

Функциональное состояние мозговой системы положительного подкрепления в условиях интоксикации летучими органическими соединениями (перспективы моделирования политоксикоманий)

ГЕЙКО В.В.

к.б.н., в.н.с. лаб. нейрофизиологии и иммунологии Института неврологии, психиатрии и наркологии
АМН Украины, Харьков

Представлен анализ результатов изучения хронической интоксикации различными летучими органическими соединениями на функциональное состояние мозговой системы положительного эмоционального подкрепления у крыс, свидетельствующих об определенных нейрофизиологических механизмах патологической зависимости и подтверждающих возможность моделирования политоксикоманий в эксперименте на животных.

Введение

Актуальность изучения механизмов развития токсикоманий обусловлена тем, что широко распространенные летучие органические соединения (ЛОС) бытового назначения чаще всего являются первичными психоактивными веществами (ПАВ), наиболее доступными для детей и подростков до их контакта с другими, так называемыми тяжелыми наркотиками. Известно, что у лиц, злоупотребляющих ЛОС, потребление каннабиса, опиатов, стимуляторов, депрессантов ЦНС и галлюциногенов в 2–7 раз выше, чем среди лиц без признаков зависимости от ЛОС [4, 5]. Другими словами, ингалянты являются препаратами экспрессии риска развития патологического влечения к веществам с аддиктивным потенциалом, а изучение механизмов полинаркотизации представляет теоретический и практический интерес для разработки подходов к профилактике и терапии токсикоманий.

Многолетними исследованиями нашей лаборатории показано, что мозговой системе положительного эмоционального подкрепления принадлежит определяющая роль в формировании патологических влечений [1, 2, 3]. На основании этого самостимуляция мозга, являющаяся моделью положительного эмоционального реагирования, отражает механизмы реализации аддиктивных свойств ПАВ. Так как ингаляционные токсикомании наиболее распространены среди подростков, экспериментальные исследования проводились с использованием животных пубертатного возраста.

Целью работы являлось изучение последовательного влияния различных ЛОС на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс в условиях хронической интоксикации.

Методы исследования

Исследование выполнено в хроническом эксперименте на 10 нелинейных белых крысах-самцах 3-месячного возраста массой 180–200 г. Ингалирование ЛОС осуществляли в герметичной камере с прозрачными стенками объемом 5 л, для чего использовали клей "Момент-1" промышленного производства и химически чистый ацетон. Крысам под общим наркозом имплантировали никромовые электроды в область латерального гипоталамуса. Самостимуляция мозга инициировалась электрическим током прямоугольной формы частотой 100 Гц, силой 25–100 мкА и длительностью посылки импульса 0,5 с

в течение 30 мин до и 30 мин после первоначальной и очередных ингаляций с количественным учетом нажатий на педаль за 5-минутные интервалы. Эмоциональное поведение оценивалось по интенсивности общей двигательной и ориентировочно-исследовательской активности до, во время и после пребывания крыс в ингаляционной камере, а также в условиях привычного обитания.

Результаты и обсуждение

В первой серии исследований при первоначальных контактах с клеем "Момент-1" у крыс в процессе ингалирования отмечалась непродолжительная (1–2 мин) ориентировочная реакция, сопровождавшаяся выраженной поисковой активностью. В последующие 3–5 мин двигательное возбуждение либо замирание в напряженных позах, как правило, сменялось общим расслаблением. К 8–10 мин в 75% наблюдений регистрировались нарушения координации, атаксия, навязанный груминг и мажежные движения. При возвращении крыс в привычные условия стадного обитания на протяжении 5 мин сохранялись элементы, отражающие нейротоксический характер влияния паров клея: дискоординация и "приглушенность", нередко отряхивание и фыркание, импульсивный груминг и почесывание, что перемежалось спонтанными вспышками двигательной деятельности в виде хаотических перебежек, "метаний" по клетке, отбрасывания опилок передними конечностями. При этом сохранялся альтруистический характер поведения, двигательное возбуждение не носило агрессивных тенденций. Начиная с 3–4-го сеансов ингаляций, отмечалась редукция ориентировочно-исследовательской деятельности, элементы которой носили абортный характер. Уже к концу первой минуты развивалось торможение двигательной активности: животные застывали на месте, изредка меняя позу, ложились, прикрывали глаза, практически не реагируя на внешние зрительные и слуховые стимулы умеренной интенсивности. Вместе с этим, с 4–5-го сеансов эпизодически возникали альтернативные поведенческие проявления — от ступора до крайнего возбуждения. В течение 30 мин после ингаляции наблюдалось возобновление ориентировочно-исследовательской активности, нередко носившей избыточный характер: крысы в стаде отличались не имеющей целесообразности гиперактивностью, "игровым" поведением, иногда с элементами агрессии.

Воздействие клея "Момент-1" к 10–11-му сеансам приводило к дисбалансу процессов возбуждения и тор-

можения в ЦНС, что отражалось как в беспорядочной смене вышеописанных поведенческих актов с первых же минут пребывания крыс в ингаляционной камере, так и в максимально выраженном возбуждении или, наоборот, торможении эмоциональной и двигательной активности в последствии.

Наряду с этологическими наблюдениями в работе был проведен качественный и количественный анализ частоты реакции самостимуляции (ЧРСС) латерального гипоталамуса. Такое "произвольное" оперантное поведение у интактных крыс характеризовалось адекватной двигательной активностью, направленной на достижение подкрепления. Исходная ЧРСС составляла в среднем по группе 356 ± 48 посылок электрических импульсов за 5 мин. После первого сеанса вдыхания паров клея у 75% крыс отмечалось ее умеренное возрастание, у 25% — снижение. Самостимуляция начиналась сразу же при помещении крысы в камеру, но на протяжении первых 5 мин отмечались разнонаправленные изменения ее частоты, что хорошо сочеталось с вышеописанными поведенческими реакциями при первоначальном контакте с ЛОС. Остальное время регистрации характеризовалось стабилизацией интенсивности ЧРСС. В состоянии, предшествовавшем очередному 6-му сеансу ингаляции, имело место повышение уровня функциональной активности системы положительного эмоционального подкрепления, что выражалось в возрастании фоновой ЧРСС, в то время как очередное ингалирование "Момент-1" приводило к ее резкому угнетению, что также коррелировало с развитием прежде описанных поведенческих отклонений. Вместе с тем, отмечалось повышение порогов возникновения ЧРСС, сопровождавшееся появлением компонентов судорожных реакций (оральные автоматизмы, пульсирующий экзофтальм), стереотипного груминга, хаотических действий, не связанных с достижением подкрепляющего стимула, а также элементов агрессии в виде периодического подбрасывания педали зубами.

К 11-й ингаляции наблюдалось дальнейшее повышение порогов инициации положительных эмоциональных реакций, хотя их реализация происходила на еще более высоком уровне (482 ± 54 нажатия педали за 5 мин), который лишь незначительно снижался вследствие очередного воздействия ЛОС. У 50% животных происходила функциональная трансформация положительных эмоциогенных зон гипоталамуса в отрицательные. Очевидно, такая динамика эмоциональной активности свидетельствовала о развитии толерантности к их подкрепляющему действию.

У этих крыс было проведено контрольное исследование ЧРСС (рис. 1) в течение 60 мин, причем показатели самостимуляции учитывались в первые и последующие 30 мин регистрации. Такая постановка осуществлена с целью отделить собственно эффекты ингаляции от динамики временной организации ЧРСС, что подтвердило факт снижения уровня положительного эмоционального реагирования в результате длительного воздействия "Момент-1" и дало возможность использовать предложенную методику ингалирования в качестве модели токсикоманий, позволяющей дифференцировать этапность формирования зависимости от ЛОС (патологическое влечение, рост толерантности, абстинентный синдром).

Во второй серии экспериментов по изучению влияния ЛОС на ЧРСС предпринята попытка моделирования так

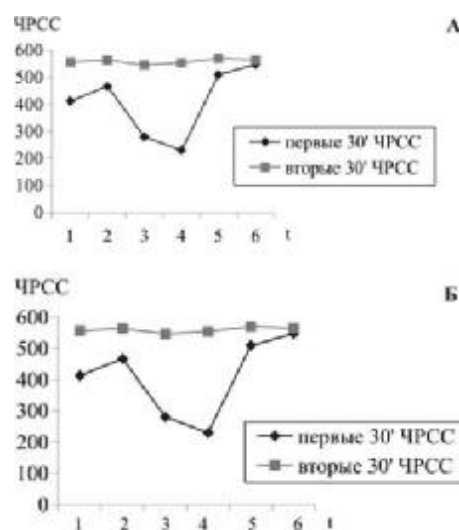


Рис. 1. Влияние ингаляции клея «Момент» (М) на ЧРСС (контрольное тестирование): по абсциссе: 1 — 5 мин; 2 — 10 мин; 3 — 15 мин; 4 — 20 мин; 5 — 25 мин; 6 — 30 мин; по ординате: число нажатий на педаль за каждые 5 мин; А — 11-й сеанс ингаляции клея «Момент»; Б — контроль.

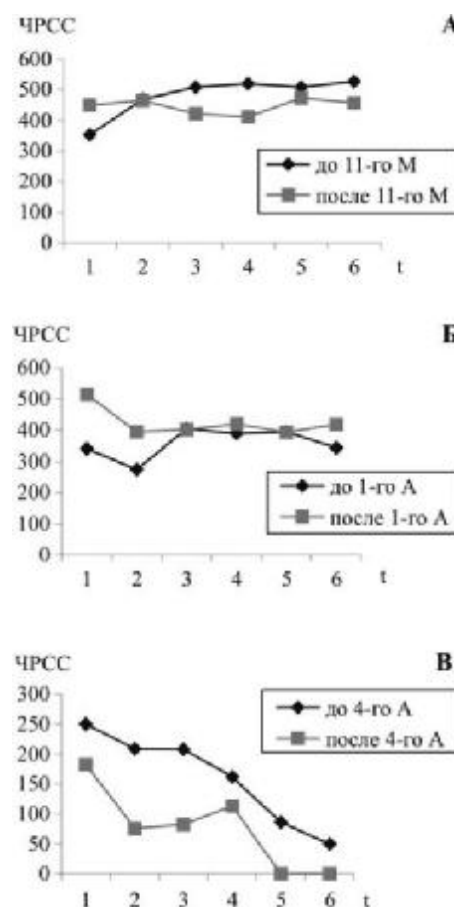


Рис. 2. Влияние ингаляций ацетона (А) на ЧРСС у крыс, предварительно подвергавшихся длительному влиянию клея «Момент» (М): по абсциссе: 1 — 5 мин; 2 — 10 мин; 3 — 15 мин; 4 — 20 мин; 5 — 25 мин; 6 — 30 мин; по ординате: число нажатий на педаль за каждые 5 мин; А — 11-й сеанс ингаляции клея «Момент»; Б — 1-й сеанс ингаляции ацетона; В — 4-й сеанс ингаляции ацетона

называемой "перекрестной" зависимости, для чего использовали крыс первой серии в состоянии 2-дневного лишения клея. Соблюдая те же условия эксперимента, вместо привычного ингалянта их подвергали воздействию паров ацетона, во время чего практически отсутствовала ориентировочная реакция, наблюдались выраженные поведенческие отклонения в ранее описанном диапазоне, которые развивались с первых же минут пребывания крыс в ингаляционной камере.

При этом функциональная активность системы положительного подкрепления сохранялась на довольно высоком уровне (ЧРСС сохранялась также и после непосредственного воздействия ацетоном), что не соответствовало угнетению общей поведенческой активности. Следует отметить, что в периоде последодействия наблюдалась активация поведенческой эмоциональной деятельности, которая не имела модальностной направленности, однако ее реализация затруднялась вследствие общих токсических ("опьяняющих") эффектов.

По-видимому, такая диссоциация была обусловлена включением компенсаторных ("аварийных") механизмов адаптации к длительному влиянию депрессанта ЦНС, которые могли способствовать развитию гиперманиакального состояния при подмене привычного ингалянта новым. Вероятно, такие механизмы и лежат в основе феномена замещения, так как известно, что злоупотребление ЛОС является четким маркером полинаркотизации.

К 3—4-му сеансам нейротоксические эффекты были настолько сильными, что в дальнейших исследованиях

время ингаляции ацетона сокращали до 5 мин, что сопровождалось угнетением как фоновой ЧРСС, так и ее частоты под влиянием очередной дозы, вплоть до полного прекращения (рис. 2).

Поведение этих животных характеризовалось заторможенностью, ареактивностью на внешние стимулы и глубокой "оглушенностью", что, очевидно, свидетельствовало об углублении зависимости от ЛОС с потребностью в более сильном (или же ином) психоактивном средстве для купирования абстинентного синдрома, что, на наш взгляд, можно экстраполировать в качестве модели политоксикоманий.

Список литературы

1. Воробьева Т.М. Влияние длительной алкоголизации на электрическую активность мозга и эмоциональное поведение у крыс // Журнал ВНД. — 1977. — Т. 27, №2. — С. 252—261.
2. Воробьева Т.М., Волошин П.В., Пайкова Л.Н. и др. Нейробиология патологических влечений: алкоголизма, токсико- и наркоманий. — Харьков: "Основа", 1993. — 176 с.
3. Воробьева Т.М. Нейробиология вторично приобретенных мотиваций // Международный медицинский журнал. — 2002. — Т. 8, №1—2. — С. 211—217.
4. Фридман Л.С., Флеминг Н.Ф., Робертс Д.Х., Хайман С.Е. Наркология. — М.: Изд-во "БИНОМ", "Невский диалект", 1998. — 318 с.
5. Dinwiddie Stephen H., Reich Theodore, Cloninger Robert C. The relationship of solvent use to other substance use // Amer. J. Drug and Alcohol Abuse. — 1991. — Vol. 17, №2. — P. 173—186.

THE FUNCTIONAL STATE OF THE BRAIN SYSTEM OF POSITIVE EMOTIONAL REINFORCEMENT UNDER CHRONIC INTOXICATION BY VOLATILE ORGANIC COMPOUNDS (PERSPECTIVES OF POLYTOXICOMANIA MODELING)

GEYKO V.V. c.b.s., leading research worker of laboratory of neurophysiology and immunology of Institute of neurology, psychiatry and narcology of AMS of Ukraine

The analysis of the results of the chronic intoxication of different volatile organic compounds on the function state of the brain system of positive emotional reinforcement in rats in the article are presented. Such changes of the functional state of the brain system of positive emotional reinforcement shows on certain neurophysiological mechanisms of pathological addiction and possibility of the modeling of polytoxicomanias.