

# Влияние каннабиноидной интоксикации на положительно-эмоциогенную систему мозга

ВОРОБЬЕВА Т.М.

д.б.н., профессор, зав. лаб. нейрофизиологии и иммунологии Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьков

ШЕЛЕСТ О.Н.

м.н.с. лаб. нейрофизиологии и иммунологии Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьков

*В эксперименте на лабораторных крысах изучали роль мозговой системы позитивного подкрепления в механизмах формирования каннабиноидной зависимости. Обнаружено, что поведенческие фрагменты, как влечения к каннабиноидам, так и в состоянии их лишения, сочетаются с усилением реакции самостимуляции латерального гипоталамуса. Повышение частоты реакции самостимуляции латерального гипоталамуса сопровождается оральными автоматизмами, вокализацией, агрессией, торсионными вращениями, отрицательным гримасом, которые являются неотъемлемыми компонентами физической зависимости от каннабиноидов. Последующие введения каннабиноидов купируют каннабиноидную зависимость только при наращивании дозы этого психоактивного соединения.*

## Введение

Самой интересной из известных аддикций является влечение к каннабиноидам. Существуют различные мнения о полезности и вредности их использования [11, 6, 4, 10, 2]. Считается, что большинство эффектов марихуаны опосредуется взаимодействием дельта-9-тетрагидроканнабинола (ТНС) с каннабиноидными рецепторами [5]. Однако, ясное понимание физиологии каннабиноидных рецепторов пока еще не достигнуто, вместе с тем, марихуана используется в терапии. В последнее время любую наркозависимость рассматривают как физиологический процесс, изменяющий функционирование мозговой системы позитивного подкрепления [3]. Существует точка зрения, что активное вещество ТНС опосредует свои влияния на положительные эмоции через каннабиноидные рецепторы СВ1 и таким образом это вещество вносит вклад в контроль эмоций. Вместе с тем, в литературе имеются отрывочные данные о влиянии каннабиноидов на мозговую систему положительного эмоционального подкрепления [9, 8].

В связи с этим, целью данной работы явилось исследование влияний каннабиноидов на базисную основу формирования аддикций — функциональную систему позитивного эмоционального подкрепления.

В задачи работы входило: 1) создание модели каннабиноидной зависимости; 2) исследование поведенческих реакций крыс с каннабиноидной зависимостью; 3) изучение пространственно-временной организации системы позитивного подкрепления у крыс под влиянием каннабиноидов (на примере реакции самостимуляции латерального гипоталамуса).

## Материалы и методы исследования

Эксперименты были выполнены на 10-ти белых нелинейных половозрелых крысах-самцах весом 200—260 г. Под тиопенталовым наркозом животным с помощью стереотаксической техники имплантировали долгосрочные нихромовые электроды диаметром 100 микронов в стеклянной изоляции в положительные эмоциогенные зоны латерального гипоталамуса. Индифферентный электрод располагали в кости лобной пазухи. Стереотаксические координаты латерального гипоталамуса определяли по атласу мозга крыс Е. Фифковой и Д. Маршала [1]. Они составили для латерального гипоталамуса: Н — 8,9; L±0,7—1,0; F — 3,7.

Модель каннабиноидной зависимости у крыс создавали ингаляцией тлеющего каннабиса в герметичной камере в течение 10 мин однократно на протяжении 11 дней. В процессе эксперимента проводили наблюдение за поведением, двигательными и ориентировочно-исследовательскими реакциями, проявлениями пищевой, питьевой и половой мотиваций.

В качестве модели положительного эмоционального подкрепления служил метод самостимуляции эмоциогенного мозга с ее инициацией в латеральном гипоталамусе [7]. Навык инструментального поведения осуществляли у животных в камере Скинера, где крысы с хронически вживленными электродами в положительные эмоциогенные зоны латерального гипоталамуса в поисковом поведении случайно, а затем целенаправленно замыкали контакты электрической цепи путем нажатия на педаль, тем самым самостимулируя собственный мозг электрическим током прямоугольной формы, длительностью посыла одного импульса 0,5 с, частотой 100 Гц и силой 20—100 мкА. Частоту реакции самостимуляции регистрировали с использованием автоматического счетчика в течение одного часа за каждые 5 мин. При этом учитывали количественные и качественные характеристики реакции самостимуляции латерального гипоталамуса в динамике.

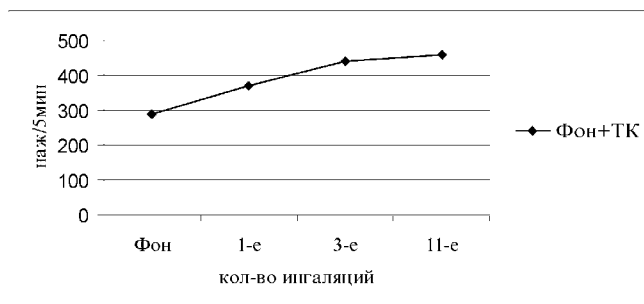
## Результаты исследования

Как показали этологические наблюдения, каждое животное в течение всего эксперимента имело несущественные индивидуальные особенности в поведенческих реакциях, направленных на получение положительной эмоции. В начале каждого принудительного дозированного ингалирования в лабиринте животные быстро прекращали двигательную активность, «застывали» и в таком состоянии пребывали до окончания воздействия ингалянта. На 3—4-й дни нахождения животных в лабиринте у них уже возникало мотивационное поведение — побегка к отсеку с ингалянтном. Следует отметить, что сам лабиринт представлял собой установку из трех отсеков. Два из них являлись конечными в лабиринте с одним выходом. Соединяющий их лабиринт имел два выхода. Животное могло свободно выбирать потребное ему подкрепление: ингалянт либо лакомую пищу. С каждым ингалированием эти реакции усиливались. В последующие дни ингаляций

для крыс была характерна повышенная двигательная активность (частые обнюхивания окружающей обстановки) с гомосексуальной направленностью, заинтересованностью и повышенным интересом к собственным телу и полу (умывание и облизывание гениталий), активизировались пищевая и реже питьевая мотивации. Со временем эти эффекты усиливались. Повышалась общая гипервозбудимость сразу после ингаляции, однако через время наблюдалась всевозрастающая сонливость, перемежающаяся повышенным аппетитом. После серии воздействий ингалянтотом отмечались интересные особенности в поведении: нарушение координации движений, опьянение, питье с помощью одной или двух лап, зарывание пищи в опилки, активное отнимание ее у других животных, поиск «чего-то» в опилках, торсионные и манежные движения с опьяняющим эффектом. К концу эксперимента наблюдалась максимальная эмоциональная гипервозбудимость. Крысы реагировали агрессией на малейший контакт друг с другом и человеком, издавая громкие визги, яростные вокализации, оральные автоматизмы во время процесса самостимуляции. Особенно яркая агрессия, с признаками бешенства, появлялась на фоне последующих ингаляций каннабисом после самостимуляции положительных зон латерального гипоталамуса. Судя по данным литературы, можно допустить, что это явление связано с дефицитом дофамина, сниженного ТНС [3].

Изучение на 10-ти половозрелых крысах-самцах влияний ингаляции каннабиса на самостимуляцию латерального гипоталамуса показало широкий разброс ее частоты: в фоне от 8 посылок у одних животных до 314 у других, от 13 до 460 — в состоянии устойчивой абстиненции (таблица). При этом следует подчеркнуть, что по мере увеличения ингаляций частота реакции самостимуляции латерального гипоталамуса постепенно увеличивалась с высокой степенью достоверности при  $P < 0,01$  (рисунок).

Исчезали паузы отдыха при самостимуляции в состоянии абстиненции. Самостимуляция носила непрерывный «задолбленный» характер с появлением выраженных оральных автоматизмов, ярких вокализаций, галлюцинатор-



Процесс формирования изменения системы положительного подкрепления

ной питьевой мотивации, однако при выборе самостимуляции или воды крыса отторгала воду.

### Заключение

Таким образом, подводя итог результатам исследований, очевидно, что ингаляция крыс в течение длительного времени каннабисом формирует зависимость от него, в механизмах которой положительным эмоциональным зонам латерального гипоталамуса принадлежит особая роль. Это демонстративно проявлялось при первоначальной принудительной ингаляции крыс в герметичном отсеке лабиринта. Их последующее помещение в камеру Скинера приводило к активации поведенческих исследовательских реакций с последующими направленными действиями на стимуляцию положительных эмоциональных зон латерального гипоталамуса. Систематическое ингалирование каннабиноидов приводило к формированию состояния «стресс-ожидания», что проявлялось в компенсаторном увеличении частоты реакции самостимуляции латерального гипоталамуса, а при последующих ингаляциях очередной дозой активность самостимуляции становилась еще более высокой. Эти факты позволяют заключить, что для купирования каннабиноидной зависимости необходимо наращивание дозы эйфоригена.

Таблица

Динамика частоты самостимуляции латерального гипоталамуса при окуривании ТНС (n=10)

№ животного	Количество окуриваний				
	фон	1-е	2-е	3-е	11-е
1	314				376
2	102		119		141
3	8			11	13
4	58				64
5	289	369		440	460
6	52				163
7	150				381
8	247				452
9	240				243
10	83				281
М m	154,3 34,7				257,4 50,4*

Примечание. \* — достоверно при  $P < 0,01$

### Выводы

1. Разовое ингалирование крыс тлеющим каннабисом мобилизует неспецифическую ориентировочно-исследовательскую активность с возникновением в последующем поведенческих реакций положительного эмоционального знака.

2. Систематическое ингалирование тлеющим каннабисом без наращивания дозы формирует у животных состояние «стресс-ожидание», которое компенсируется увеличением частоты реакции самостимуляции латерального гипоталамуса.

3. Длительное ингалирование очередной дозой тлеющего каннабиса еще более повышает активность системы положительного эмоционального реагирования с трансформацией поведения в агрессию.

### Список литературы

1. Буреш Я., Петрань М., Захар Д. Электрофизиологические методы исследования. — Москва, 1962. — 466 с.

2. Christian C. Cannabinoid receptors and their endogenous agonists // *Ann. Rev. Pharmacology. Toxicology.* — 1998. — 38. — P.179—200.

3. Giuffrida A., Piomelli D. The endocannabinoid system: a physiological perspective on its role in psychomotor control // *Chem. Phys. Lipids.* — 2000. — 108. — P.151—158.

4. Grinspoon L., Bakala J. B. *Marihuana. The Forbidden Medicine.* New Haven // CT: Yale Univ. Press, 1993.

5. Howlett A. C., Barth F. Classification of cannabinoid Receptors // *Pharmacological Reviews.* — 2002. — Vol.54, № 2. — P.173.

6. Mechoulam R. The pharmacology of cannabis sativa. In *Cannabinoids as Therapeutic Agents* / ed. R. Mechoulam. — 1986. — P.1—19.

7. Olds J., Milner A. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain // *J. C. and Physiology.* — 1954. — 47. — P.419—427.

8. Satish Kathuria, Silvana Gaetani. Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolasys // *Nature medicine* Published online. — 2002. — P.1—6.

9. Tanda G., Pontieri F. E., Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common  $\mu$ -opioid receptor mechanism // *Science.* — 1997. — 276. — P.2048—2050.

10. Welch S. P., Thomas C. Modulation of cannabinoid-induced antinociception after intrathecal administration to mice: possible mechanisms for interaction with morphine // *J. Pharmacology. Exp. Therapy.* — 1995. — 272. — P.310—321.

11. Wu T.C., Tashkin D. P., Djahed B. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco // *N. Eng. J. Med.* — 1983. — 318. — P.347—351.

### THE INFLUENCE OF CANNABINOID INTOXICATION ON POSITIVE EMOTIOGENIC BRAIN SYSTEM

VOROBOVA T.M. Dr.biol.sci., professor, head of laboratory of neurophysiology and immunology of Institute of neurology, psychiatry and narcology of AMS of Ukraine, Kharkov

SHELEST O.N. minor research worker of laboratory of neurophysiology and immunology of Institute of neurology, psychiatry and narcology of AMS of Ukraine, Kharkov

*During the experiment with laboratory rats, the role of positive reward brain system in the mechanisms of cannabinoid dependence forming has been studied. It has been found that behavioral fragments both of attraction to cannabinoids and in the state of deprivation have been combined with an increase in reaction of self-stimulation of lateral hypothalamus. An increase in cannabinoid dependence has been accompanied by oral automatisms, vocalizations, food motivations, aggression, torsion rotation, negative grooming: the inherent components of physical cannabinoid dependence. The subsequent introduction of cannabinoids blocks the cannabinoid dependence during an increase in the dose of this psychoactive compound only.*