

Две биологические модели зависимого поведения (теоретико-экспериментальное обоснование)*

КОТОВ А.В.

д.м.н., профессор, зав. лабораторией физиологии мотиваций НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина РАМН (Москва); зав. кафедрой нормальной физиологии ИМО Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого

Представлены теоретическое обоснование и результаты экспериментов по моделированию у животных мотиваций двух типов аддиктивного поведения. Обнаружено, что становление предпочтения к приему алкоголя, так же как и фиксированному выполнению определенных видов деятельности, у животных связано с первичными конфликтулирующими изменениями функций мотивационных структур гипоталамуса. Показано, что эти изменения затрагивают дофамин- и пептидергические механизмы интеграции сложных форм целенаправленного поведения. Выдвигается гипотеза о сопряженном участии нейрохимических механизмов основных биологических влечений и вновь сформированных мотиваций в инициации аддиктивных форм поведения.

Как известно, аддиктивное поведение реализуется в виде мотивационно-обусловленных актов и действий, направленных на прием психоактивных веществ (ПАВ), либо через фиксированное и навязчивое выполнение определенных видов деятельности [9]. Побуждения к таким двум специфическим типам поведения императивны, а деятельность ненасытаема и подчинена вынуждающей силе (алкоголь, наркотики, азартные игры и др.), как бы действующей извне. «Что представляет собой могучая сила самообмана, влияющая на человека изнутри и формирующая его деструктивную привязанность к чему-либо, что находится снаружи?» [4]. Такая постановка вопроса фокусирует внимание непосредственно на внутреннем мотивационном звене аддиктивного поведения.

В отечественной физиологии накоплено значительное количество сведений о внутримозговых источниках и механизмах инициации целенаправленной активности, косвенно затрагивающих и проблему мотиваций зависимого поведения. Следует упомянуть опыт изучения «пейсмеков» биологических мотиваций [25] и «детерминант» устойчивых психопатологических состояний [16], роли лимбико-ретикулярных структур мозга в развитии поведенческих проявлений эмоционального стресса, экспериментального невроза и пограничных состояний [23, 26, 33]. В рамках психоанализа и экспериментальной психологии интерес к мотивациям аддиктивного поведения косвенно проявился в идеографических подходах к изучению автономии мотивов поведения [37], трансформации влечений во внутренние мотивационные стимулы к действию [40], исследованиях психических форм адаптации [24] и др. В современной нейрофизиологии, среди прочих, к указанной проблеме также близки вопросы, связанные с механизмами выбора подкрепления при конфликте [18], пластичности доминирующих мотиваций [15], а также процессов актуализации одной из мотивационных доминант среди других, «скрытых» [24], и др.

К основным свойствам биологических мотиваций относят их: высокую энергетическую заряженность, способность подавлять все виды деятельности, кроме одной, а также императивность в мобилизации ресурсов для достижения цели и др. Мотивациям аддиктивного поведения присущи те же признаки, что и биологическим, однако они обнаруживаются в гипертрофированной или даже в гротескной формах. Подобное проявление основ-

ных признаков мотивации происходит в силу еще одного фундаментального свойства мотивационной доминанты — ее способности к самоусилению и стихийному саморазвитию [32]. Так, в условиях экзо/эндогенных конфликтов у субъекта происходит бесконтрольная активация форм поведения, первоначально не имеющих самостоятельной мотивационной основы и выполняющих функции лишь «сброса» избытка мотивационно-эмоционального возбуждения [20], в том числе и за счет приема алкоголя или наркотиков [9, 36]. По мере усугубления конфликта и его прогрессирующего развития компенсаторные тенденции в поведении изменяют свой «вектор» активности, начиная выступать уже в качестве мотивационных компонентов вновь формирующихся целенаправленных поведенческих актов. Антагонистическое взаимодействие различных процессов в ЦНС и противостояние разнонаправленных тенденций при конфликте «открывают мозг» к восприятию ранее индифферентных или даже избегаемых раздражителей, постепенно приобретающих самостоятельную подкрепляющую силу. Это ведет к окончательной ломке ранее сложившихся мотивационно-подкрепляющих отношений на фоне экстатического развития новых, характерных уже для аддиктивного поведения [14, 35, 36].

Теоретическую основу создания двух экспериментальных моделей мотиваций аддиктивного поведения составила «пейсмекерная» теория биологических мотиваций [25]. Согласно ее положениям, триггерные (пусковые) зоны различных отделов гипоталамуса и некоторых лимбических структур держат в функциональном соподчинении другие структуры и отделы мозга, включенные в мотивационную доминанту. Обычно первичное возбуждение «пейсмекеров» гипоталамуса обеспечивает специфическую интеграцию мотивационного возбуждения, реализующуюся через поведенческий акт, который направлен на достижение полезного результата действия или даже на приближение к потребному раздражителю. Считали, что при создании хронических очагов возбуждения в этих зонах гипоталамуса будет формироваться «то состояние нервной системы, когда вновь приходящие раздражения начинают действовать преимущественно в смысле подкрепления существующих возбуждений» [32]. Как известно, на этом фоне происходят интерференция и функциональное объединение механизмов «программной мобилизации» и «экзальтированного переживания» [8] мотивационного состояния, субъективно воспринимаемые как ощущение эмоционального подъема и способности к лю-

* Работа выполнена по гранту РГНФ (проект 01-06-00111А)

бым действиям на фоне обостренного восприятия действительности. Подобные переживания и чувства характерны также для определенных стадий алкогольного и некоторых видов наркотического опьянения [36], когда любая деятельность, совместимая с этими состояниями, оказывается положительно подкрепленной [9].

При моделировании аддиктивного поведения в виде фиксированного выполнения деятельности мы предполагали, что в силу своей повышенной возбудимости и избирательной чувствительности к нервным и гуморальным воздействиям «пейсме́керы» биологических мотиваций при их хронической стимуляции будут терять исходную специфичность, включаясь в интеграцию качественно новых мотивационных состояний по типу «сдвига мотива на цель» [17]. Деятельность субъекта начнет предопределяться уже не столько информационной и/или виртуальной моделью исходного потребного результата действия, сколько эмоциональным предвосхищением его достижения. На этом экзальтированном фоне будет формироваться положительная эмоциональная сверхоценка выполнения актов достижения цели, знаменующая в конечном итоге новое целеполагание в рамках исходной поведенческой активности. Полагали также, что стабилизация вновь устанавливаемых мотивационно-подкрепляющих отношений у субъекта начнет сопровождаться сначала сближением, а затем и сращиванием мотивационной и исполнительной частей поведенческих актов [8] через формирование поведения по типу «здесь и теперь», а также ощущений эмоционального подъема и переживания удовлетворения от процедуры реализации поведенческих актов [3, 5, 7].

При создании аддикции в виде предпочтения и приема ПАВ исходили из того, что формирование новых мотиваций возможно не только за счет «прирачивания» мотивационных функций «пейсме́керов» гипоталамуса в конфликте, но и в силу модуляции активности подкрепляющих структур мозга, например при алкоголизации [9, 35]. Считали, что преобразование мотивационного звена активности сначала будет осуществляться вторично, а затем перейдет в стадию саморазвития и стабилизации по законам доминанты. В этих условиях в структуру исходной базовой мотивации будет включаться новый направляющий компонент в составе эмоционального предвосхищения состояния наркотического опьянения.

Модель аддиктивного поведения в виде предпочтения определенной деятельности

В качестве потенциальных источников развития аддиктивных форм поведения часто рассматривают дополнительную, замещающую поведенческую активность при конфликте или готовности субъекта к их осуществлению [9, 14, 18–20]. В качестве «мишени» конфликтулирующего мотивационного воздействия в эксперименте была выбрана область латерального гипоталамуса у животных (кролики: AP —2.0–2.1; L —1.9–2.0; H —15.9–16.3 по атласу И.П.Цветковой, 1977; крысы: AP —1.7–2.1; L —1.8–2.2; H —7.4–7.8 по атласу Albe-Fessard et al., 1966). Обычно пороговая стимуляция этой области гипоталамуса сопровождается у накормленных животных внешними проявлениями пищевой мотивации — интенсивным приемом пищи (накормленные необученные животные), а также воспроизведением пищедобывательных навыков (накормленные обученные животные) и даже ритуализированных движений тела, иногда предваряющих прием пищи [11]. С целью направ-

ленной модификации функций «центров голода» латерального гипоталамуса у кроликов осуществляли сверхпороговые внутримозговые воздействия: длительное электрическое раздражение (синусоидальный ток, 50 Гц, 1,5–3 В, от 1 до 15 с) или пролонгированная хемостимуляция «центров голода» (повторные внутривентрикулярные микроинъекции норадреналина гидротартрата), их биостимуляция (точечные внутривентрикулярные инъекции микродоз столбнячного токсина, хронически деполяризующего мембраны нервных клеток), ежедневная электростимуляция «центров голода» (синусоидальный ток, подпороговые значения, до 30 мин) в комбинации с односторонней пищевой депривацией и др.

На фоне этих конфликтулирующих воздействий у животных наблюдали разнообразные изменения в поведении, в том числе компульсивные, не связанные с пищевой мотивацией, и поведенческие акты в виде различных типов груминга (половой, комфортный, стрессорный и др.), поисковой активности, агрессивного поведения, умывальных движений, иногда приема воды, подчеркнуто ориентированных на достижение чего-либо во внешней среде. Эти формы «немотивированной» активности проявлялись у животных спонтанно, иногда в виде навязчивой реализации отдельных звеньев целостных форм поведения, и у них не было выявлено индивидуального предпочтения к осуществлению определенного вида деятельности. Внешне сходную с этой, но кратковременную и фрагментированную активность связывают с повышением тонуса дофаминергической nigro-стриа-паллидарной системы, однако при этом поведение не выявляет признаков целеустремленности животных к достижению каких-либо раздражителей во внешней среде [35]. Напротив, в наших экспериментах при гиперстимуляции «центров голода» гипоталамуса наблюдались не кратковременно выполняемые и фрагментированные отрезки поведения, а длительно и компульсивно воспроизводимые звенья поведенческих актов, ранее составлявших положительные стратегии поведения. Эти формы активности имели черты переадресованного или смещенного поведения, наблюдаемого у животных в конфликтных ситуациях в естественной среде обитания [18, 20].

В противовес распространенному мнению о «разгрузочной» роли дополнительных видов активности в экспериментальной психологии и этологии приводятся доказательства самостоятельной мотивационной обусловленности такого «третьего типа поведения», его самодостаточности, автономности и так называемой автохтонности [18]. Считают, например, что смещенная активность у животных в естественной среде обитания вызывается специфическими мотивационными стимулами, т.е. имеет самостоятельные потребностные звенья инициации [22]. Более того, смещенное и переадресованное поведение рассматривают в качестве «резервного фонда» биологических реакций, служащего для расширения, индивидуализации и качественного роста мотивированных форм целенаправленной активности субъекта [19].

В наших собственных экспериментах было обнаружено, что экстремальные стимулирующие воздействия на гипоталамус индуцируют у животных проявление широкого спектра поведенческих актов, которые не только мотивационно обусловлены, но и иерархически соподчинены, автономизированы и функционально изолированы друг от друга. Так, увеличение длительности электростимуляции мотивационных «центров голода» гипоталаму-

са у бодрствующих накормленных кроликов сопровождалось сначала реализацией пищевого поведения, а затем последовательной сменой поведенческих актов, имевших различную биологическую окраску (рис. 1). Как следует из рисунка, эти поведенческие акты при нарастающей стимуляции «центров голода» гипоталамуса оказывались направленными на достижение новых целей и сочетались с отказом животных от приема пищи. Более того, переход одной формы поведения в другую (последовательно: ориентировочно-исследовательское, груминг, агрессивно-оборонительное поведение, «панический бег» и др.) каждый раз оказывался статистически высоковероятным, что свидетельствовало о многоуровневой, иерархической организации вновь формирующихся в этих условиях мотиваций, инициирующих новые виды активности. Тем самым было показано, что эндогенный конфликт (в нашем случае экстремально усиленное возбуждение мотивационных структур гипоталамуса) сопровождается модификацией первичных физиологических функций «пеймейкеров» биологических мотиваций, создавая предпосылки для системогенеза новых видов активности, имеющих признаки целенаправленной деятельности.

Механизмы формирования «действий» и «деятельности», проблемы «независимости привычки от влечения» [34] и «функциональной автономии» приобретенных побуждений [37], изучаемые в экспериментальной психологии, исследуют также и в нейрофизиологических лабораториях. При этом в центре внимания остается инициативная роль глубоких структур мозга в инициации простых, сложных и модифицированных типов поведения, развивающихся по универсальной схеме: мотивация — действие — результат действия. Как отмечали выше, одним из видов зависимого поведения является такой вид приобретенной активности, когда субъект предпочитает выполнение каких-либо действий достижению конечного

результата целостной деятельности. Однако при таких формах зависимого поведения подмена достижения результатов деятельности «нецелесообразным» выполнением действия у субъекта фактически не происходит. Его поведенческие акты оказываются целенаправленными и подчиненными изменившемуся «вектору» мотивационной активности, когда «средства достижения цели превращаются в фактор удовлетворения самих себя». Такой механизм рассматривают в качестве ведущего в процессах расширения спектра активности и «сферы значимого» при психоадаптации и в динамике развития личности [9, 19], однако экспериментальных аналогов подобных процессов в литературных источниках нами обнаружено не было.

В наших экспериментах кроликов в условиях специальной камеры обучали инструментальному навыку (потягивание зубами за металлическое кольцо), вслед за осуществлением которого они получали порцию пищи из кормушки. При вышеописанных конфликтиндуцирующих воздействиях на область «центров голода» латерального гипоталамуса у животных помимо врожденных видоспецифических форм активности обнаруживали также и различные варианты изменений в приобретенном поведении: усиление полноценной инструментальной пищедобывательной активности на фоне увеличения массы тела; умеренную инструментальную пищедобывательную активность, перемежающуюся с отдельными изолированными инструментальными актами при сохранении исходной массы тела; прогрессивно нарастающую изолированную (с отказом от пищи) инструментальную активность с тенденцией к потере массы тела.

Последний тип поведения в контексте предлагаемой статьи особо привлекал внимание. Кролики настойчиво и целенаправленно воспроизводили лишь изолированный пищевой инструментальный навык на фоне нарастающе-

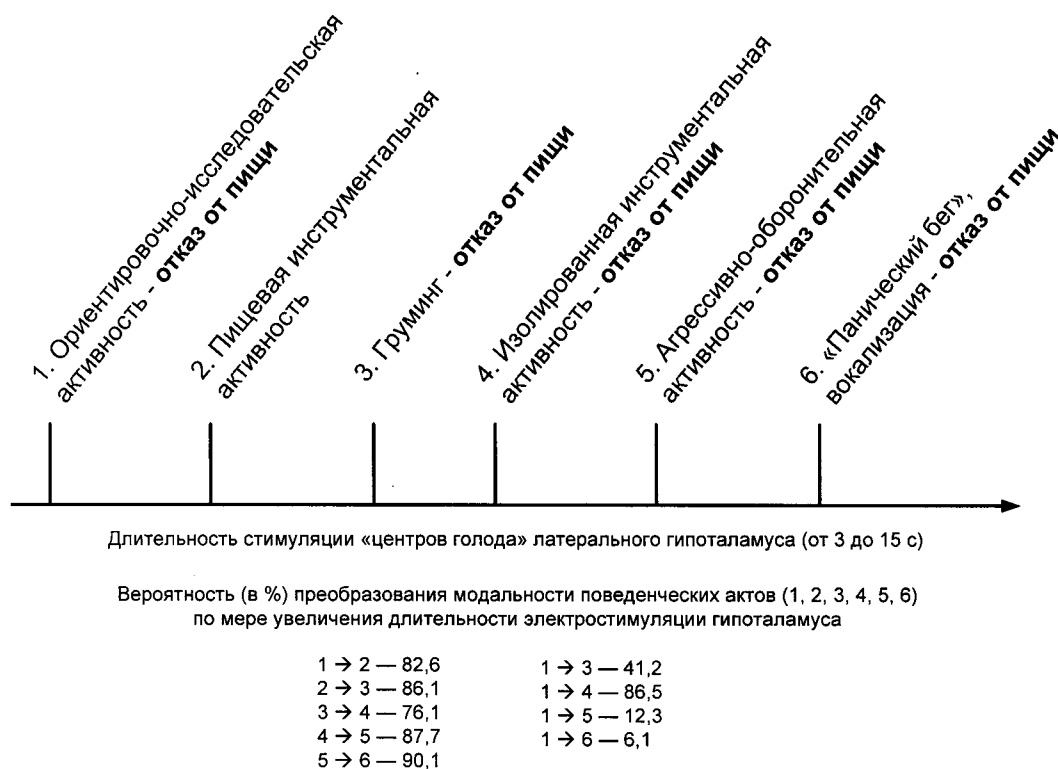


Рис. 1. Последовательность проявления поведенческих актов по мере увеличения длительности электрического раздражения «центров голода» латерального гипоталамуса у кроликов

го стимулирующего мотивационного воздействия. Такую функциональную автономизацию инструментального навыка и его фактический «отрыв» от исходной мотивационной (пищевой) основы наблюдали у животных даже на фоне прогрессирующих антивитальных проявлений в виде быстрой потери массы тела (рис. 2). Описанное поведение на фоне стимуляции гипоталамуса проявлялось спонтанно, а попытки спровоцировать его (щелчки, поглаживания и др.) не приводили к успеху, вызывая у кроликов бурную двигательную активность или агрессивное поведение в виде угрожающего постукивания задними лапами. Навязчивое воспроизведение изолированного инструментального навыка можно было охарактеризовать как проявление «стереотипизации действия», например за счет дефицита обратной афферентации о результатах этого действия. Однако указанный поведенческий феномен можно гипотетически оценивать и как своеобразное проявление аддикции, развившееся с участием мотивационного звена поведенческой активности. Считают, что подкрепление инициированного в условиях конфликта поведения может сопровождаться положительной эмоциональной сверхоценкой субъектом выполнения отдельных звеньев целостной деятельности и «экзальтированным переживанием» достижения промежуточных результатов деятельности на основе первичных изменений функций «пейсмекеров» мотиваций гипоталамуса [8, 15]. По-видимому, при экстремальных воздействиях на гипоталамус комплекс афферентаций, связанных непосредственно с выполнением инструментального акта, у кроликов приобретал санкционирующее значение, знаменуя достижение нового, как бы завершающего (потягивание кольца)

результата действия. Он оказывался адекватным для удовлетворения («здесь и теперь») уже не пищевой мотивации, а вновь сформированного побуждения к выполнению инструментального акта как такового (competence drive), как уже самостоятельной деятельности, схожей, например, с примитивными формами «суеверного» поведения животных [22, 24].

В пользу предположения о самостоятельности этого вида поведения свидетельствуют и данные об облегчающем и избирательном влиянии фенамина на осуществление такой компульсивной активности. Известно, что фенамин оказывает стимулирующее действие на поведение, модулируя деятельность положительных эмоциогенных структур мозга. В наших экспериментах был проведен сравнительный анализ эффектов микроинъекций фенамина не только в мотивационные «центры голода» латерального гипоталамуса, инициирующие врожденные и приобретенные формы пищевого поведения, но и в хвостатое ядро, координирующее реализацию разнообразных моторных актов-действий [23, 35] у кроликов. Эти внутримозговые вмешательства осуществляли как у необученных животных, так и у кроликов, предварительно обученных пищедобывательному навыку.

Микроинъекции фенамина в хвостатое ядро и «центры голода» гипоталамуса у необученных пищедобывательным навыкам кроликов по своим эффектам не различались и приводили к однотипным изменениям в поведении — интенсивной неспецифической моторной стереотипии актов-действий в виде жевательных, маневных, вращательных и других движений и подавлению приема пищи. Напротив, эффекты микроинъекции фенамина в эти структуры мозга у обученных животных были различными. Введение психостимулятора в хвостатое ядро, как и у необученных кроликов, сопровождалось стереотипией врожденных актов-действий, в то время как введение фенамина в «центры голода» гипоталамуса — стереотипией изолированно выполняемых приобретенных навыков (рис. 3). Это выглядело как «маниакально-подобное» фиксированное повторение животными приобретенных навыков, как таковых, с последующим отказом от приема пищи. Как и в опытах с электростимуляцией гипоталамуса, компульсивный характер и стабильность описанного вида активности позволяют считать его экспериментальным аналогом аддиктивного поведения, реализация которого автономно мотивирована и обеспечивается собственными нейрохимическими механизмами. Можно предполагать, что первичное повышение фенамином активности подкрепляющих моно- и дофаминергической систем мозга вторично обусловило в наших опытах формирование уже новых мотиваций, имеющих собственные нейрохимические механизмы.

Это предположение подтвердилось и в специальных опытах с внутримозговыми микроинъекциями производных проопиомеланокортина (-эндорфина — -Э и -липотропина — -ЛПТ) кроликам. Общеизвестно, что эти эндогенные опиоидные соединения играют важную роль в механизмах подкрепления мотиваций различной биологической модальности, в том числе и мотивации голода [31]. Действительно, как показали наши опыты, у голодных необученных животных внутрижелудочковые микроинъекции -ЛПТ и -Э существенным образом подавляли произвольный прием пищи [14, 31]. Тормозящее действие этих веществ на пищевую мотивацию выявлялось так же и у обученных пищедобывательным навыкам

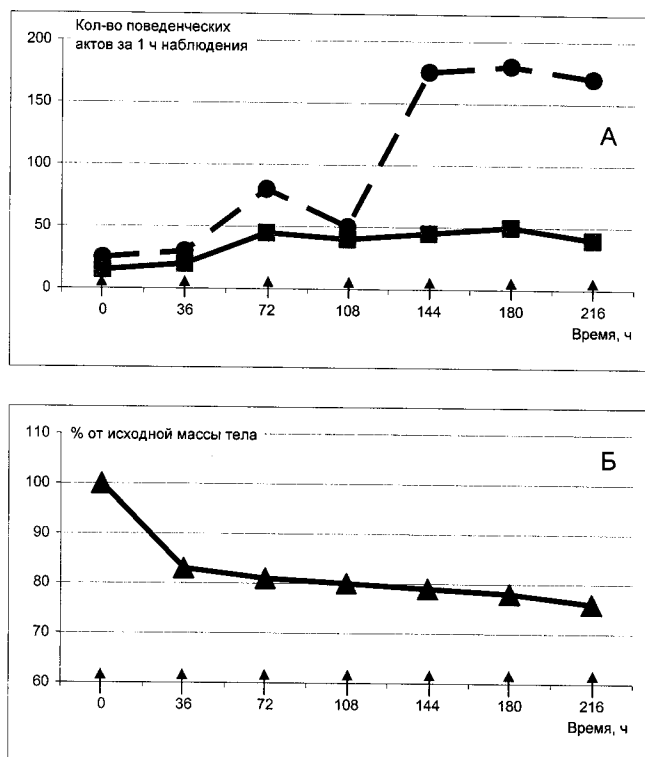


Рис. 2. Динамика полноценных (сплошная линия) и изолированных (пунктир) пищедобывательных инструментальных актов (А) на фоне прогрессирующей потери массы тела (Б) при длительных (в течение 1 ч) повторных электростимуляциях «центров голода» латерального гипоталамуса у кроликов

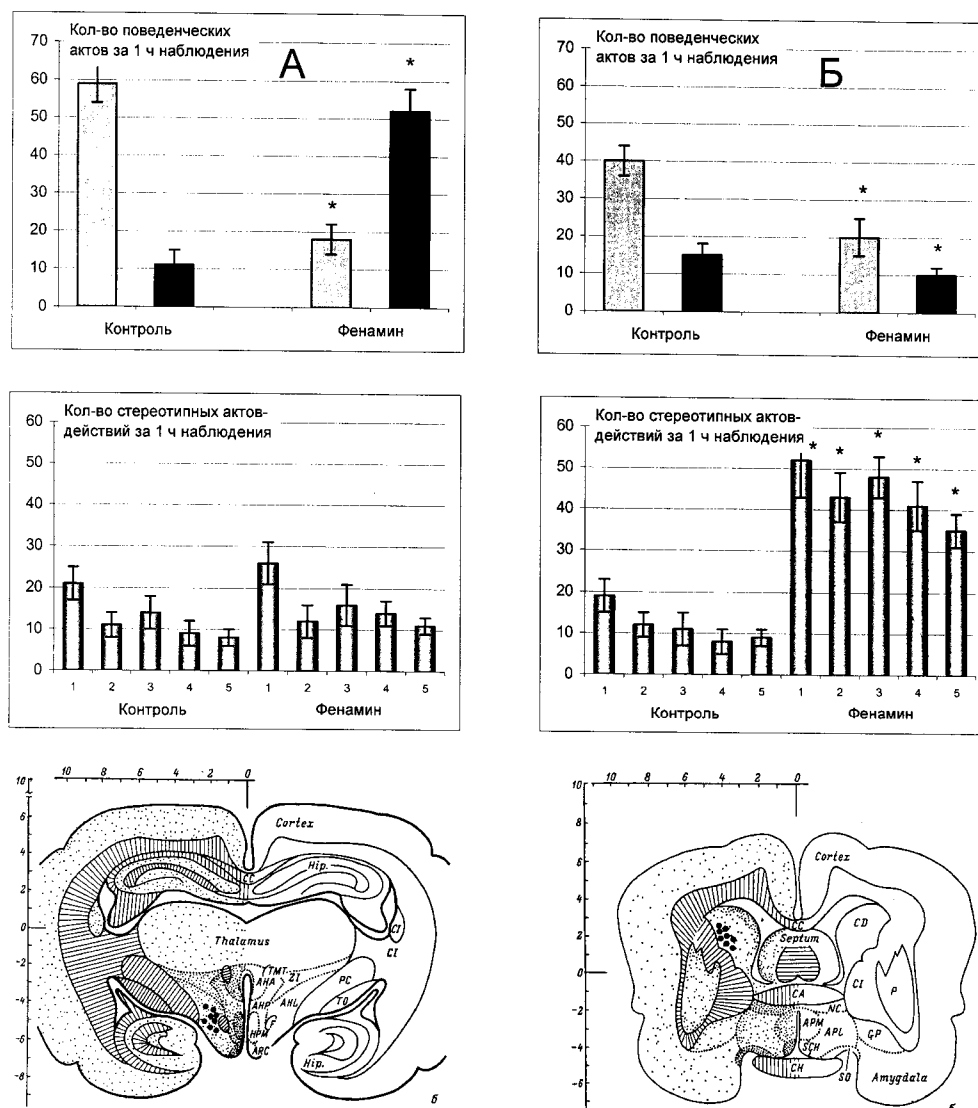


Рис. 3. Эффекты микроинъекции фенамина в «центр голода» латерального гипоталамуса (А) и хвостатое ядро (Б) у обученных пищедобывательным навыкам кроликов:
Наверху: светлые столбики — полноценные инструментальные акты, черные столбики — изолированные инструментальные акты. В центре: 1 — груминг, 2 — вращательные движения, 3 — умывательные движения, 4 — жевательные движения, 5 — маневренные движения.
* — $P < 0,05$ по сравнению с контролем. Внизу: схема локализации кончиков хемотродов в области латерального гипоталамуса и хвостатого ядра в мозге кроликов

кроликов, которые на фоне этих воздействий значительно уменьшали число полноценных поведенческих актов, завершившихся приемом пищи. Одновременно у них резко и устойчиво возрастало число компульсивно выполняемых изолированных пищедобывательных актов (рис. 4). Такая высокая чувствительность (уязвимость) стереотипно выполняемого приобретенного навыка (как экспериментального аналога аддиктивного поведения) к Δ -ЛПТ и Δ -Э, на наш взгляд, свидетельствует о важной роли эндогенных опиоидных соединений в развитии и стабилизации аддиктивных видов поведения, реализующихся на новой мотивационной основе. По-видимому, опиоидные соединения участвуют в центральных механизмах эмоциональной оценки и стабилизации (закреплении) целостной деятельности как таковой, когда она реализуется в виде самодостаточных и целенаправленных актов.

Это предположение нашло подтверждение в специальной серии экспериментов с потенциацией подкрепляю-

щих функций эндогенных опиоидных соединений. Как известно, эндогенные опиаты, как и другие нейропептиды, в составе крупномолекулярных белковых соединений значительно расширяют спектр своей физиологической активности [14]. В наших экспериментах исследовали влияние системного введения модифицированных (связанных с бычьим сывороточным альбумином) специфического дипептогенного ангиотензина II (А-II) и неспецифического подкрепляющего Δ -Э на реализацию сложного питьевого инструментального поведения крыс. Оказалось, что эти синтезированные белково-пептидные комплексы (БПК) выражено и однонаправленно облегчали выполнение крысами приобретенного навыка добывания и потребления воды (рис. 5). На начальных этапах исследования этот факт не находил объяснения, поскольку у необученных животных БПК А-II и БПК Δ -Э исходно характеризовались разными типами эффектов: первый проявлял выраженные дипептогенные свойства и активировал

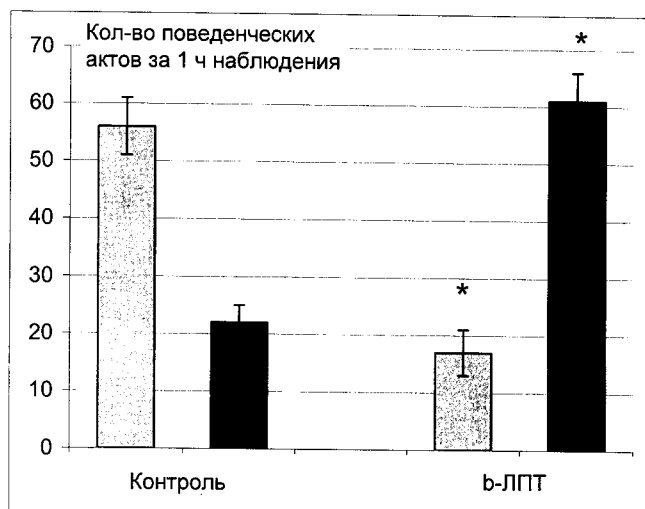


Рис. 4. Эффекты внутрижелудочковых микроинъекций -ЛПТ на реализацию полноценных (светлые столбики) и изолированных (черные столбики) инструментальных актов у обученных кроликов. * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем.

врожденное питьевое поведение, второй не влиял на врожденное питьевое поведение и, следовательно, не должен был облегчать приобретенное питьевое поведение. Однако дальнейший анализ полученных данных позволил сделать следующее предположение. Индуцированное БПК А-II инструментальное питьевое поведение крыс, наблюдаемое в эксперименте, безусловно мотивировалось жаждой и завершалось (подкреплялось) приемом воды. В отличие от этого, БПК -Э, также внешне индуцируя питьевое инструментальное поведение, по-видимому, инициировал реализацию другой мотивации (не жажды), которая адекватно подкреплялась уже не приемом воды, а собственно выполнением инструментального акта. Этот вид поведения может быть охарактеризован как экспрессивное самовыражение приобретенного навыка, включающего и потребление воды, но лишь в качестве рядового звена целостного инструментального акта. Можно констатировать, что при модуляции питьевого инструментального поведения животных с помощью

БПК А-II и БПК -Э внешние черты поведенческих актов были общими и неразличимыми, в то время как внутреннее содержание, или сущностное «ядро», этих фактически двух форм поведения оказывалось различным. В первом случае поведенческий акт представлял как инструмент удовлетворения биологической потребности (жажды), во втором — как способ самовыражения индивидуального опыта и приобретенных возможностей (наглядная демонстрация навыка). Очевидно, что мотивационная составляющая последнего вида поведения вторична, своеобразна, однако ее физиологические механизмы окончательно не ясны.

Модель аддиктивного поведения в виде предпочтения приема алкоголя

Экспериментальные модели хронического алкоголизма разнообразны. Для их создания прибегают к насильственной алкоголизации животных, псевдоподкреплению их биологических потребностей растворами этилового спирта, направленному изменению энзиматических, нейромедиаторных и гормональных систем организма, выведению генетически модифицированных линий животных, предпочитающих алкоголь, и др. [2].

При моделировании зависимых от алкоголя форм поведения мы исходили из предположения о том, что биологические и патологические мотивации в конфликтных ситуациях формируются в соответствии с универсальными принципами их «пейсмекерной» организации и что логика построения различных форм влечений едина [25]. На основе собственных исследований нами была выдвинута гипотеза о принципиальной возможности становления алкогольной мотивации на структурно-функциональной и нейрохимической базе первичных биологических мотиваций [10, 12, 15], которая позже получила развитие в виде представлений о гипоталамических «пейсмекерах» влечения к алкоголю [12, 28, 29, 30] и биологическом гетерогенезе алкогольной зависимости у животных [13].

Алкогольная мотивация как инициативное звено аддиктивного поведения представляет собой приобретенную форму влечения, и ее можно отнести к разряду так называемых вторичных мотиваций и «квазипотребностей» [7, 24, 34]. Считается, что добровольный прием ал-

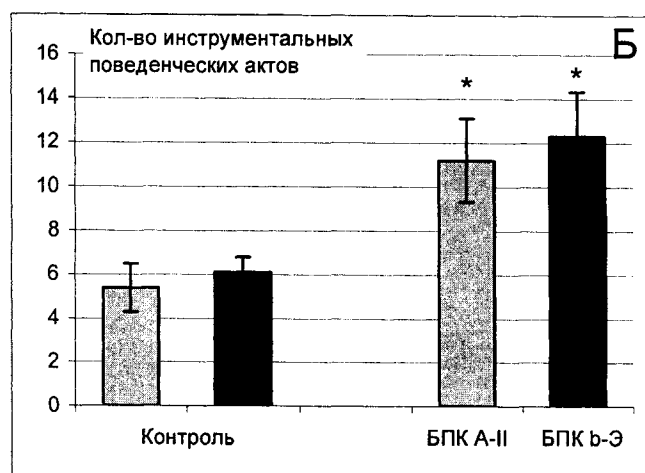
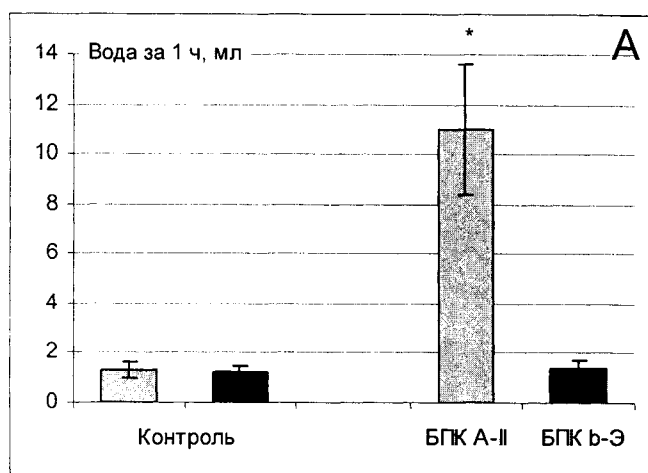


Рис. 5. Эффекты системного введения БПК А-II и БПК -Э на реализацию питьевого поведения у необученных крыс (А) и инструментальной питьевой активности у обученных крыс (Б). Контроль — введение физиол. р-ра. БПК А-II вводили в дозе 300 мкг/кг А-II, связанного с белком; БПК -Э — в дозе 200 мкг/кг -Э, связанного с белком. * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем.

коголя у устойчиво предпочитающих его животных представляет собой проявление аддиктивного поведения в эксперименте [9]. Упомянутый выше принцип функциональной автономии мотивов поведения [37] не противоречит идее сохранности связей между первичными влечениями и возникающими на их основе вторичными мотивациями, допуская, однако, и быстро развивающуюся их функциональную изолированность. Выдвинутое нами ранее представление о биологическом гетерогенезе алкогольной мотивации у животных было обосновано целым рядом экспериментальных фактов. Они свидетельствовали о сродстве и привязанности центральных механизмов влечения к алкоголю к морфофункциональному субстрату тех биологических мотиваций, на базе которых это влечение формировалось. Нами было обнаружено, что «центры жажды» перифорникальной области латерального гипоталамуса [13] у крыс в результате насильственного псевдоподкрепления усиленной мотивации жажды водным раствором этанола приобретают функции «центров алкогольной мотивации». Их электрическая стимуляция у бодрствующих животных сопровождалась настойчивым поиском и потреблением алкоголя. Напротив, другие мотивационные структуры — «центры избегания» вентромедиальных ядер гипоталамуса [1, 28, 29] — проявляли функции «центров алкогольной мотивации» лишь в случаях длительного псевдоподкрепления алкоголем усиленной мотивации избегания у крыс, а стимуляция «центров жажды» у них вызывала прием воды [1]. Таким образом, «пейсмекеры» первичных биологических мотиваций каждый раз составляли специфический морфофункциональный «фундамент» пусковых механизмов вновь формируемой мотивации аддиктивного поведения у животных.

Становление алкогольной мотивации в условиях описанных экспериментов сопровождалось также и радикальными перестройками функций нейрхимического субстрата первичных биологических влечений, включающегося в инициацию новых мотиваций. Так, в случае формирования алкогольной мотивации в условиях жажды в эксперименте было выявлено, что химическая диссогенная стимуляция (0,56%-ный раствор NaCl, карбахол, ацетилхолин) мозга (микроинъекции в боковые желудочки мозга) вызывала у животных не обычный прием воды, а настойчивый поиск и прием алкоголя. Были обнаружены также радикальные изменения химической чувствительности отдельных нервных клеток «центров жажды» перифорникальных отделов гипоталамуса к микроионофоретическим аппликациям ионов Na, молекул ацетилхолина, атропина и других дипсо- и антидипсогенных химических соединений [28]. Это означало, по-видимому, что механизмы вне- и внутриклеточной дегидратации, а также внутримозговая холинергическая система оказывались вовлеченными в реализацию вновь сформированной алкогольной мотивации.

Иные результаты были получены при изучении функций ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Прямые микроинъекции в мозг (внутрижелудочковое введение) алкоголизованных в условиях жажды животных дипсогенного октапептида А-II оказались неэффективными для инициации у них приема как воды, так и этанола. Это свидетельствовало внешне о неучастии РАС в реализации как вновь сформированной алкогольной мотивации, так и в механизмах инициации жажды. По-видимому, эта «неэффективность» А-II явилась следствием десенситизации специфических рецепторов мембран нервных клеток к А-II, развив-

шейся при длительной водной депривации, сопровождавшейся насильственной алкоголизацией животных. Это предположение подтвердилось принципиальной возможностью моделирования индуцированного А-II питьевого поведения у крыс в условиях другой экспериментальной модели, когда животных подвергали алкоголизации, не прибегая к процедуре водной депривации. В этих случаях А-II отчетливо инициировал прием как этанола, так и воды у крыс.

С учетом современных данных о молекулярно-клеточных механизмах функционирования РАС [38, 39] нами были проведены специальные эксперименты, заново проанализированы ранее полученные факты и пересмотрена гипотеза о замещающей роли А-II в механизмах компенсации нарушенных алкоголем метаболических свойств нейронов-«пейсмекеров» биологических мотиваций [28, 29, 30]. Становление алкогольной мотивации является долгосрочным процессом, поэтому представлялось целесообразным использование экспериментальных подходов, позволявших изменять активность РАС у животных в течение длительного времени. В качестве экспериментального приема был выбран метод активной иммунизации крыс с помощью БПК А-II и других компонентов РАС (ангиотензиногена — Анг и ангиотензина I — А-I) раздельно на стадиях формирования и реализации алкогольной мотивации.

При активной иммунизации животных с помощью БПК А-II на стадии формирования алкогольной мотивации было обнаружено существенное увеличение потребления воды на фоне высоких значений титров специфических антител к А-II (рис. 6). Одновременно было отмечено возрастание активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), увеличение содержания А-I и альдостерона, что косвенно свидетельствовало и о сопряженном увеличении в крови А-II. Напротив, у крыс с уже сформированной алкогольной мотивацией на фоне иммунизации БПК А-II было выявлено отчетливое снижение потребления воды и достоверное увеличение приема этанола, при этом суммарный объем потребляемой жидкости не изменялся (рис. 7).

Описанные эффекты, по-видимому, обусловлены динамическими изменениями функций РАС во время алкоголизации. Гипотетически можно предположить, что в отличие от периода формирования на стадии уже сформированной зависимости А-II полноправно включается в реализацию алкогольной мотивации. Этот процесс может быть обусловлен:

модификацией специфических рецепторов к А-II в результате взаимодействия этанола непосредственно с мембранными белками;

образованием модифицированных молекул эндогенных БПК А-II, обуславливающих вовлечение иммунных механизмов в образование новых специфических рецепторов к ним.

Предполагаемые механизмы способны приводить к радикальным преобразованиям процессов сигнальной трансдукции, запускаемым взаимодействием А-II и/или БПК А-II со специфическими рецепторами при реализации алкогольной мотивации как вновь сформированного влечения к приему этанола на структурно-функциональной основе механизмов жажды.

Иммунизация животных БПК Анг и БПК А-I на стадии формирования алкогольной мотивации, напротив, отчетливо ускоряла процессы формирования влечения к алкоголю (рис. 6). Животные, подвергнутые данному воз-

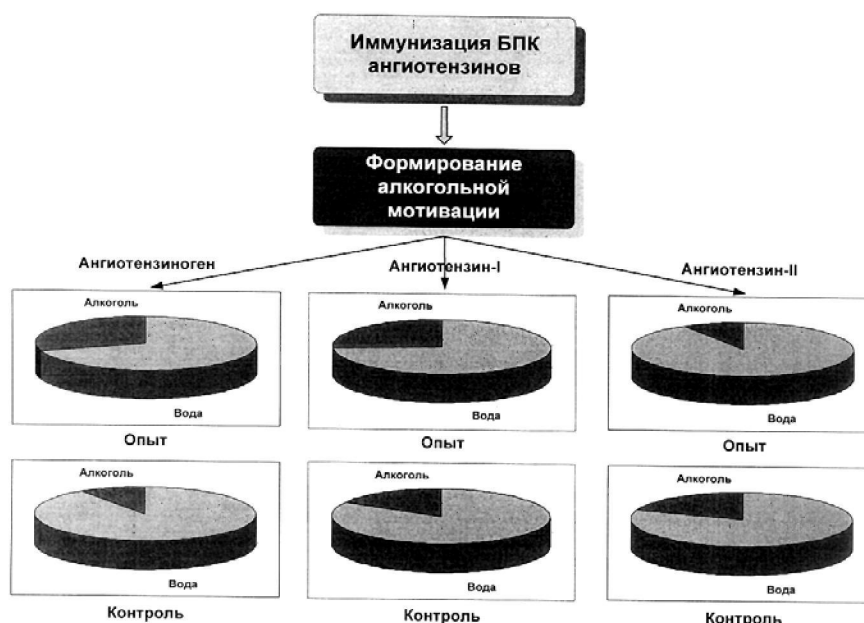


Рис. 6. Эффекты активной иммунизации БПК ангиотензинов на прием воды и этанола на формирование алкогольной мотивации у крыс

действию, в условиях свободного выбора воды и этанола демонстрировали добровольное достоверное увеличение потребления алкоголя по сравнению с контрольными животными. Это, по-видимому, было связано с тем, что избыточное накопление в крови специфических предшественников А-II способствовало образованию повышенного количества уже модифицированного при алкоголизации БПК А-II, который, в свою очередь, включался в образование особых лиганд-рецепторных связей, характерных для состояния алкогольной зависимости и проявлений алкогольной мотивации. В свою очередь, иммунизация с помощью БПК Анг крыс с уже сформированной алкогольной мотивацией подавляла у них прием и алкоголя, и воды, в то время как иммунизация БПК А-I сопровождалась у животных избирательным снижением потребления воды и увеличением приема алкоголя (рис. 7).

Представленные данные свидетельствуют о существенной перестройке молекулярных механизмов жажды в условиях псевдоподкрепления потребности в воде водным раствором этанола у животных. В частности, компоненты РАС избирательно вовлекаются в механизмы становления и реализации алкогольной мотивации. При этом сохраняется их участие и в механизмах жажды. Это противоречит ранее высказанной гипотезе [15, 28, 29] о полной трансформации мотивационных процессов и даже «паразитировании» патологических мотиваций на структурно-функциональной и нейрохимической основе биологических влечений. На основании представленных фактов более корректным представляется предположение о кооперативном функционировании молекулярных механизмов жажды в расширении спектра мотивационной активности. Включение компонентов РАС в формирование новой мотивации обусловлено, по-видимому, образованием комплексов ангиотензинов с модифицированными под влиянием алкоголя молекулами внутриклеточных белков в виде БПК. Дальнейшая экстернализация этих комплексов в межклеточное пространство обеспечивает соответствующую модификацию клеточных мембранных рецепторов и установление обновленных лиганд-рецеп-

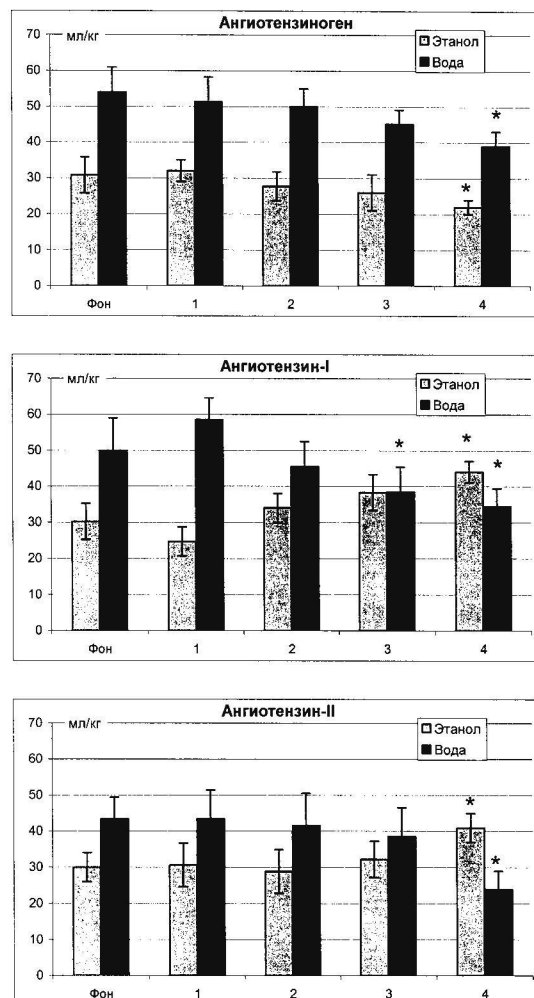


Рис. 7. Эффекты активной иммунизации БПК ангиотензинов на прием воды и этанола на реализацию искусственно сформированной алкогольной мотивации у крыс:

1—4 — порядковые номера иммунизации БПК ангиотензинов.

* — $P < 0,05$ по сравнению с фоном

торных отношений, опосредующих реализацию аддиктивного поведения в виде приема алкоголя.

Заключение

Таким образом, мотивации аддиктивного поведения строятся по законам доминанты, согласно которым они не только « порождают, формируют и оттачивают процессы своего собственного осуществления, своих собственных органов-новообразований » [32], но и в процессе саморазвития обеспечивают себя автономными источниками активности. Морфофункциональным субстратом этих источников становятся мотивационные структуры гипоталамуса, инициирующие биологически окрашенные формы поведения. Как нам представляется, в условиях конфликтного противостояния в ЦНС доминирующих, но разнонаправленных тенденций, а также под влиянием ПАВ « пейсмейкеры » биологических мотиваций гипоталамуса могут вступать в интеграцию качественно новых мотивационных состояний. В основе этого лежат временно продуктивные нейрофизиологические и нейрохимические процессы кооперации функций при системогенезе поведенческих актов. Становление и стабилизация новых видов поведенческой активности в качестве самостоятельных может иметь адаптивное значение, поскольку расширяет спектр мотивационно-обусловленной деятельности субъекта и одновременно обогащает потенциал его индивидуально приобретенных возможностей. Однако постоянная реализация этих видов поведения лишь с целью компенсации напряжения в конфликте устраняет субъекта от активной деятельности, предопределяя его зависимое от вновь приобретенной потребности существование.

Список литературы

1. Азаров А.В. Формирование влечения к приему алкоголя на структурно-функциональной основе мотивации избегания у крыс // Системные механизмы мотиваций. — М., 1982. — С. 301—304.
2. Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. — М.: Медицина, 1985. — 237 с.
3. Василюк Ф.Е. Психология переживания. — М.: МГУ, 1984. — 199 с.
4. Версмер Л. Компulsiveность и конфликт // Психология и лечение зависимого поведения. — М.: Класс, 2000. — С. 28—55.
5. Гарбузов В.И. Концепция инстинктов и психосоматическая патология. — СПб.: Сотис, 1999. — 319 с.
6. Иванников В.А. Психологические механизмы волевой регуляции. — М.: Педагогика, 1991. — 216 с.
7. Ильин Е.П. Мотивация и мотивы. — СПб.: Питер, 2000. — 508 с.
8. Китаев-Смык Л.А. Психология стресса. — М.: Наука, 1983. — 367 с.
9. Колесов Д.В. Эволюция психики и природа наркотизма. — М.: Педагогика, 1991. — 311 с.
10. Котов А.В. Пластические свойства мотивационного возбуждения // Системные механизмы мотиваций. — М., 1982. — С. 17—21.
11. Котов А.В. Пластичность доминирующей мотивации // Автореф. дисс. на соискание уч. степени д.м.н. — М., 1986. — 42 с.
12. Котов А.В. Гипоталамические механизмы алкогольной мотивации у крыс в эксперименте // Нейрогуморальные основы биологических мотиваций. — Воронеж: ВГУ, 1987. — С. 59—64.
13. Котов А.В. Пластичность доминирующей мотивации // Функциональные системы организма / Ред. К.В.Судаков. — М.: Медицина, 1987. — С. 141—147.
14. Котов А.В. Мотивационно-эмоциональный конфликт в структуре поведенческого акта // Психол. ж. — 1999. — Т. 20, № 6. — С. 62—71.
15. Котов А.В., Зилов В.Г. Пластические свойства мотивации как ведущего компонента системной организации поведения // Вестник АМН СССР. — 1992. — № 2. — С. 17—21.
16. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. — М.: Медицина, 1980. — 358 с.
17. Леонтьев А.Н. Проблемы развития психики. — М.: МГУ, 1981. — 583 с.
18. Мак-Фарленд Д. Поведение животных. — М.: Мир, 1975. — 519 с.
19. Маслоу А. Мотивация и личность. — СПб.: Питер, 2003. — 351 с.
20. Меннинг О. Поведение животных. — М.: Мир, 1982. — 358 с.
21. Протопопов В.П. Исследование высшей нервной деятельности в естественном эксперименте. — Киев: Геомедиздат, 1950. — 211 с.
22. Савельев С.В. Введение в зоопсихологию. — М., 1998. — 292 с.
23. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. — М.: Наука, 1981. — 214 с.
24. Симонов П.В. Мотивированный мозг. — М.: Наука, 1987. — 267 с.
25. Судаков К.В. Биологические мотивации. — М.: Медицина, 1971. — 312 с.
26. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса. — М.: Медицина, 1981. — 280 с.
27. Судаков К.В. Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу. — М.: Горизонт, 1998. — 286 с.
28. Судаков К.В. Гипоталамические механизмы биологических мотиваций как основа формирования алкогольного влечения // Наркология. — 2002. — № 2. — С. 15—31.
29. Судаков К.В., Котов А.В. Нейрофизиологические механизмы алкогольной мотивации // Вестник АМН СССР. — 1983. — № 3. — С. 14—21.
30. Судаков К.В. с соавт. Системогенез алкогольной мотивации // Вопросы наркологии. — 1988. — № 3. — С. 7—14.
31. Толпыго С.М. с соавт. -Липотропин, как фактор пищевой мотивации // Бюлл. эксп. биол. и мед. — Т. 91, № 12. — С. 643—645.
32. Ухтомский А.А. Доминанта. — СПб.: Питер, 2002. — 448 с.
33. Ушаков Г.К. Пограничные нервно-психические расстройства. — М.: Медицина, 1987. — 304 с.
34. Хеккаузен Х. Мотивация и деятельность. — М.: Педагогика, 1986. — Т. 1. — 407 с.
35. Шабанов П.Д. Нейробиология подкрепляющих систем мозга // Актовая речь на VIII Научной конференции ИМО Новгород. — Великий Новгород, 2001. — 51 с.
36. Шабанов П.Д., Штакельберг О.Д. Наркомании. — СПб.: Лань, 2001. — 460 с.
37. Allport G. Trait in motivations' theory // Am. J. of orthopsych. — 1953.
38. De Casparo M. e.a. The angiotensin II receptors // Pharm. Rev. — 2002. — Vol. 52, N 3. — P. 415—472.
39. Fitzsimons J.T. Thirst and salt appetite // Physiol. Rev. — 1998. — Vol. 78, N 3. — P. 583—587.
40. Freud Z. New introductory lectures on psychoanalysis. — N-Y., 1933.
41. Tinbergen N. Social behavior in animal. — L.: Methuen, 1953.