

Алкогольная мотивация у крыс: дифференцированное участие ангиотензинов*

КОТОВ А.В.

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

ТОЛПЫГО С.М.

к.м.н., вед. н. сотр. лаборатории физиологии мотиваций НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина РАМН

ПЕВЦОВА Е.И.

к.б.н., ст. н. сотр. лаборатории физиологии мотиваций НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина РАМН

ОБУХОВА М.Ф.

к.х.н., вед. н. сотр. лаборатории физиологии мотиваций НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина РАМН

Представлены теоретическое обоснование и результаты экспериментов по изучению участия отдельных компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в механизмах становления и реализации алкогольной мотивации как вновь приобретенной формы поведения у крыс. Методом активной иммунизации животных белково-пептидными комплексами ангиотензинов выявлено дифференцированное участие каждого из них в установлении таких лиганд-рецепторных отношений, которые опосредуют формирование влечения к алкоголю и его произвольное потребление. Выдвигается гипотеза о роли аутоиммунных процессов в механизмах развития и стабилизации алкогольной мотивации на структурно-функциональной основе первичной биологической потребности — жажды.

Введение

Алкогольная мотивация у аддиктов обладает такой же побудительной силой, что и первичные биологические влечения. Полиэтиологичность алкогольной мотивации у человека [17, 24], ее гетерогенез у животных в эксперименте [2, 9, 20] вновь и в обостренной форме поднимают два принципиальных вопроса теории поведения. Первый касается проблемы, «как вторичные влечения отделяются от первичных?» [35]; второй — в какой мере сформировавшаяся «автономия мотивов поведения» [25] проявляется на нейрохимическом уровне?

В нашей лаборатории была впервые выдвинута и разрабатывается концепция о системогенезе мотиваций зависимого поведения у животных на структурно-функциональной основе экстремально усиленных естественных биологических влечений [9, 11–13, 20]. В динамике такого способа формирования, например, алкогольная мотивация обнаруживает возрастающую автономизацию и относительную функциональную изолированность от первичной мотивационной основы, на которой она возникает, при этом наиболее радикальные преобразования претерпевает нейрохимический субстрат исходной, базовой биологической мотивации. Как показали исследования, например в ходе надстраивания алкогольной мотивации на «фундаменте механизмов жажды» у животных (длительная насильственная алкоголизация крыс в условиях водной депривации), внутримозговая холинергическая система, а также процессы вне- и внутриклеточной дегидратации в значительной степени вовлекаются в формирование мотивации к потреблению этанола. Так, внутрижелудочковые микроинъекции специфических дипсогенных веществ (гипертонический раствор NaCl, карбохолин, ацетилхолин) вызывают у большого числа животных смену исходного предпочтения приема воды на преимуществен-

ное потребление 20%-ного водного раствора этанола [10, 13, 20]. Это подтверждает справедливость сформулированного еще в 1918 г. В.Вудвортом положения, что механизмы приобретенных мотиваций, становясь самостоятельными, могут «проявлять побудительную силу независимо от первичных влечений как источника энергии» [37].

Существует мнение, что повторный прием алкоголя у аддиктов, особенно при его резкой отмене, обусловлен не «простым поиском удовольствия» или предвкушением переживания эйфории, а в большей степени потребностью «избежать невыносимого напряжения» [18, 34] как отдельного симптома в составе абстинентного синдрома, куда входит также усиленная жажда, относящаяся к наиболее остро переживаемым состояниям [17]. Во время «невыносимого напряжения» и экстремально усиленной жажды человек действует так, «как будто ему грозит тяжелая травма» [18], при этом его поведенческая активность компульсивна, поскольку инициируется мотивациями, относящимися к разряду «укороченных» [5], когда контроль поведенческих актов ослаблен, но их цель, в данном случае алкоголь, как и вода, сохраняется. В контексте сказанного особый смысл приобретает то обстоятельство, что агрегатным состоянием алкоголя, подавляющего «невыносимое напряжение», является жидкость.

Сама жажда формируется не только благодаря осмолитическим механизмам, но и с участием РАС. Отдельные компоненты РАС (ангиотензины I, II, III — A-I, A-II, A-III) являются продуктами процессинга ангиотензиногена (Анг), осуществляющегося под действием ренина, а затем ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Имеются также и альтернативные пути процессинга Анг с участием АПФ и аминопептидаз [29, 32]. Известно, что ангиотензинам принадлежит ведущая роль не только в периферических механизмах жажды, но и в центральных механизмах сопровождающего ее эмоционального напряжения. Считают, что основные физиологические функции перечисленных выше ангиотензинов реализуются главным образом через АТ1-рецепторы, к которым они имеют в различной степени выраженное сродство.

* Работа поддержана РГНФ (проект № 01-06-00277а).

Авторы посвящают статью 30-летию со дня создания научно-педагогического комплекса НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина РАМН с однопрофильной кафедрой ММА им. И.М.Сеченова.

Как показали многочисленные исследования нашей лаборатории, при формировании алкогольной мотивации на структурно-функциональной основе центральных механизмов жажды высоко уязвимым нейрохимическим субстратом в головном мозге и целом организме оказывается РАС [11, 13, 20]. Так, однократное введение А-II в боковые желудочки мозга у крыс с искусственно сформированной на базе основных биологических влечений (жажда, страх и др.) алкогольной мотивацией сопровождается разнообразными и модифицированными (по отношению к модальности исходного мотивационного состояния) эффектами — длительным подавлением приема этанола («модель жажды»), инициацией приема алкоголя («модель страха»), извращением поведенческих реакций на введение антагонистов А-II, специфическими изменениями паттернов импульсной активности нейронов «пейсмейкерных» отделов гипоталамуса и др. [12, 13]. На основании этих данных ранее нами были сформулированы и отстаивались рабочие гипотезы [11, 13, 19, 20], согласно которым в условиях принудительной алкоголизации у животных происходит полная «метаболическая трансформация» пейсмейкеров мотивационных областей гипоталамуса в «центры алкогольной мотивации» [19, 20], а также о замещающем алкогольпротективном действии А-II, оптимизирующего нарушенный этанолом метаболизм нервных клеток гипоталамуса [20]. В настоящее время, несмотря на внешне логическую и экспериментальную обоснованность этих гипотез, мы вынуждены пересмотреть их в связи с рядом противоречащих им фактов и соображений.

Первое. Как следует из экспериментальных данных, у крыс даже с выраженным предпочтением к приему этанола потребление воды, тем не менее, сохраняется, что не согласуется с констатацией полной трансформации «центров жажды» гипоталамуса в «центры алкогольной мотивации» как состоявшегося события [20].

Второе. Наблюдаемое нами отсутствие обычных дипсогенных эффектов внутримозговых микроинъекций А-II обусловлено не радикальным преобразованием функций «центров жажды», а скорее всего связано с десенситизацией АТ₁-рецепторов вследствие длительного лишения воды, предусмотренного процедурой насильственной алкоголизации животных.

Третье. Алкоголизация крыс, возможно, сочетается с такими структурно-молекулярными перестройками части АТ₁-рецепторов, которые сопровождаются извращением их функций. В этих условиях экзогенно введенный А-II (внутримозговые микроинъекции) может по-иному взаимодействовать с «активными центрами» модифицированных алкоголем АТ₁-рецепторов и вызывать длительное подавление искусственно выработанного у животных предпочтения к приему водного раствора этанола. Этот эффект лишь внешне выглядит как алкоголь-протективное (замещающее) действие А-II, а по сути отражает другой характер процессов сигнальной трансдукции, запускаемых измененными алкоголем АТ₁-рецепторами.

Ранее мы упоминали, что мотивации аддиктивного поведения строятся по законам доминанты, согласно которым они не только «...порождают, формируют и оттачивают процессы своего собственного осуществления, своих собственных органов новообразований» [4], но и в ходе саморазвития образуют специфическую химическую интеграцию внутримозговых процессов, а также обеспечивают себя автономными источниками активации на уров-

не подкорковых структур [9, 10]. Новые мотивационные состояния возникают на фоне дезинтеграции текущих системных процессов и нарастающего напряжения функций в ЦНС, стремящихся к уравниванию [23] в границах психического гомеостаза [16]. Внешним выражением такого уравнивания могут являться реализация аффективного поведения и смещенной активности, а также формирование в устойчивой форме квазипотребностей (например, алкогольной мотивации). Считают [23], что устойчивость вновь сформировавшихся квазипотребностей зависит от *степени их связи с истинными потребностями* (здесь и далее курсив наш. — Авторы). В связи с вышесказанным представлялось целесообразным на примере алкогольной зависимости провести направленный поиск тех функциональных преобразований, которые обеспечивают вовлечение и сопряженное участие нейрохимических механизмов как в реализации базовых биологических (жажда), так и в интеграции приобретенных мотивационных состояний (алкогольная мотивация) и, в конечном итоге, — в системогенезе новых поведенческих актов (поиск и прием алкоголя). Как мы отмечали, в нейрохимической интеграции такого фундаментально мотивационного состояния, как жажда, ключевые позиции занимает РАС. Можно предположить, что в процессе алкоголизации эффекторные пептиды РАС радикально изменяют свои функции. Об этом свидетельствуют экспериментальные и клинические данные, указывающие на специфическую динамику некоторых компонентов РАС по мере прогрессирующего развития алкогольной зависимости у животных и человека [6, 31, 33, 36]. Представляло особый интерес на примере РАС выяснить, в какой степени ее компоненты сохраняют либо видоизменяют свои функции в процессах функционального преобразования механизмов истинной потребности во вновь сформированную квазипотребность [23].

Становление алкогольной мотивации как инициативного звена вновь организующейся формы целенаправленного поведения происходит с участием пептидергических соединений и является долгосрочным процессом. Регуляторные пептиды существуют в организме не только в свободной, но и в связанной с эндогенными белками форме [7, 26, 28, 38]. Как нами было показано, эти своеобразные «химерные» соединения играют самостоятельную физиологическую роль в интегративной деятельности мозга и организма в целом [14, 15, 21]. Комплексы пептидов с белками характеризуются пролонгированным действием, расширенным спектром биологической активности и проявляют свои функции, главным образом, по отношению к приобретенным формам поведения [15, 21]. Предполагается, что такого рода белково-пептидные комплексы (БПК) обеспечивают включение иммунных механизмов в процессы становления новых форм поведенческой активности. При этом, например, свободные ангиотензины обеспечивают инициацию жажды, а ангиотензины, связанные с белком, выполняют функции длительного поддержания питьевого мотивационного возбуждения. Поэтому в связи с общими целями работы наиболее адекватным казалось использование такого экспериментального метода, который позволил бы в устойчивой форме и длительно изменять (увеличивать) активность отдельных компонентов РАС у животных. В качестве такого методического приема был выбран иммунологический способ коррекции активности пептидергических систем. Обычно этот метод используют для так называемой инверсной ре-

гуляции функций [1, 3], полагая что в условиях иммунизации вследствие искусственно достигаемого дефицита тех или иных эндогенных биологически активных соединений (например, нейропептидов) в организме можно достичь желаемого «выпадения» из спектра физиологической активности того или иного процесса или функции. Между тем, наш собственный экспериментальный опыт иммунизации интактных животных БПК компонентов РАС свидетельствует об обратном — существенном и долгосрочном увеличении содержания эндогенных ангиотензинов и активности РАС на фоне отчетливого иммунного ответа в виде увеличения титров специфических антител к ним [8, 22]. Предполагали, что с помощью иммунологического метода станет возможной оценка инициативной роли и степени избирательного участия каждого из указанных компонентов РАС как в феноменах становления, так и в реализации влечения к алкоголю, сформированного на структурно-функциональной основе биологической мотивации жажды у крыс.

Материалы и методы исследования

Эксперименты были выполнены на двух группах крыс (самцы популяции «Вистар», исходная масса тела 200 г). Обе группы животных подвергались активной иммунизации БПК Анг, А-I, А-II и А-III в смеси с полным адъювантом Фрейнда в соотношении 1:1 (подкожно, 4–6 раз с интервалом 14 дней, в дозе 100–150 мкг/кг каждого пептида, химически связанного с бычьим сывороточным альбумином — БСА).

I группа крыс (n=60) после иммунизации подвергалась хронической алкоголизации (т.е. выработке зависимости) путем предоставления 20%-ного раствора этилового спирта в качестве единственного источника жидкости в течение 2 мес. Затем животных помещали в условия свободного выбора между водой и 20%-ным раствором этанола, и у них оценивали на предмет предпочтения суточное потребление воды и алкоголя. У II группы животных (n=63) иммунизацию осуществляли, наоборот, после алкоголизации. При этом у крыс в условиях свободного выбора измеряли суточное потребление алкоголя и воды.

Контрольным животным (n=106) в обеих группах вместо активной иммунизации БПК ангиотензинов по аналогичной схеме вводили физиологический раствор. На заключительных этапах экспериментов всем крысам осуществляли инъекции ингибитора ангиотензинпревращающего фермента капотена (внутрибрюшинно, доза 300 мкг/кг) с целью направленного снижения уровня эндогенных ангиотензинов.

У всех животных на 10–12-й день после 2-й и 5-й иммунизаций отбирали пробы крови для определения титра специфических антител к Анг, А-I, А-II и А-III методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Синтез БПК ангиотензинов осуществляли карбодиймидным методом. При использовании бифункционального связывающего соединения (1-циклогексил-3(2-морфолиноэтил)-карбодиймид) химически соединяли молекулы пептидов с молекулами БСА, образуя тем самым конъюгаты ангиотензинов с белком. Степень связывания пептидов с белком-носителем определяли с применением хроматографического анализа по изменению аминокислотного состава кислотных гидролизатов конъюгатов и белков-носителей, обработанных связующим соединением. Наряду с этим оценивали включение в состав конъюгатов, меченных по I²⁵ пептидов. Полученные данным способом конъюгаты содержали 10–12 молекул пептида на

1 молекулу белка. БПК Анг, А-I, А-II и А-III с БСА рассматривали в качестве аналогов эндогенных соединений такого рода.

Результаты

Эффекты активной иммунизации БПК (Анг, А-I, А-II и А-III) при формировании алкогольной мотивации

В этом разделе представлены данные о характере потребления этанола у алкоголизированных животных, предварительно (до начала алкоголизации) подвергнутых активной иммунизации БПК ангиотензинов (рис. 1).

Ангиотензиноген. Обнаружено, что у крыс, предварительно иммунизированных БПК Анг, после насильственной алкоголизации в условиях свободного выбора наблюдается более выраженное предпочтение к приему алкоголя по сравнению с контрольными животными. При этом среднесуточный суммарный объем потребляемых жидкостей достоверно не изменялся. Введение блокатора АПФ капотена этим животным не изменяло прием обеих жидкостей. Однако инъекции капотена контрольным крысам (неиммунизированным) приводили к достоверному снижению потребления алкоголя.

Ангиотензин I. У предварительно иммунизированных крыс после процедуры алкоголизации в условиях свободного выбора наблюдалось увеличение потребления этанола, которое сочеталось с уменьшением приема воды. При этом суммарный объем потребляемых жидкостей достоверно не различался ни у опытных, ни у контрольных животных. Введение капотена иммунизированным крысам не сопровождалось видимыми эффектами.

Ангиотензин II. Активная иммунизация крыс, проведенная до их алкоголизации, существенно и достоверно снижала у них потребление алкоголя по сравнению с контрольными животными (рис. 1). Одновременно прием воды у этих крыс достоверно не отличался от контрольных. Не было обнаружено также достоверных различий среднесуточных суммарных объемов потребляемых жидкостей в опытной и контрольной группах крыс. Капотен также не оказывал влияния на потребление воды и этанола у иммунизированных животных.

Ангиотензин III. Эффекты активной иммунизации характеризовались отчетливым увеличением потребления алкоголя и уменьшением приема воды по сравнению с контрольной группой крыс (рис. 1). Специфической особенностью явилось снижение суточного суммарного объема потребляемых жидкостей. Как и в двух предыдущих случаях, инъекции капотена иммунизированным животным оказались неэффективными.

В этом разделе исследований было выявлено также, что иммунизации БПК Анг, А-I, А-II и А-III с БСА, осуществляемая до процедуры алкоголизации, сопровождалась достоверным увеличением значений титров специфических антител к соответствующим ангиотензинам (табл. 1), которое сохранялось на высоком уровне и после формирования алкогольной зависимости. У неиммунизированных крыс в ходе алкоголизации также появлялись аутоантитела к ангиотензинам, но со значительно меньшими значениями титров.

Эффекты активной иммунизации БПК (Анг, А-I, А-II и А-III) при реализации алкогольной мотивации

В настоящем разделе работы представлены данные о потреблении этанола и воды (в ситуации свободного выбора) в процессе активной иммунизации у предварительно алкоголизированных животных.

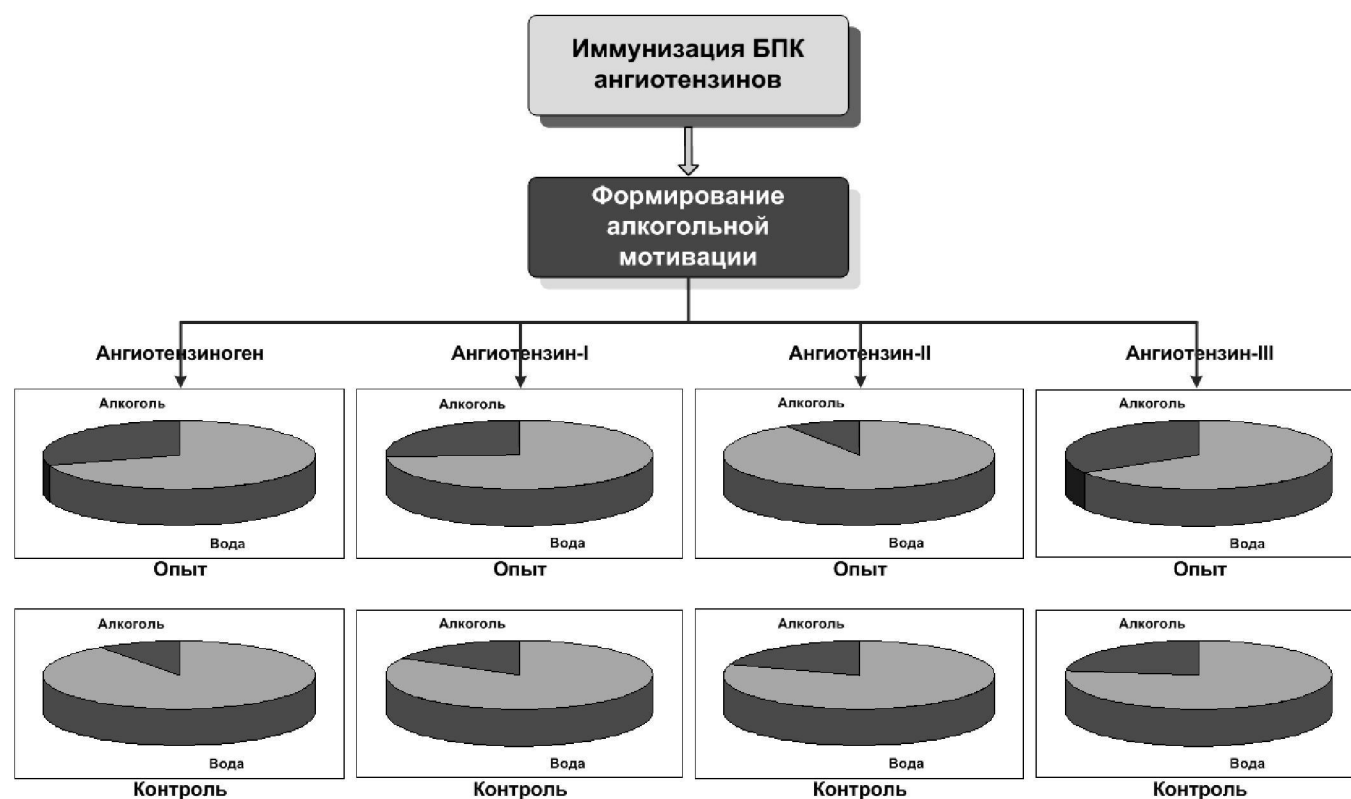


Рис. 1. Потребление воды и этанола у алкоголизованных крыс, подвергнутых предварительной активной иммунизации БПК ангиотензинов, в условиях свободного выбора

Ангиотензиноген. У крыс с предварительно сформированной алкогольной мотивацией активная иммунизация приводила к снижению приема как воды, так и этанола (рис. 2А). Введение капотена приводило у них к увеличению потребления алкоголя, но не воды.

Ангиотензин I. В условиях активной иммунизации у крыс опытной группы на начальном этапе (после 1-й иммунизации) наблюдалось отчетливое подавление приема этанола, сменявшееся затем восстановлением фонового уровня его потребления. Прием воды выраженно увеличивался после 1-й иммунизации, а в последующем (после 2–6 иммунизаций) последовательно достоверно уменьшался (рис. 2Б). Основным эффектом активной иммунизации явилось достоверное снижение среднесуточного суммарного объема потребляемых жидкостей. Введение

капотена иммунизированным животным было неэффективным.

Ангиотензин II. У животных с предварительно сформированной алкогольной мотивацией было показано, что иммунизация приводила к достоверному увеличению потребления алкоголя практически у всех животных. При этом наиболее выражено данный эффект проявлялся у крыс с исходно низким уровнем предпочтения этанола. Потребление воды у иммунизированных животных достоверно не изменялось, а в отдельных случаях наблюдалась тенденция к его уменьшению (рис. 2В). Инъекции капотена иммунизированным животным не вызывали видимых эффектов.

Ангиотензин III. Активная иммунизация отчетливо подавляла прием этанола (после 1–5-й иммунизаций), вос-

Таблица 1

Средние значения титров антител к ангиотензинам у крыс, иммунизированных БПК ангиотензинов до алкоголизации

БПК	Фон	После серии иммунизаций		После алкоголизации	
		Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
Анг	1:80 20	1:6170 1020***	1:120 40	1:6930 1240***	1:420 90#
А-I	1:60 20	1:6630 980***	1:80 30	1:6140 1040***	1:320 60#
А-II	1:60 10	1:480 70*	1:80 30	1:640 120#	1:320 80#
А-III	1:40 10	1:380 60*	1:60 20	1:460 100#	1:270 70#

Примечание. * – $P < 0,05$, *** – $P < 0,001$ по сравнению с контролем, # – $P < 0,05$ по сравнению с фоном

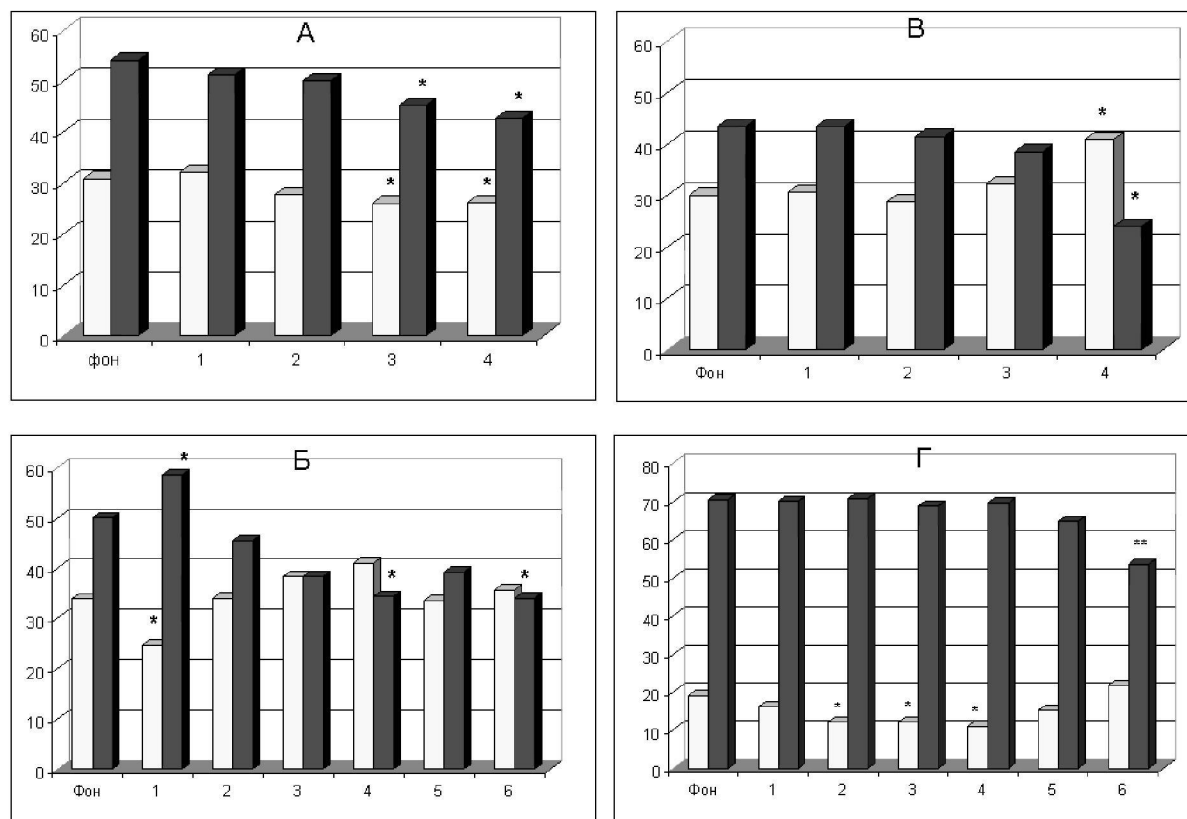


Рис. 2. Эффекты активной иммунизации БПК Анг (А), А-I (Б), А-II (В) и А-III (Г) на потребление воды (темные столбики) и этанола (светлые столбики) у предварительно алкоголизированных крыс в условиях свободного выбора.

По оси ординат – среднесуточный объем потребляемой жидкости (мл); арабскими цифрами обозначены порядковые номера иммунизаций; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с фоном.

становившийся до фонового уровня потребления на заключительном этапе (после 6-й иммунизации) у крыс с выработанной алкогольной зависимостью. Потребление воды в течение почти всего периода иммунизации оставалось на высоком уровне, превышая прием воды у контрольных животных. У всех иммунизированных крыс с предварительно сформированной алкогольной мотивацией на фоне активной иммунизации регистрировалось небольшое уменьшение суммарного суточного объема потребляемых жидкостей (рис. 2Г). Как и в двух предыдущих случаях, капотен не вызывал изменений в потреблении жидкостей.

Обнаружено, что иммунизация БПК Анг, А-I, А-II и А-III с БСА после хронической алкоголизации приводит к достоверному увеличению титров специфических антител к соответствующим ангиотензинам. У неиммунизированных, контрольных, крыс также выявлялись аутоантитела к вышеуказанным пептидам, но с невысокими значениями титров специфических антител (табл. 2).

Обсуждение результатов

Приведенные данные свидетельствуют, что активная иммунизация крыс БПК ангиотензинов в устойчивой фор-

Таблица 2

Средние значения титров антител к ангиотензинам у предварительно алкоголизированных крыс после серии иммунизаций БПК ангиотензинов

БПК	Фон	После алкоголизации		После серии иммунизаций	
		Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
Анг	1:80 20	1:1020 130###	1:920 110###	1:6860 1340***	1:880 100###
А-I	1:60 20	1:780 80###	1:800 100###	1:2180 280**	1:820 110###
А-II	1:60 10	1:420 70##	1:460 60##	1:800 90*	1:440 80##
А-III	1:40 10	1:360 70##	1:380 70###	1:720 70*	1:400 70###

Примечание: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$ по сравнению с контролем, ## – $P < 0,01$, ### – $P < 0,001$ по сравнению с фоном

ме модулировала (облегчала, подавляла) как формирование, так и реализацию алкогольной мотивации у крыс.

Как мы отмечали, использованная процедура иммунизации БПК ангиотензинов запускает в организме ряд процессов, сопровождающихся увеличением (возможно компенсаторным) содержания в крови отдельных компонентов РАС на фоне выраженного иммунного ответа в виде повышения титров специфических к ним антител. Представляется, что вследствие этого происходят многообразные изменения как исходных лиганд-рецепторных отношений в границах РАС, так и процессов синтеза новых модифицированных молекул ангиотензинов, связанных с белком, и мембранных рецепторов к ним. При этом характер выявляемых изменений зависел от того, какой из компонентов РАС входил в состав БПК.

Как известно, этанол при длительном воздействии изменяет структуру белков крови и внеклеточных жидкостей [27, 30] и, возможно, циркулирующих в крови эндогенных БПК ангиотензинов. Этанол также модифицирует структуру и функцию АТ1-рецепторов и сформировавшихся мембранных рецепторов к БПК ангиотензинов. Вероятно, часть лигандов и рецепторов к ним не подвергается этой модификации. Убедительным свидетельством в пользу нашего предположения являются представленные выше данные о появлении аутоантител к ангиотензинам у неиммунизированных животных в процессе их алкоголизации.

В нашей работе фактически создавались две экспериментальные ситуации:

повышение активности РАС путем предварительной активной иммунизации БПК ее отдельных компонентов с последующей алкоголизацией животных;

повышение активности РАС путем активной иммунизации БПК ее отдельных компонентов у предварительно алкоголизованных животных.

Это позволило выявить избирательное и в разной степени выраженное участие ангиотензинов в процессах как формирования (становления), так и реализации (произвольный прием этанола) алкогольной мотивации у крыс.

В первой экспериментальной ситуации предварительная активная иммунизация крыс БПК, включающих как Анг, так и А-I (предшественники эффекторных А-II и А-III), приводила, по-видимому, к существенному увеличению содержания в крови практически всех продуктов процессинга Анг и их последующему связыванию с эндогенными белками с образованием БПК. Это сопровождалось образованием специфических мембранных рецепторов к этим БПК всех ангиотензинов. При последующей алкоголизации происходила модификация циркулирующих в крови БПК ангиотензинов, образовавшихся в результате активной иммунизации, мембранных рецепторов к ним, а также мембранных АТ1-рецепторов. Это сочеталось с появлением у крыс предпочтения к приему этанола на фоне снижения количества потребления воды, т.е., облегчалось становление алкогольной мотивации. При этом суммарный объем потребляемой жидкости оставался постоянным. Таким образом, в процессе алкоголизации (на модели жажды) иммунизированных животных в границах РАС устанавливались качественно новые лиганд-рецепторные отношения, которые создавали основу для формирования на базе *истинной потребности* квазипотребности, обуславливающей приобретенную мотивацию к потреблению алкоголя. Сохранившийся, хотя и уменьшенный (по сравнению с фоновым потреблением жидкости),

прием воды, возможно, опосредовался немодифицированными в ходе алкоголизации БПК ангиотензинов, мембранными рецепторами к ним и АТ1-рецепторами.

Предварительная (до начала алкоголизации) иммунизация крыс БПК, включающим эффекторный пептид А-III, как и в случаях с Анг и А-I, вызвала увеличение потребления этанола. При этом прием воды у животных, как и суммарный объем потребляемой жидкости, достоверно снижался. Ход развития изменений был, по-видимому, следующим. На фоне иммунизации в крови животных возрастал уровень эндогенного А-III. Известно, что физиологическое действие А-III, образующегося при расщеплении А-II, опосредуется через АТ1-рецепторы. Однако сродство А-III к АТ1-рецепторам значительно меньше, чем у А-II [29, 32]. Считают, что А-III участвует преимущественно в регуляции объема циркулирующей крови и инициирует гиповолемическую (а не гиперосмотическую) жажду, а также выраженную артериальную гипертензию. Наряду с этим известно, что на фоне повышения артериального давления у животных потребление воды существенно снижается [29, 32]. Наблюдавшееся в наших опытах достоверное повышение приема алкоголя у иммунизированных крыс после алкоголизации (в условиях водной депривации), скорее всего, было обусловлено характером взаимодействия А-III с модифицированными рецепторами к БПК А-III и АТ1-рецепторами. Снижение суммарного объема потребляемой жидкости (за счет воды), в свою очередь, было связано с первичными нарушениями регуляции объема циркулирующей крови и повышением АД и их дальнейшей стабилизацией. Следовательно, приобретенная мотивация к потреблению алкоголя на базе истинной потребности (жажды) с участием компонента РАС — А-III, формировалась с участием иных, отличных от описанных для Анг и А-I механизмов.

В случаях активной иммунизации крыс БПК, включающим основной эффекторный пептид РАС — А-II, развитие событий, вероятно, имело другой характер. Процедура иммунизации в значительной степени обусловила подавление формирования влечения к алкоголю у крыс. Гипотетически развитие данного феномена шло по следующему пути. При иммунизации формировались мембранные рецепторы к БПК А-II, которые по конформационным характеристикам, вероятно, были сходны с АТ1-рецепторами. Наблюдалось также и увеличение содержания эндогенного А-II, связанного с белком. В ходе последующей алкоголизации (в условиях водной депривации) происходила модификация структуры рецепторов к БПК А-II и АТ1-рецепторов, а также структурная перестройка БПК А-II и других ангиотензинов, связанных с белками, циркулирующими в крови. Известно, что А-II характеризуется максимальным сродством к АТ1-рецепторам, модификация этанолом которых могла привести не только к перестройкам конформации их основных активных центров, но и появлению новых мест связывания с лигандами. Это создало предпосылки для сложных взаимодействий модифицированных и немодифицированных форм БПК А-II на уровне активных центров АТ1-рецепторов, итогом которых явилось полное преобразование их функциональных характеристик, а следовательно, запускаемых ими каскадов сигнальной трансдукции и эффекторных ответов. В этом случае становления квазипотребности на основе истинной потребности не происходило, а на поведенческом уровне это проявилось в подавлении процесса формирования влечения к алкоголю.

Во второй экспериментальной ситуации предварительная алкоголизация крыс, предусмотренная схемой проведения опытов, сопровождалась модификацией мембранных рецепторов к свободным (АТ1-рецепторы) и связанным с белками ангиотензином. Модификации подвергались также и БПК ангиотензинов, циркулирующих в крови, о чем свидетельствовало наличие аутоантител к ангиотензином у неиммунизированных животных. Часть лигандов и рецепторов при данном воздействии сохраняла свои исходные структурно-функциональные свойства. У всех алкоголизованных животных наблюдали также отчетливое снижение (по сравнению с интактными) потребление жидкости вообще. При последующей активной иммунизации алкоголизованных животных БПК Анг наблюдалось достоверное подавление приема алкоголя, воды и, в результате, суммарного объема потребляемых жидкостей. В ходе активной иммунизации крыс БПК Анг, по-видимому, происходило формирование мембранных рецепторов к этому БПК, возрастало содержание в крови связанного с белком Анг, а также и всех продуктов его процессинга. Вследствие этих преобразований развивалась десенситизация оставшихся немодифицированными АТ1-рецепторов, уменьшение их количества, и в итоге — снижение их функциональной активности. С другой стороны, иммунизация потенцировала также и те аутоиммунные процессы, которые были инициированы самой процедурой алкоголизации. В конечном счете, преобразовавшиеся в ходе алкоголизации лиганд-рецепторные отношения в рамках РАС после дополнительной перестройки в процессе иммунизации оказались функционально несостоятельными. Это привело к нарушению механизмов реализации как истинной потребности, так и сформированной на ее основе квазипотребности в приеме этанола.

В условиях активной иммунизации предварительно алкоголизованных животных БПК А-I также были выявлены достоверное снижение суммарного объема потребляемых жидкостей и фазный характер изменений приема алкоголя и воды. В целом, динамика и характер молекулярно-клеточных преобразований имели, по нашему мнению, ту же природу, что и при иммунизации крыс БПК Анг. Наблюдавшиеся фазные изменения приема алкоголя и воды, вероятно, были обусловлены взаимодействием свободного и связанного с белком А-I как с немодифицированными АТ1-рецепторами, так и с образующимися в ходе иммунизации рецепторами к БПК А-I.

В наших исследованиях было обнаружено, что, в отличие от БПК Анг и А-I, иммунизация предварительно алкоголизованных крыс БПК А-III не сопровождалась изменениями суммарного объема потребляемых жидкостей, который тем не менее был значительно выше по сравнению с контрольными животными. При этом было отмечено достоверное снижение потребления этанола, сочетавшееся с увеличением приема воды. Как мы отмечали, участие А-III в механизмах формирования алкогольной мотивации иное, чем у Анг и А-I. Наблюдаемые нами эффекты иммунизации, по-видимому, были обусловлены сопутствующим увеличением уровня А-III в крови и других биологических жидкостях и его взаимодействием с немодифицированными этанолом АТ1-рецепторами и вновь образовавшимися рецепторами к БПК А-III. Фактически следствием иммунизации у алкоголизованных животных стали подавление реализации вновь сформированной алкогольной мотивации и облегчение механизмов реализации жажды как базовой истинной потребности.

Иммунизация крыс БПК, включающим основной эффекторный пептид РАС — А-II, после их алкоголизации сопровождалась некоторым снижением суммарного объема потребляемых жидкостей. В отличие от всех других ангиотензинов было обнаружено отчетливое и достоверное увеличение приема алкоголя, сочетавшееся с выраженным уменьшением потребления воды. Как нами было отмечено выше, в ходе алкоголизации (в условиях водной депривации) произошла, по-видимому, модификация структуры АТ1-рецепторов и рецепторов к БПК А-II, сформировавшихся в результате аутоиммунных процессов, инициированных циркулирующими в крови структурно измененными БПК А-II. Индуцированный нами иммунный ответ развивался на базе уже измененных этанолом лиганд-рецепторных отношений в границах РАС. В этих условиях возникала конкуренция между лигандами (повышение содержания свободного и связанного с белком А-II и модифицированных БПК ангиотензинов) за места связывания на модифицированных и не модифицированных этанолом АТ1-рецепторах и рецепторах к БПК А-II. Это, по-видимому, явилось основой для функциональной автономизации вновь сформированной алкогольной мотивации и ее «отрыва» от базовой мотивационной основы.

Заключение

Полученные данные позволяют предполагать, что модификация этанолом мембранных рецепторов и БПК ангиотензинов запускает целый ряд аутоиммунных процессов, способствующих стабилизации и закреплению вновь приобретенного в экстремальных условиях (усиленная жажда) навыка. Обнаруженное нами участие компонентов РАС в этих процессах имеет избирательный характер как в ходе формирования алкогольной мотивации, так и при реализации вновь приобретенной формы поведения в виде произвольного приема алкоголя. Этанол, модифицируя активность компонентов РАС, играющих ключевую роль в обеспечении удовлетворения исходной биологической потребности (жажды), создает нейрохимическую основу для их участия в новом мотивационном процессе. Включение иммунных механизмов опосредует стабилизацию новых лиганд-рецепторных отношений в границах РАС, которые обнаруживают черты как функционального сродства, так и относительной независимости (вплоть до полной автономизации) новой мотивации от первичной потребности.

Список литературы

1. Ашмарин И.П. Аутоантитела регуляторы биохимических и физиологических процессов в здоровом организме. Место в филогенезе и среди других эндогенных регуляторов // Журн. эволюц. биохим. и физиол. — 1997. — Т. 33, № 2. — С. 228–233.
2. Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. — М.: Медицина, 1985. — 237 с.
3. Данилова Р.А., Ашмарин И.П. Инверсная иммунорегуляция поведения и проблема существования регуляторных аутоантител // Усп. физиол. наук. — 1994. — Т. 25, № 1. — С. 3–23.
4. Зинченко В.П. Гипотеза о происхождении учения А.А.Ухтомского о доминанте // Материалы конф., посвящ. 125-летию со дня рождения А.А.Ухтомского. — СПб, 2000. — С. 34.
5. Ильин Е.П. Мотивация и мотивы. — СПб.: Питер, 2000. — 508 с.
6. Келешева Л.Ф. Ренин-ангиотензиновая система в механизмах алкогольной мотивации: Автореф. дисс. на соискание учен. степени д.м.н. — М., 1993. — 43 с.
7. Климов П.К. Физиологическое значение пептидов мозга для деятельности пищеварительной системы. — Л.: Наука, 1986. — 256 с.

8. Комиссарова Н.В., Толпыго С.М., Полинцев Ю.В. и др. Биохимические и функциональные изменения при иммунизации крыс ангиотензином II // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1989. — Т. 105, № 8. — С. 181—185.
9. Котов А.В. Две биологические модели зависимого поведения (теоретико-экспериментальное обоснование) // Наркология. — 2003. — № 7. — С. 5—13.
10. Котов А.В. Мотивационно-эмоциональный конфликт в структуре поведенческого акта // Психологический журнал. — 1999. — Т. 21, № 6. — С. 3—18.
11. Котов А.В. Пластичность доминирующей мотивации // Функциональные системы организма / Под ред. К.В.Судакова. — М.: Медицина, 1987. — С. 141—146.
12. Котов А.В., Зилов В.Г. Пластические свойства мотивации как ведущего компонента системной организации поведения // Вестник АМН СССР. — 1992. — № 2. — С. 17—21.
13. Котов А.В., Келешева Л.Ф., Судаков К.В. Искусственная алкогольная мотивация у крыс, особенности ее нейрохимических механизмов // Докл. АН СССР. — 1979. — Т. 246, № 1. — С. 243—246.
14. Котов А.В., Толпыго С.М., Певцова Е.И., Обухова М.Ф. Белково-пептидные комплексы ангиотензинов в механизмах мотивации жажды // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. — 2002. — Т. 88, № 6. — С. 686—698.
15. Котов А.В., Толпыго С.М., Певцова Е.И., Обухова М.Ф. Белково-пептидные комплексы в механизмах врожденных и приобретенных форм поведения // Вестник РАМН. — 2001. — № 4. — С. 36—43.
16. Полежаев Е.Ф. Нейроконфликтная природа целеполагающего процесса // Психологические механизмы целеобразования / Под ред. О.К.Тихомирова. — М.: Наука, 1977. — С. 233—249.
17. Пятницкая И.Н. Наркомания: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1994. — 544 с.
18. Сабшин Э. Психоаналитические исследования аддиктивного поведения: Обзор // Психология и лечение зависимого поведения / Под ред. С.Даулинга. — М.: Независимая фирма «Класс», 2000. — (Библ. психологии и психотерапии, вып. 85). С. 13—27.
19. Судаков К.В. Гипоталамические механизмы биологических мотиваций как основа формирования алкогольного влечения // Наркология. — 2002. — № 2. — С. 15—31.
20. Судаков К.В., Котов А.В., Келешева Л.Ф., Мещеряков А.Ф., Азаров А.В. Нейрофизиологические основы формирования алкогольной мотивации в эксперименте // Вопросы наркологии. — 1990. — № 3. — С. 7—14.
21. Толпыго С.М. Конъюгированные формы ангиотензина-II и -эндорфина в системной организации целенаправленного поведения // Вестник РАМН. — 1999. — № 6. — С. 52—56.
22. Толпыго С.М., Елистратова И.А., Певцова Е.И. и др. Особенности физиологических реакций при длительной иммунизации крыс белковыми конъюгатами ангиотензина-II // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1990. — Т. 110, № 12. — С. 563—565.
23. Хекгаузен Х. Мотивация и деятельность. — М.: Педагогика, 1986. — Т. 1. — 407 с.
24. Шабанов П.Д., Штакельберг О.Д. Наркомании. — СПб.: Лань, 2001. — 460 с.
25. Allport G.W. Personality: A physiological interpretation. — N.Y., 1937.
26. Cheng K.W., Friesen H.F. Isolation and characterization of human neurophysin // J. Clin. Endocrinol. — 1972. — Vol. 34. — P. 165—168.
27. Cowen M.S., Chen Feng, Lawrence A.J. Neuropeptides: implications for alcoholism. // J. Neurochemistry. — 2004. — Vol. 89, № 2. — P. 273—285.
28. Cox G.N., McDermott M.J., Merkel E. et al. Recombinant human insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-1 inhibits somatic growth stimulated by IGF-1 and growth hormone in hypophysectomized rats // Endocrinology. — 1994. — Vol. 135, № 5. — P. 1913—1919.
29. De Casparo M. e.a. The angiotensin II receptors // Pharm. Rev. — 2002. — Vol. 52, № 3. — P. 415—472.
30. Diamond I., Gordon A.S. Cellular and molecular neuroscience of alcoholism // Physiol. Rev. — 1997. — Vol. 77, № 1. — P. 1—20.
31. Fitts D.A., Hoon R.G. Ethanol-induced changes in plasma proteins, angiotensin II, and salt appetite in rats // Behav. Neurosci. — 1993. — Vol. 107, № 2. — P. 399—345.
32. Fitzsimons J.T. Thirst and salt appetite // Physiol. Rev. — 1998. — Vol. 78, № 3. — P. 583—687.
33. Maul B., Siems W.E., Hoehe M.R., Grecksch G., Bader M. Alcohol consumption is controlled by angiotensin II // The FASEB Journal. — 2001. — Vol. 15, № 10. — P. 1640—1642. (doi:10.1096/fj.00—0797fje Publ. online May 29, 2001).
34. Savitt R. Psychoanalytic studies on addiction: Ego structure in narcotic addiction // Psychoanal. Quart. 1963. — Vol. 32. — P. 43—57.
35. Tolman E.C. Purposive behavior in animals and men. — N.Y., 1932.
36. Weisinger R.S., Blair-West J.R., Burns P., Denton D.A. Intracerebroventricular infusion of angiotensin II increases water and ethanol intake in rats // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 1999. — Vol. 277, № 1. — P. R162—R172.
37. Woodworth R.S. Dynamic psychology. — N-Y., 1918.
38. Zimmermann E.A., Robinson A.G. Hypothalamic neurons secreting vasopressin and neurophysin // Kidney Int. — 1976. — Vol. 10. — P. 12—24.

ALCOHOL MOTIVATION IN RATS: DIFFERENT ROLE OF ANGIOTENSINS

KOTOV A.V.	Dr.med.sci., professor, P.K.Anokhin Institute of Normal Physiology, Russian AMS, Moscow Institute of Medical Education, Ya.Mudri Novgorod State University, Veliki Novgorod
TOLPYGO S.M.	Cand.med.sci., leading researcher of lab. of motivation physiology, P.K.Anokhin Institute of Normal Physiology
PEVTSOVA E.I.	Cand.biol.sci., senior researcher of lab. of motivation physiology, P.K.Anokhin Institute of Normal Physiology
OBUKHOVA M.F.	Cand.chem.sci., leading researcher of lab. of motivation physiology, P.K.Anokhin Institute of Normal Physiology

Some theoretical principles and experimental data about differential participation of angiotensins in mechanisms of alcohol motivation in rats are presented. The active immunization of rats by protein-peptide complexes of renin-angiotensin system components before and under alcoholization are used. The hypothesis about autoimmune processes involved in development and realization of alcohol intake as learned form of goal-directed behavior proposed.