваций, обеспечивая закрытие своеобразных алкогольных “ниш”.

В исследованиях [30] показано качественное изменение реакций отдельных нейронов перифорникальной области гипоталамуса на прямое микроионофоретическое подведение ангиотензина II и ацетилхолина (рис. 4).

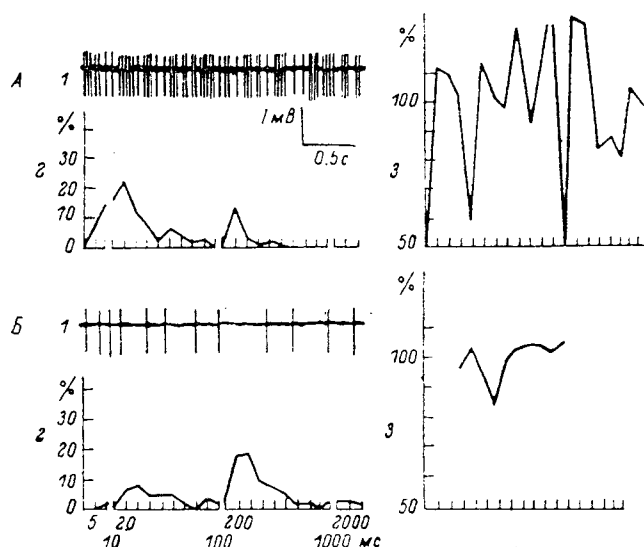


Рис. 4. I — Изменение паттерна импульсной (пачечно-групповой) активности (А) нейрона перифорникальной области заднелатерального гипоталамуса контрольной крысы группы 0 под влиянием ангиотензина-II (Б). II — Характер изменения паттерна импульсной пачечно-групповой активности (А) нейрона перифорникальной области заднелатерального гипоталамуса крысы 1-й группы при микроионофоретическом подведении ангиотензина-II (Б) в перинеурональное пространство. 1 — фрагменты нейрограмм (калибровка: 1 мВ, 500 мс); 2 — гистограммы распределения величин межимпульсных интервалов (по оси абсцисс — длительность межимпульсных интервалов, в мс; по оси ординат — процент интервалов данной длительности); 3 — колебания текущих коэффициентов вариации средней длительности межимпульсных интервалов (по оси абсцисс — порядковый номер текущего коэффициента вариации средней длительности межимпульсных интервалов; по оси ординат — процентная величина коэффициента вариации)

Полученные нами данные о нейрофизиологической и нейрохимической перестройке в процессе алкоголизации животных метаболизма нервных структур, составляющих мотивационные пейсмекерные зоны гипоталамуса, позволяют предположить, что формирование алкогольной мотивации у животных, по-видимому, связано с нарушением в первую очередь чувствительности нейронов этих центров мозга к биологически активным веществам, в частности к олигопептидам.

Специальные исследования были проведены нами по изучению роли отдельных олигопептидов в механизмах алкогольной мотивации у крыс.

Олигопептиды в механизмах алкогольной мотивации

В существующей научной литературе показано, что олигопептиды могут влиять на прием этанола у животных. Так, пептид, вызывающий дельта-сон [10], нейро-

тензин и бомбезин [61, 62, 69] уменьшают у животных количество принимаемого этанола. Вазопрессин и его ферменты повышают устойчивость к приему этанола у крыс и мышей [66, 80]. В исследованиях В.Г. Зилова с соавторами [20, 23] показано, что внутривенное введение вещества П частично восстанавливало нарушенную этанолом корково-подкорковую интеграцию пищевой и оборонительной мотивации.

Все это поставило перед нами вопрос, можно ли путем дополнительного введения олигопептидов восстановить исходные свойства гипоталамических пейсмейкеров и нейрохимическую интеграцию мозга, нарушенную у животных систематическим введением этанола?

Ангиотензин II. Роль ангиотензина II в механизмах действия этанола на организм мало изучена. Известно лишь, что формирование алкогольной мотивации как в экспериментальных исследованиях на животных, так и у больных алкоголизмом сопровождается повышением активности ренина в плазме крови [15, 78].

Нами проведены исследования влияния ангиотензина II на алкогольную мотивацию у крыс. В условиях водной депривации у крыс предварительно вырабатывали предпочтение к приему алкоголя. У животных со сформированной алкогольной мотивацией осуществляли микроинъекции ангиотензина II в “центры жажды” перифорникальной области гипоталамуса. Оказалось, что введение этим животным ангиотензина II в дозе 50 нг/мкл (в 1–3 мкл физиологического раствора) не приводило у крыс к приему воды или этанола, а сопровождалось усиленными ориентировочно-исследовательскими, пищевыми, половыми и другими поведенческими реакциями. Аналогичный эффект был обнаружен и при введении крысам с экспериментальным алкоголизмом ангиотензина II (300 нг в 3 мкл физиологического раствора) в боковые желудочки мозга.

У крыс, предпочитающих прием этанола, цитофотометрически исследовали содержание РНК в ядрышках супраоптического ядра гипоталамуса, а также проводили электронно-микроскопическое исследование состояния нейросекреторных гранул в тельцах Геринга и юктагломерулярного аппарата почек. Выявлены уменьшение концентрации РНК в ядрышках нейронов супраоптического ядра гипоталамуса, уменьшение количества нейросекреторных гранул в тельцах Геринга и увеличение числа гранул, в том числе незрелых, в эпителиоидных клетках юктагломерулярного аппарата. Все это свидетельствует о нарушении у алкоголизированных животных активности ренин-ангиотензиновой системы.

Характерно также, что ангиотензин II оказывал тормозное влияние на прием этанола у крыс-“алкоголиков”. Животных подвергали 2-суточной алкогольной депривации. Было обнаружено, что микроинъекции в боковые желудочки мозга 300 нг (в 3 мкл физиологического раствора) ангиотензина II или аппликация АП на конъюнктиву глаза вызывали подавление в среднем на 30–40% потребления животными свободно предоставленного этанола. Характерно, что эффект однократных микроинъекций ангиотензина II сохранялся в течение 2–14 сут наблюдения (рис. 5).

С целью изучения специфичности участия ренин-ангиотензиновой системы в формировании экспериментального алкоголизма у группы крыс исследовали влияние направленного снижения активности эндогенного ангиотензина II на развитие алкогольной мотивации. Для этого животным до выработки экспериментального алкоголиз-

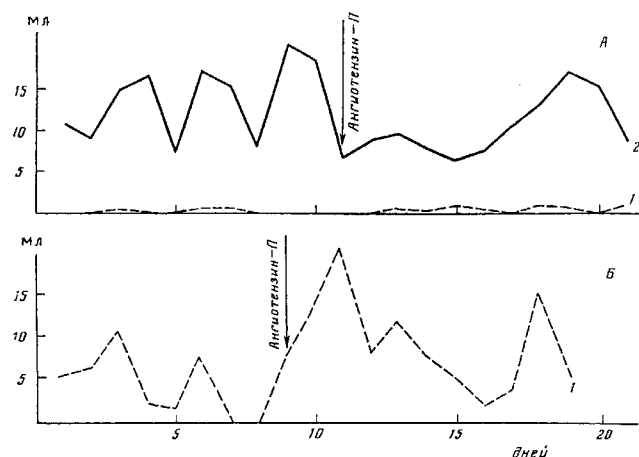


Рис. 5. Отсроченное действие ангиотензина-II на потребление воды (1) и 20% раствора этанола (2) у крыс с хронической алкоголизацией (А) и intactных крыс (Б). По оси абсцисс — дни наблюдения, по оси ординат — количество ежедневно потребляемых жидкостей (в мл)

ма на модели водной депривации осуществляли микроинъекции блокатора рецепторов ангиотензина II — саралазина (100 нг в 5 мкл физиологического раствора) в боковые желудочки мозга. Контрольным животным вводили аналогичные объемы физиологического раствора. Предварительное введение саралазина по сравнению с контрольными инъекциями физиологического раствора приводило к значительному (на 36,8%) снижению потребления этанола уже на стадии формирования алкогольной мотивации, т.е. в период вынужденного приема этанола.

Таким образом, проведенные нами опыты показали, что ангиотензин II блокирует у крыс уже сформированную алкогольную мотивацию. Антагонист специфических рецепторов ангиотензина II — саралазин препятствует процессу формирования алкогольной мотивации. Можно предполагать, что возможные индивидуальные различия в активности ренин-ангиотензиновой системы лежат в основе предрасположенности отдельных субъектов к развитию алкогольного влечения. Способность этанола блокировать при его хроническом потреблении дипсигенные эффекты ангиотензина II, а ангиотензина II — тормозить прием алкоголя свидетельствует о взаимном антагонистическом действии этих метаболитов.

Брадикинин. Брадикинин, как известно, является антагонистом ангиотензина II. Поэтому изучение его роли в формировании алкогольной мотивации представляло специальный интерес.

Опыты были проведены на крысах, проявлявших на основе питьевой мотивации в ситуации выбора предпочтение к приему этанола. Животных предварительно подвергали 3-суточной алкогольной депривации. Введение брадикинина (15 нг в 3 мкл дистиллированной воды) в боковые желудочки мозга в среднем через 13,2 ± 2,6 мин у всех крыс с предпочтением этанола приводило к полному отказу от его приема. Если у контрольных крыс после алкогольной депривации отмечалось увеличение на 30–45% количества принимаемого в последующие сутки этанола, то у экспериментальных животных при однократной инъекции брадикинина наблюдалось снижение ежесуточно потребляемого раствора этилового спирта (рис. 6).

β-Эндорфин. В настоящее время наметился подчеркнутый интерес исследователей к изучению изменений опиоидных механизмов мозга при формировании алкого-

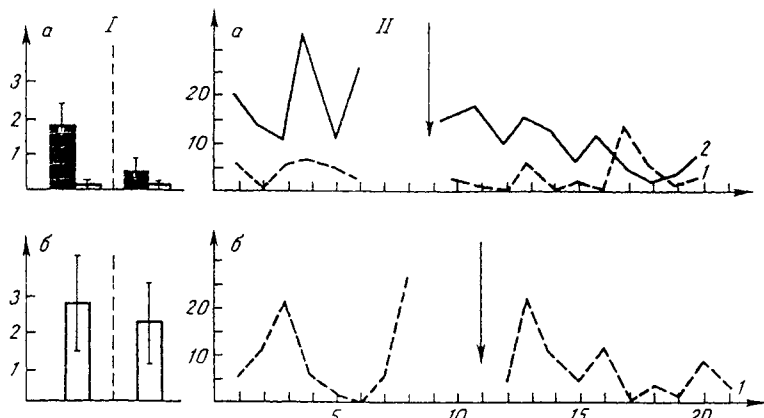


Рис. 6. Краткосрочные (I) и долгосрочные (II) реакции в ответ на микроинъекции брадикинина животным со сформированной алкогольной мотивацией (а) и интактным (б): кривая 1 и незаштрихованные столбики — прием воды; кривая 2 и заштрихованные столбики — прием 20% раствора этанола. По оси абсцисс — число дней наблюдения; по оси ординат: справа — объем принимаемых ежесуточно жидкостей (в мл), слева (I) — объем принимаемых воды и этанола в течение 1 ч наблюдения до и после введения брадикинина (в мл). Стрелка и вертикальная прерывистая линия — введение брадикинина

лизма. В опытах [77] выявлено 4-кратное увеличение опиоидной активности у здоровых испытуемых, совпадающее по времени с максимальным возрастанием у них алкогольной эйфории. Показано также, что однократное применение этанола приводит к увеличению, а хроническое потребление — к снижению уровня β -эндорфина в спинномозговой жидкости, средней доле гипофиза и медиобазальных отделах гипоталамуса [63, 83]. Установлено, что хроническое потребление этанола повышает скорость синтеза предшественника β -эндорфина — проопиомеланокортина. При этом соотношение β -эндорфина и β -липотропного гормона резко снижается, по-видимому, за счет замедления скорости превращения β -липотропного гормона в β -эндорфин [62]. Другой возможной причиной уменьшения уровня β -эндорфина в центральной нервной системе (ЦНС) является возрастание активности N -ацетилтрансфераз, осуществляющих ферментативное превращение β -эндорфина в N -ацетил- β -эндорфин, практически лишенный опиоидных свойств [86]. Накоплен большой экспериментальный и клинический материал о снижении у больных наркоманией и алкоголизмом уровня β -эндорфина не только в ЦНС, но и в плазме крови. Все большее распространение получает гипотеза о генетически обусловленном дефиците эндогенных опиагов у животных, предпочитающих этанол [68]. В работах [4, 61] показано, что основную роль в формировании алкоголизма играет не снижение уровня β -эндорфина, которое регистрируется далеко не у всех больных, а изменение соотношения β -эндорфин/АКТГ в пользу последнего.

Учитывая тесную взаимосвязь ренин-ангиотензиновой и кининовой систем с опиатной [74, 85], а также вовлечение последней в механизмы формирования алкогольной мотивации, мы исследовали динамику приема этанола и воды у крыс в условиях направленного изменения у них активности β -эндорфина.

Было обнаружено, что микроинъекции β -эндорфина в дозе 5 мкг в 5 мкл физиологического раствора в боковые желудочки мозга крысам, предпочитающим этанол в ситуации выбора воды и этанола, приводили к достоверно

выраженному уменьшению количества принимаемого животными этанола (в среднем на 30%). Отмеченные эффекты сохранялись после однократной инъекции β -эндорфина в течение 2 нед.

Чтобы выяснить, связано ли действие β -эндорфина с активацией опиатных рецепторов, в специальной серии опытов изучали влияние предварительных внутрибрюшинных инъекций антагониста β -эндорфина рифатирина на эффекты его центральных инъекций животным с экспериментальным алкоголизмом. Проведенные опыты показали, что предварительное внутрибрюшинное введение рифатирина в дозе 10 мкг/кг блокирует у животных снижение приема этанола, вызванное внутривенным введением β -эндорфина.

С целью выявления специфичности участия β -эндорфина в регуляции приема этанола исследовали на крысах влияние активной иммунизации животных конъюгатом β -эндорфина с бычьим сывороточным альбумином (БСА). В этих опытах изучали прием этанола у крыс разных групп после длительного подкрепления питьевых побуждений этанолом.

Животных иммунизировали 2-кратно с интервалом 1 нед эмульсией конъюгата β -эндорфина и БСА с полным адъювантом Фрейнда (ПАФ). Эмульсию вводили подкожно в верхние трети лап в объеме 0,2 мл. Соотношение адъюванта с конъюгатом в эмульсии составляло 1:1, а молярное соотношение β -эндорфина и БСА в конъюгате — 10:1. При этом доза β -эндорфина, вводимого в составе конъюгата одному животному, равнялась 75 мкг. В качестве контроля использовали 2-кратное с интервалом 1 нед подкожное введение ПАФ, β -эндорфина (75 мкг на каждое животное) и смеси β -эндорфина, химически не связанного с БСА, БСА и ПАФ. Контрольные растворы вводили с соблюдением тех же условий, что и при иммунизации крыс. У всех животных регистрировали динамику приема жидкостей и пищи, а также изменения температуры и массы тела.

Проведенные опыты показали, что активная иммунизация животных конъюгатом β -эндорфина с БСА не приводила к достоверно выраженному изменению приема этанола у крыс всех трех групп, предварительно подвергнутых хронической алкоголизации. В контрольных опытах с подкожным введением ПАФ и смеси β -эндорфина, БСА и ПАФ также не отмечено достоверных изменений в приеме этанола. В то же время при подкожных инъекциях β -эндорфина наблюдалось достоверно выраженное увеличение потребления животными этанола (рис. 7).

Таким образом, полученные данные указывают на участие β -эндорфина в механизмах, обеспечивающих реализацию уже сформированного влечения. В опытах с введением β -эндорфина и конъюгата β -эндорфина с БСА животным в начальный период их алкоголизации мы также выявили существенное влияние β -эндорфина на процесс выработки экспериментального алкоголизма у крыс.

Специальная серия экспериментов была проведена на пяти группах крыс (по 12 животных в каждой). Животных четырех групп подвергали в течение 2 нед иммобилизационному стрессу по стохастической схеме [28]. Перед началом опытов животных 1-й группы подвергали активной иммунизации конъюгатом β -эндорфина с БСА по описанной выше схеме. Животным 2-й, 3-й и 4-й групп 2-кратно с интервалом 1 нед вводили соответственно

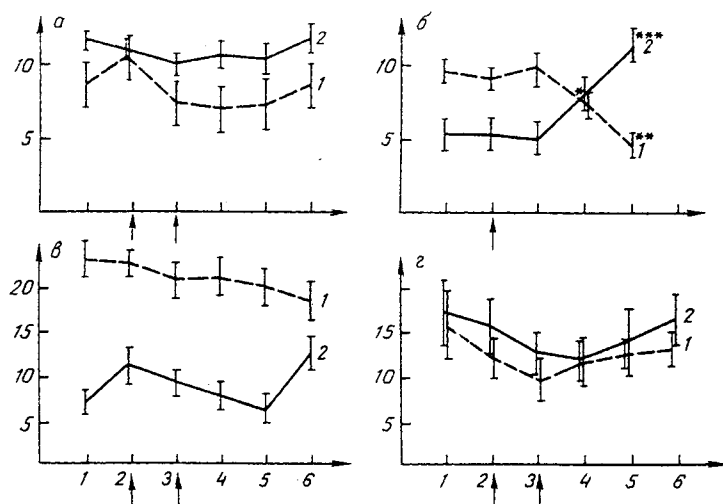


Рис. 7. Средние статистические данные о динамике потребления воды (1) и 20% раствора этанола (2) в условиях активной иммунизации крыс конъюгатом β -эндорфина с БСА (а), а также при контрольном введении β -эндорфина (б), адьюванта Фрейнда (в) и смеси β -эндорфина, ПАФ и БСА (г). Вертикальной стрелкой обозначено введение веществ. По оси абсцисс — число недель, по оси ординат — количество принимаемых ежесуточно жидкостей (в мл).

β -эндорфин (200 мкг/кг подкожно), рифатируин (10 мкг/кг внутривенно) и физиологический раствор (0,2 мл подкожно). Животных 5-й группы иммобилизации не подвергали. Всем крысам давали в одни и те же сроки между иммобилизациями пищу, воду и 20% раствор этанола.

Опыты показали, что животные в условиях хронической иммобилизации в ситуации свободного доступа к воде и этанолу потребляли меньше этанола, чем контрольные крысы, не подвергнутые стрессогенному воздействию. Подкожное введение иммобилизированным животным β -эндорфина повышало у них прием этанола до уровня, сопоставимого с количеством этанола, потребляемого неиммобилизованными крысами. Активная иммунизация животных и введение физиологического антагониста β -эндорфина рифатируина по сравнению с контрольным введением физиологического раствора практически не изменяли потребления стрессированными крысами этанола.

Результаты проведенных опытов свидетельствуют о вовлечении β -эндорфина в регуляцию приема этанола у животных с выработанным алкогольным влечением. По-видимому, эффекты β -эндорфина связаны с возможным конкурентным взаимодействием его с производными этанола изохинолинами и карболинами за специфическое связывание с опиатными рецепторами [32, 33].

Энкефалины. Показано, что энкефалины играют существенную роль в возникновении эйфории [90]. Выявлено селективное снижение у крыс с хронической алкогольной интоксикацией уровня мет-энкефалинов в мозге [58], по-видимому, за счет активации энкефалиназы А [12]. Преимущественная локализация энкефалинов в ЦНС в сочетании с быстрым синтезом и ферментативной деактивацией позволяет рассматривать их не только как нейромодуляторы, но и как ингибиторные нейромедиаторы. Обнаружена, в частности, способность энкефалинов тормозить прием воды у животных с водной депривацией и жажду, вызванную введением ангиотензина II [85]. В свя-

зи с этим для нас также представляло интерес исследовать влияние энкефалинов на прием этанола у крыс со сформированным экспериментальным алкоголизмом.

Опыты проведены на крысах с выработанным на основе питьевой мотивации предпочтением приема этанола. Крысы предварительно подвергали 2-суточной алкогольной депривации. Было обнаружено, что введение лей-энкефалина в дозе 4,5 мкг в 3 мкл физиологического раствора в боковые желудочки мозга в отличие от контрольных микроинъекций физиологического раствора подавляло у животных прием этанола в течение 1 ч (в среднем на 45%) и последующих 5–10 дней наблюдения. У интактных крыс с 2-суточной водной депривацией внутрижелудочковые микроинъекции лей-энкефалина в указанных дозах тормозили прием воды.

Аналогично лей-энкефалину энкефалиноподобный тетрапептид $\text{Tyr-D-Ala-Gln-Phe-NH}_2$ подавлял прием этанола у крыс со сформированной алкогольной мотивацией (рис. 8).

Все это указывает на то, что в условиях формирования алкогольной мотивации на структурно-функциональной основе мотивации жажды энкефалины также приобретают способность подавлять искусственно выработанное алкогольное влечение.

Проведенные эксперименты отчетливо указывают на то, что в условиях искусственной замены у водно-депривированных животных воды раствором этанола у ряда животных формируется алкогольная мотивация. При этом у животных происходят выраженные изменения нейрохимических свойств нейронов структур мозга, составляющих питьевые центры гипоталамуса. Особенно отчетливо изменяется чувствительность нейронов этих центров к таким естественным олигопептидам, участвующим в регуляции питьевого поведения, как ангиотензин II и брадикинин. Наряду с этим показано блокирующее действие ангиотензина II и брадикинина на сформированное алкогольное влечение у крыс. При подмене водного подкрепления раствором этанола у животных существенно нарушается ренин-ангиотензиновая система мозга. На это же

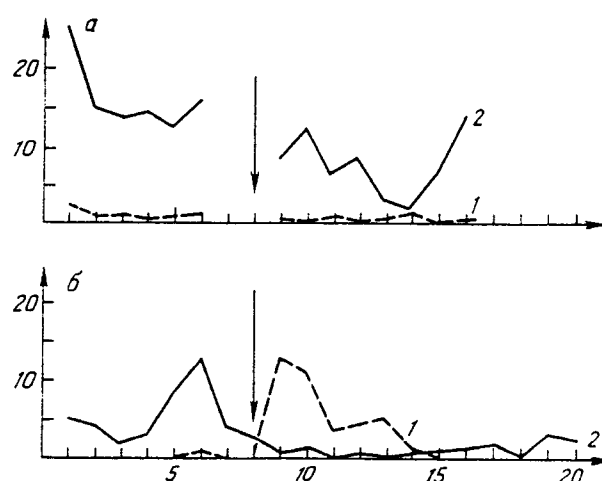


Рис. 8. Эффекты лей-энкефалина (а) и энкефалиноподобного тетрапептида (б) на прием воды (1) и этанола (2) у крыс со сформированной алкогольной мотивацией. По оси абсцисс — число дней наблюдения; по оси ординат — количество потребляемых ежесуточно жидкостей (в мл). Стрелка: а — введение лей-энкефалина, б — тетрапептида

указывают наши данные об изменениях уровня РНК и нейросекреторных механизмов в структурах мозга, тельцах Геринга и юкстагломерулярном аппарате почек. Проведенные нами опыты указывают и на то, что в условиях насильственного замещения воды раствором этанола происходят изменения опиоидных механизмов деятельности мозга. -Эндорфин и энкефалины у этих животных также приобретают способность блокировать алкогольную мотивацию. Установлено также, что -эндорфин обладает способностью препятствовать формированию алкогольной мотивации у крыс уже на стадии ее выработки. Учитывая данные литературы [90], можно думать, что -эндорфин и лей-энкефалин участвуют в механизмах эйфорического действия алкоголя. Вместе с тем показана тесная связь опиоидных механизмов с деятельностью ренин-ангиотензиновой системы мозга [85].

Отмеченные механизмы специфичны только при алкогольной мотивации, сформированной на основе пищевой потребности животных. Как показали наши исследования [2, 28], выработка экспериментального алкоголизма на основе состояния страха имеет иные нейрохимические и нейрофизиологические механизмы.

Проведенные исследования показали перспективность использования иммунологических методов, в частности активной иммунизации животных конъюгатами олигопептидов с белками-носителями, для изучения природы алкогольного влечения.

Роль подкрепления

В рамках рассматриваемых вопросов специально необходимо остановиться на проблеме подкрепления.

Подкрепление — процесс удовлетворения исходной потребности и элиминирования доминирующей мотивации, формирующейся на ее основе.

Как мы неоднократно подчеркивали в своих публикациях, доминирующая мотивация выступает в форме “канвы”, избирательно возбужденных соответствующей потребностью структур акцепторов результатов действия доминирующих функциональных систем. На этой “канве” отпечатываются подкрепляющие возбуждения, поступающие от рецепторов, на которые действуют параметры результатов поведения, удовлетворяющих эту потребность.

В последующем доминирующие мотивации опережающе извлекают энграммы параметров подкрепления, удовлетворяющих лежащую в их основе потребность.

Специальные опыты продемонстрировали, что в этих процессах участвует геном нейронов мозга. Показано, что доминирующие мотивации усиливают экспрессию в мозге ранних генов, типа *c-fos*. При удовлетворении потребности экспрессия этих генов существенно снижается [5].

Введение этанола вызывает выраженную индукцию гена *c-fos* в коре мозга потомства предпочитающих, но не отвергающих алкоголь самцов крыс [3, 4].

Обнаружено, что блокаторы синтеза белка, в частности циклогексимид, не подавляют пищевое и оборонительное поведение, вызванное электрической стимуляцией соответствующих мотивационных центров гипоталамуса в тех случаях, когда это раздражение не завершается удовлетворением соответствующей потребности.

Другая картина наблюдается, когда вслед за раздражением “центра голода” латерального гипоталамуса животные получают пищу, а вслед за раздражением “центра страха” вентромедиального гипоталамуса избегают раздражающей обстановки. Во всех этих случаях у животных формируются результативные функциональные системы.

Здесь циклогексимид и другие блокаторы синтеза белка выражено блокируют поведение, вызванное стимуляцией мотивационных центров гипоталамуса [41, 48]. Это указывает на то, что подкрепление способствует экспрессии нейронами специальных белковых молекул, которые при мотивационном состоянии приводят к соответствующему поведению.

Такие молекулы были идентифицированы. Дополнительное введение в желудочки мозга на фоне действия циклогексимид, пентагастрина восстанавливало пищевые реакции кроликов в ответ на стимуляцию латерального гипоталамуса. Брадикинин, в свою очередь, восстанавливал у кроликов заблокированное циклогексимидом оборонительное поведение. Поведение самораздражения восстанавливалось введением на фоне блокирующего действия циклогексимид — АКТГ₄₋₁₀ [13, 35, 41, 47].

Все это свидетельствует о том, что биологические мотивации реализуются в соответствующее поведение за счет экспрессии геномом нейронов мозга специальных белковых молекул.

Указанные опыты поставили перед нами вопрос, не могут ли при алкогольном подкреплении в мозге формироваться специальные белковые молекулы?

Для ответа на поставленный вопрос у крыс изучали искусственно сформированную на основе водной депривации алкогольную мотивацию при введении блокатора синтеза белка циклогексимид.

Опыты проведены на нелинейных крысах, самцах. Алкогольные мотивации формировали у крыс путем предоставления им в течение 4—5 мес в качестве единственного источника жидкости 20% раствора этанола. После этого крыс помещали в индивидуальные клетки и регистрировали у них динамику ежесуточного приема 20% раствора этанола, пищи и воды. Для экспериментов отбирали животных со сформированной алкогольной мотивацией, у которых в условиях свободного выбора отмечалось предпочтительное потребление этанола, прием которого превышал его наркотические дозы (3,5 г/кг массы животного). У 12 из 19 крыс была выявлена зависимость от этанола. При алкогольной депривации они в последующие сутки наблюдения увеличивали прием этанола на 30—40%.

В первой серии опытов 11 крысам со сформированной алкогольной мотивацией, из которых у 7 была выявлена алкогольная зависимость, после двухнедельной регистрации у них в индивидуальных клетках динамики ежесуточного потребления 20% раствора этанола, воды и пищи через вживленные в боковые желудочки мозга канюли однократно вводили 10,9 мкг циклогексимид в 5 мкл физиологического раствора. Диаметр канюли составлял 0,8 мм. Наблюдения за приемом крысами алкоголя, воды и пищи после введения циклогексимид осуществляли на протяжении 4—9 нед.

Во второй серии опытов проводили сравнительный анализ динамики приема этанола, воды и пищи у крыс со сформированной алкогольной мотивацией при введении циклогексимид через вживленные канюли в перифорникальную область гипоталамуса. Циклогексимид вводили в дозе 1,5 мкг в 3 мкл физиологического раствора. Продолжительность наблюдения после введения циклогексимид в перифорникальную область гипоталамуса составила 4 нед. В качестве контроля в течение 4 нед у интактных крыс изучали динамику приема воды и пищи после введения циклогексимид в тех же дозах в боковые желудочки мозга (6 крыс) и в перифорникальную область гипоталамуса (6 крыс).

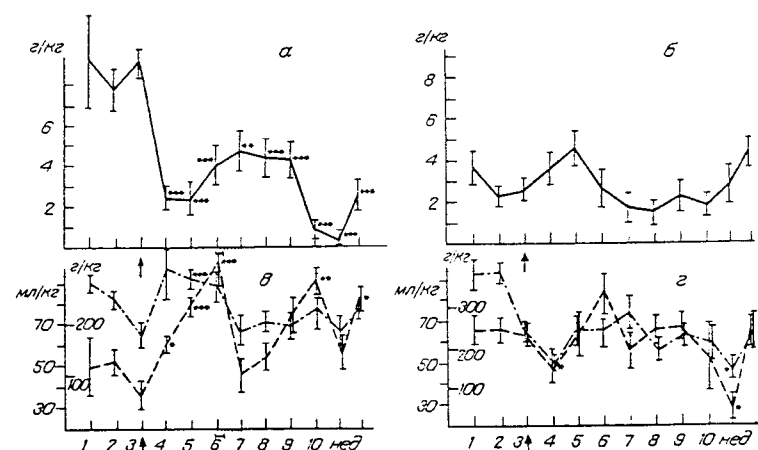


Рис. 9. Динамика среднесуточного потребления 20% раствора этанола (а и б), пищи и воды (в и г) у крыс со сформированной физической зависимостью от этанола (а и в) и без физической зависимости от этанола (б и г) в условиях внутрижелудочкового введения 10,9 мкг циклогексимида. Обозначения (здесь и в последующих рисунках): стрелкой обозначено введение циклогексимида — двухсуточная алкогольная депривация: $p < 0,05$; $p < 0,01$ по сравнению с последней неделей; $p < 0,001$ до введения циклогексимида.

— этанол
— вода
— пища

Как показали проведенные эксперименты, у 6 животных, проявивших зависимость от этанола, введение циклогексимида в боковые желудочки мозга в течение первых трех недель наблюдения привело к подавлению приема этанола в среднем на 65—72,3%. Алкогольная депривация вызвала у животных этой группы некоторое транзитное повышение приема этанола. Вместе с тем, на протяжении 9 нед. после введения циклогексимида прием этанола оставался у этих животных на достоверно сниженном уровне (рис. 9). У одного животного с алкогольной зависимостью изменения в приеме этанола не отмечалось. В первые три недели наблюдения у животных этой группы достоверно увеличился прием пищи в среднем на 60—87% и воды на 74—195%. При увеличении потребления этанола, вызванном депривацией, прием пищи и воды снизился и затем снова повысился с уменьшением приема животными этанола. У 4 крыс, не проявивших алкогольной зависимости, после введения циклогексимида в течение первой и восьмой недели наблюдения выявлена тенденция к увеличению потребления этанола, коррелировавшая с достоверно выраженным уменьшением приема пищи и воды, в среднем на 25—27% и 23—50% соответственно.

При введении циклогексимида 8 крысам в перифорникальную область гипоталамуса у 5 животных с алкогольной зависимостью в первые три недели наблюдения отмечалось выраженное подавление приема этанола в среднем на 51—81%. Депривация алкоголя у этих животных также приводила к кратковременному повышению приема этанола. После этого потребление этанола опять уменьшалось (рис. 10а). Прием пищи и воды у животных этой группы достоверно не изменялся. Отмечалась лишь тенденция к увеличению потребления воды (рис. 10в). У трех крыс, не проявивших зависимости от этанола, введение циклогексимида

да не изменило приема этанола и воды. Прием пищи у них снизился достоверно на 2-й неделе наблюдения в среднем на 42,8% (рис. 10 б, г).

Как показали исследования, у крыс наблюдались 3—4-дневные изменения величины суточного приема этанола.

Обнаружено, что если циклогексимид вводили крысам с выявленной алкогольной зависимостью в фазу повышенного приема этанола, блокирующее его действие проявлялось слабо. Уменьшение приема этанола отмечено в среднем на 12—40% в течение первой недели наблюдения. При введении циклогексимида крысам в фазу пониженного приема этанола наблюдалось выраженное блокирующее его действие на прием этанола. Уменьшение приема этанола в течение первой недели наблюдения отмечено в среднем на 70—100%.

Таким образом, нами обнаружено блокирующее действие циклогексимида при его введении в боковые желудочки мозга или непосредственно в перифорникальную область гипоталамуса на прием этанола у крыс с экспериментально сформированной алкогольной зависимостью.

Полученные данные указывают на то, что в формировании алкогольной мотивации и зависимости принимает участие фактор белковой природы, который начинает экспрессироваться геномом нейронов мозга после неоднократного замещения у животных водного подкрепления этанолом, т.е. при формировании искусственной алкогольной зависимости.

Как мы указывали выше, аналогичная ситуация наблюдается у крыс-«алкоголиков» при уменьшении приема этанола в результате введения им ряда олигопептидов (ангиотензин II, брадикинин, энкефалины, пептид, вызывающий дельта-сон, и др.).

Характерно, что блокирующее действие циклогексимида проявляется более выраженно в фазу пониженного приема этанола. Механизм этого обнаруженного нами явления пока трудно объяснить. Можно думать, что, поскольку в фазу повышенного приема этанола наблюдается снижение приема животными пищи и воды, при этом снижается тоническое активирующее влияние некоторых

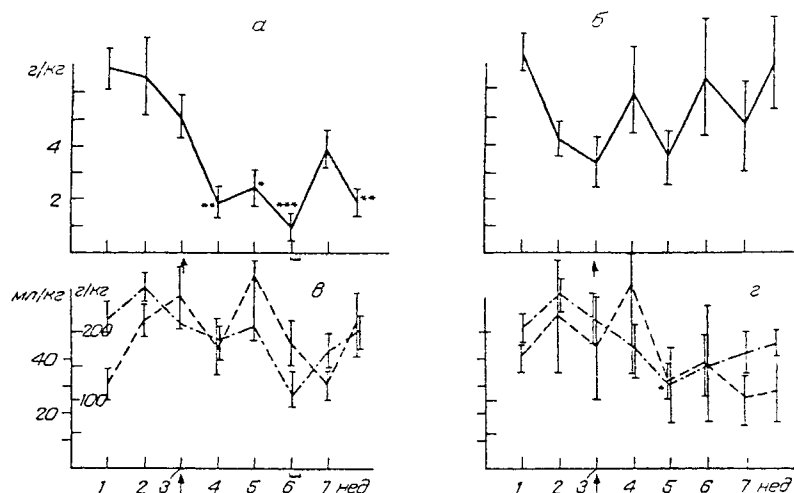


Рис. 10. Динамика среднесуточного потребления 20% раствора этанола (а и б), пищи и воды (в и г) у крыс со сформированной физической зависимостью от этанола (а и в) и без физической зависимости от этанола (б и г) в условиях введения 1,5 мкг циклогексимида в перифорникальную область гипоталамуса.

гипоталамических центров этих мотиваций на нейроны других отделов мозга и подавляется экспрессия белковых молекул, инициирующих алкогольное поведение.

Заключение

Проведенные эксперименты и данные научной литературы указывают на то, что алкогольная мотивация может формироваться у животных на структурно-функциональной и нейрохимической основе естественных биологических мотиваций жажды и избегания опасности (страха). Ведущим условием насильственного приема животным этанола является конфликтная ситуация, при которой они не имеют возможности удовлетворить свои естественные потребности. Именно в таких условиях многократное потребление этанола как фактора, снижающего мотивационно-эмоциональное напряжение и замещающего на этой основе неудовлетворение биологических потребностей, приводит к тому, что у части особей формируется стойкая алкогольная мотивация. Она проявляется в устойчивом предпочтении приема растворов этилового спирта в условиях свободного выбора (вода, раствор алкоголя). Формирование алкогольной мотивации в указанных условиях сопровождается нарушениями соответственно питьевого или оборонительного поведения. При отсутствии во внешней среде этанола или внезапной отмене его у таких животных наблюдается поиск его и выраженные проявления состояния, напоминающего абстинентный синдром (двигательное беспокойство, повышенная возбудимость и т.д.).

Проведенные нами эксперименты свидетельствуют о том, что у животных, приобретших влечение к этанолу, существенно изменяются физиологические свойства и химическая чувствительность пейсмекерных гипоталамических центров мотиваций жажды и избегания. Нейроны, составляющие эти центры, начинают реагировать на биологически активные вещества по-иному, чем у интактных животных.

У крыс-«алкоголиков» и у крыс, сохранивших устойчивость к этанолу, выявлен различный паттерн импульсной активности нейронов мотивационных центров латерального и вентромедиального гипоталамуса и их различное отношение к микроионофоретическому подведению ангиотензина II и брадикинина.

Паттерны электрической активности этих нейронов приобретают черты, отличные от паттернов импульсной активности нервных клеток крыс контрольной группы. Все это подтверждает пейсмекерную теорию формирования биологических мотиваций и указывает на то, что метаболические изменения, возникающие под влиянием длительной алкоголизации животных, в выраженной форме проявляются в тех гипоталамических центрах биологических мотиваций, на основе восходящих активирующих влияний которых формируется теперь уже влечение к приему этанола.

Установлено, что центральные механизмы алкогольного влечения, сформированного в условиях доминирования различных биологических мотиваций, имеют различное морфофункциональное и нейрохимическое обеспечение. Эти и другие данные позволили нам сделать заключение о морфофунк-

циональном и нейрохимическом гетерогенезе влечения к алкоголю.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у крыс, сохраняющих устойчивость к этанолу, и у крыс, которые приобретают алкогольное влечение в условиях замещения их естественных потребностей приемом этанола, реакции на подведение одних и тех же химических веществ к мотивационным центрам гипоталамуса различны. Все это указывает на то, что этанол нарушает нейрохимическую интеграцию структур мозга, присущую естественным мотивациям. При этом происходят химические перестройки свойств мотивационных пейсмекеров гипоталамической области. Клетки этих центров гипоталамуса приобретают специфический аффинитет к молекулам этанола. В отсутствие приема этанола нейроны гипоталамуса на основе восходящих активирующих влияний формируют неодолимую алкогольную мотивацию, активно направляющую субъекта на прием этанола. Представления о пейсмекерном механизме формирования наркотической зависимости развивает также Д.В. Колесов [25].

Механизм формирования влечения к приему алкоголя на основе подкрепления этанолом биологических мотиваций жажды и избегания может быть представлен в следующей форме (рис. 11).

На рис. 11 представлена динамика формирования алкогольной мотивации на структурно-функциональной основе мотивации жажды (I). Этанол, поступающий в организм водно-депривированного субъекта, входит в интимные отношения с «центром жажды» перифорникальных отделов гипоталамуса, изменяя его метаболические свойства (II). «Трансформация» свойств этого центра под влиянием подкрепления потребности в воде этанолом у отдельных животных приводит к приему алкоголя даже в ситуации свободного доступа к воде (III). Некоторые нейропептиды, в частности А-II, восстанавливают измененные под влиянием приема этанола свойства мотивационного «центра жажды» гипоталамуса, вследствие чего потребность в алкоголе снова «трансформируется» в питьевую мотивацию (IV).

Следует подчеркнуть, что во всех наших опытах мы исследовали алкогольную мотивацию, сформированную на основе неудовлетворения биологических потребностей. Переход влечения к приему алкоголя в форму самостоятельного побуждения нами не изучался. Этот вопрос, безусловно, имеет принципиальное значение хотя бы потому, что организм может побуждаться к приему алкоголя не только в силу сформированной метаболической потребности, но и вследствие прогнозирования специфиче-

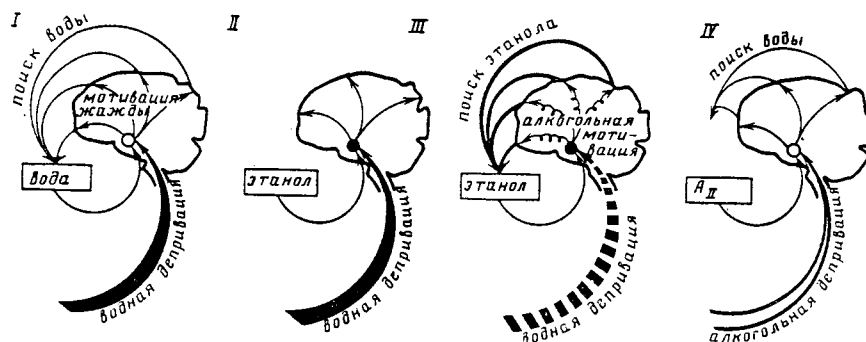


Рис. 11. Схема формирования экспериментального алкоголизма на основе биологической мотивации жажды (объяснение в тексте)

ского эмоционально окрашенного состояния, достигаемого при действии алкоголя.

Нейропептиды оказывают выраженное влияние на выработанную у животных алкогольную мотивацию. Одни нейропептиды действуют на механизмы генетически детерминированной склонности к формированию алкогольной мотивации, другие — на механизмы алкогольного влечения, выработанного в условиях эксперимента, третьи повышают устойчивость организма к воздействию факторов, приводящих к формированию алкогольной мотивации. Эффекты олигопептидов бывают разными в зависимости от способа их введения.

Проведенные нами эксперименты свидетельствуют о том, что алкогольное влечение формируется на основе биологических мотиваций. Введение в организм этанола нарушает интегративные механизмы мозга, лежащие в основе формирования естественных биологических мотиваций. При этом наиболее существенно изменяются химические свойства гипоталамических пейсмекеров биологических мотиваций, которые удерживают в энергетической зависимости все другие структуры мозга, включая кору больших полушарий. Создаваемая под влиянием приема этанола новая интеграция корково-подкорковых отношений у предрасположенных субъектов фиксируется специальными олигопептидами. Измененные в химическом плане мотивационные пейсмекерные центры гипоталамуса оказывают на мозг влияния, определяющие наркотическую зависимость от этанола. Вследствие этого изменяется характер зависимости поведения алкоголика, вся его деятельность направляется только на настойчивые поиски и прием этанола. Проведенные нами исследования показали, что некоторые олигопептиды способны восстанавливать исходную нейрхимическую интеграцию, измененную этанолом, и приводить к нормализации нарушенного приема этанола поведения.

Список литературы

1. Адамс Д., Бадилов В.И., Смирнов В.М., Судаков К.В. Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 1978. Т. 96. № 11. С. 515—517.
2. Азаров А.В. Системные механизмы мотиваций. М.: 1982. С. 301—304.
3. Анохин К.В., Шамакина И.Ю., Крылова О.Ю., Христюкова Н.А. Вопросы наркологии. 1993. № 1. С. 37—41.
4. Анохин К.В., Шамакина И.Ю., Крылова О.Ю. Вопросы наркологии. 1993. № 2. С. 48—51.
5. Анохин К.В., Судаков К.В. Журнал неврол. и псих. 2001. № 10. С. 53—58.
6. Анохина И.П., Маньковская И.В., Машилов К.В. Фармакология экспериментального алкоголизма. — М.: 1982. С. 42—53.
7. Анохина И.П., Коган Б.М. Итоги науки и техники: сер. Токсикология. — М.: 1984. Т. 13. С. 151—178.
8. Ашмарин И.П. Сигнальные молекулы и социальное поведение: Актовая речь. — 13-е Сеченовские чтения. — М.: 2001. С. 17—33.
9. Бехтерева Н.П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности мозга. — Л.: 1971. 119 с.
10. Борисов М.М. Журнал невропатол. и психиатр. 1981. Т. 81. № 7. С. 1094—1099.
11. Буров Ю.В., Ведерников Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. — М.: 1984.
12. Брусов О.С., Беляев Е.А., Панченко Л.Ф. Бюлл. эксперим. биол. 1983. № 6. С. 84—85.
13. Бурчуладзе Р.А., Салиева Р.М., Кошелев С.Г., Самко Ю.Н. Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 1988. Т. 105. № 4. С. 381—389.
14. Вальдман А.В., Звартау Э.Э. Журнал невропатол. и психиатр. 1980. Т. 80. № 7. С. 1020—1024.
15. Волков В.Н., Соколова Р.И., Вихерт А.М. // Терап. арх. 1984. № 4. С. 128—132.
16. Воробьева Т.М., Пайкова Л.Н., Бакуменко Л.П. и др. Неврология и психиатрия. — Киев. 1983. В. 12. С. 118—122.
17. Жуков В.Н., Ходорова И.А., Буров Ю.В. Бюлл. эксперим. биол. 1982. Т. 94. № 7. С. 95—98.
18. Журавлев Б.В. В кн.: Системные механизмы поведения. — М.: Медицина. 1990. С. 39—44.
19. Журавлев Б.В. Интегративная деятельность мозга. Тр. Межведомственного научного Совета по эксперим. и прикл. физиологии. — М.: 2000. Т. 9. С. 39—46.
20. Звартау Э.Э. Журнал высш. нервн. деят. — 1982. Т. 32. № 4. С. 651—657.
21. Зилов В.Г. Развитие теории функциональных систем. Тр. Межведомственного научного Совета по эксперим. и прикл. физиологии. — М.: 1999. Т. 8. С. 78—85.
22. Зилов В.Г., Иванова Л.И., Рогачева С.К., Патышакулиев А.П. В кн.: XXXII Совещ. по пробл. ВНД. — Л.: 1984. С. 241.
23. Зилов В.Г., Патышакулиев А.П., Меркурьева Р.В. и др. Журнал высш. нервн. деят. — 1986. Т. 36. № 6. С. 1045—1053.
24. Келешева Л.Ф., Котов А.В., Судаков К.В. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 1989. № 3. С. 101—108.
25. Колесов Д.В. Эволюция психики и природа наркотизма. — М.: 1991. 312 с.
26. Комиссарова И.А., Магалиф А.Ю., Ротенберг Ю.С. и др. Изв. АН СССР: сер. Биол. — 1983. № 2. С. 260—267.
27. Котов А.В. В кн.: Нейрогуморальные основы биологических мотиваций. — Воронеж: Из-во Воронежского ун-та. 1987. С. 59—64.
28. Котов А.В., Келешева Л.Ф., Кузнецов С.Л., Пальцев М.А. Бюлл. эксперим. биол. — 1982. № 6. С. 68—71.
29. Лакомкин А.И., Мягков И.Ф. Голод и жажда. — М.: 1975. 216 с.
30. Мещеряков А.Ф., Котов А.В. Физиол. журнал СССР. 1985. LXXI № 12. С. 1546—1552.
31. Ноздрачев А.Д. и др. Начала физиологии. — СПб.: Изд-во Лань. 2001. С. 876—877.
32. Островский Ю.М., Садовник М.И. Итоги науки и техники: сер. Токсикология. — М.: 1984. Т. 13. С. 93—150.
33. Панченко Л.Ф., Брусов О.С., Балашов А.М. и др. Вопросы мед. химии. 1982. Т. 28. № 5. С. 88—92.
34. Ролс Б.Дж., Ролс Э.Т. Жажда. М.: 1984. 192 с.
35. Самко Ю.Н. Экспериментальная и прикладная физиология / ред. К.В. Судаков / М.: 1993. Т. 2. С. 106—112.
36. Сегал Б.М., Неробкова Л.Н., Рыбалкина С.В. Журнал Высш. нервн. деят. 1969. Т. 19. № 4. С. 688—691.
37. Судаков К.В. В кн.: Физиол. активные пептиды. — Пушкино: 1988. С. 68—79.
38. Судаков К.В. — Журнал Высш. нервн. деятельности. 1988. Т. 38. В. 1. С. 10—20.
39. Судаков К.В. Вопросы наркологии. — 1990. № 3. — 14.
40. Судаков К.В. Физиол. журнал им. И.М. Сеченова. — 1992. Т. 78. № 12. С. 1—11.
41. Судаков К.В. Вестник АМН СССР. 1992. № 7. С. 40—47.
42. Судаков К.В. Российский медико-биолог. Вестник им. акад. И.П. Павлова. — Рязань: 1999. В. 85. № 9—10. С. 1163—1173.
43. Судаков К.В. Вестник новых мед. технологий. — Тула: 1994. Т. 1. № 2. С. 53—58.
44. Судаков К.В. Успехи физиол. наук. — 1997. Т. 28. № 4. С. 3—32.
45. Судаков К.В. Журнал Неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 1998. Т. 98. № 2. С. 53—57.
46. Судаков К.В., Котов А.В., Келешева Л.Ф., Мещеряков А.Ф., Азаров А.В. Вопросы наркологии. — 1988. № 3. С. 7—14.
47. Судаков К.В., Бадилов В.И. — Физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 1992. Т. 78. № 9. С. 1—7.
48. Судаков С.К. В кн.: Функциональные системы организма. — М.: Медицина. 1987. С. 166—178.

49. Судаков С.К. Успехи совр. биологии. 1988. Т. 105. В. 1. С. 100—116.
50. Сытинский И.А. Этанол и обмен веществ. — Минск: 1982. С. 161—174.
51. Тевзаде В.Г. Сообщ. АН ГССР. 1966. Т. 43. № 2. С. 485—494.
52. Штаненко Н.И., Бадиков В.И. В кн.: Интегративная деятельность нейрона: Молекулярные основы. — М.: 1988. С. 137—138.
53. Шулейкина К.В. Системная организация пищевого поведения. — М.: 1971. 280 с.
54. Шулейкина А.И. В кн.: Системные механизмы поведения. — М.: Медицина. 1990. С. 82—128.
55. Юматов Е.А. и др. В кн.: Функциональные системы организма (под ред. К.В. Судакова) — М.: Медицина. 1987. С. 245—292.
56. Alton D.L., Fantom I.H., Wilson I.R. Drug alcohol Depend. 1982, V. 9. N 2, P. 119—125.
57. Anand B.K. Nervous regulation of food intake. // *Physiol. Rev.* 1961. Vol. 41. P. 677—708.
58. Blum K., Elston S.F.A., De Gallo L. et al. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* — 1983. — Vol. 80, N 21. — P. 6510—6512.
59. Collins M.A., Kahn A.I. // *Subst. Alcohol Actions (Misuse).* — 1982. — Vol. 3, N 5. — P. 299—302.
60. Dick P., Costa C., Fayolle K. et al. // *Europ. Neurol.* — 1984. — Vol. 23, N 5. — P. 364—371.
61. Genazzani F.R., Nappi G., Facchinetti F. et al. // *J. clin. Endocr.* — 1982. — Vol. 55, N 2. — P. 485—488.
62. Gianoulakis C., Woo N., Dronin I.M. // *Life ci.* — 1981. — Vol. 29, N 12. — P. 1973—1982.
63. Gianoulakis C. // *Ibid.* — 1983. — Vol. 33, N 8. — P. 725—733.
64. Godding P.R., Kemble E.D., Cox W. // *Bull. Psychonom. Spc.* — Vol. 19, N 5. — P. 301—302.
65. Fitzsimons J.T. // *Acta Physiol. Scand.* 1989. Vol. 136. Suppl. 583. P. 15—25.
66. Hecht K., Poppei M., Peschel M. et al. // *Acta biol. med. germ.* — 1973. — Vol. 31, N 6. — P. 813—825.
67. Ho A.K.S., Allen I.P. // *Advanc. Alcohol Subst. Abuse.* — 1981. — Vol. 1, N 1. — P. 53—75.
68. Hoffman P.L., Melchior Ch.L., Tabakoff B. // *Life Sci.* — 1983. — Vol. 32, N 10. — P. 1065—1071.
69. Hoffman P.L., Melchior Ch.L., Tabakoff B. // *Life Sci.* — 1983. — Vol. 32, N 10. — P. 1065—1071.
70. Hunsperger R.W., de Molina A.F. // 1959. Vol. 145. P. 251—265.
71. Long J.L., Kell L.C., Decn K. et al. // *J. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 217, N 3. — P. 630—637.
72. Luttinger D., Nemeroff C.B., Mason G.A. et al. // *Neuropharmacology (Oxford).* — 1981. — Vol. 20. — P. 305—309.
73. Luttinger D., Nemeroff C.B., Mason G.A., Frye C.D., Breese G.R., Prange A.J. // *Neuropharmacol.* — 1981. — Vol. 20. — P. 305—309.
74. Mitsuhiro Matsumura, Masahiro Ohura, Schiro Schiru et al. // *Neuroendocrinology.* — 1985. — Vol. 41. — N 1. — P. 101—106.
75. Morley J.E., Levine A.S., Gosnell et al. // *Peptides.* — 1985. V. 6, Suppl. 2. — P. 181—192.
76. Morgane P.J. // *Ann. New-york Acad. Sci.* 1969. Vol. 157. P. 806—848.
77. Naber D., Soble M.G., Pickar D. // *Pharmacopsychiatry.* — 1981. — Vol. 14, N 5. — P. 160—161.
78. Nieminen M.M., Fyhrquist F., Likola J. et al. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1981. — Vol. 15, N 6. — P. 879—882.
79. Oomura Y. // *J. Cell. Biochem.* 1989. Vol. 13E. Suppl. 227.
80. Ritmann R.F., Hoffman P.L., Tabakoff B. // *Drug and Alcohol Depend.* — 1980. — Vol. 6, N 1—2. — P. 103—104.
81. Shibata S., Oomura Y., Kita H., Hattori K. // *Brain Res.* 1982. — Vol. 247. — P. 154—158.
82. Shibata S., Lion S.J., Ueki S., Oomura Y. // *Brain Res.* 1984. — Vol. 302. — P. 75—81.
83. Schulz R., Wuster M., Duka T., Herz A. // *Psychopharmacologia (Berl.).* 1980. — Bd 68, N 3. — S. 221—227.
84. Spenser G.S.C., Garssen G.J., Hart I.C. // *Livestock Prod. Sci.* — 1983. — Vol. 10, N 1. — P. 25—37.
85. Summy-Long J.Y., Keil L.C., Severs W.B. // *J. Pharmacol. exp. Ther.* — 1981. — Vol. 217. N 3. — P. 630—637.
86. Tabakoff B., Hoffman P.L. // *Life Sci.* 1983. — Vol. 32, N 3. — P. 197—204.
87. Tucker J.A., Vuchinich R.E., Sobell M.V., Maisto A. // *Addic. Behav.* — 1980. — Vol. 5, N 2. — P. 171—178.
88. Van Ree J.M., De Wied D. // *Res. Adv. Alcohol. and Drug. Probl.* — 1981. — Vol. 6. — P. 67—105.
89. Waller M.B., McBride W.J., Lumeng L., Li T.K. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1982. — Vol. 16, N 3. — P. 501—507.
90. Wise R.A., Bozarth M.A. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1982. — Vol. 17, N 2. — P. 239—243.
91. Xie G.X., Han J.S., Holtt V. // *Int. J. Neurosci.* 1983. — Vol. 18, N 1. — P. 287—292.
92. Zhuravlev B.V., Orbachevskaya I.Yu. // *Systems Research in Physiology. Motivation in Functional Systems.* // Ed. K.V. Sudakov. N.Y.; London; Paris; Montr; Tokyo, 1987. — Vol. 1. — P. 325—336.