

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.821.2

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.1 EDN: BXQWWJ

РЕАКЦИЯ КОРТИКОЛИБЕРИНА В МОЗГЕ КРЫС НА ФОРСИРОВАННОЕ ВВЕДЕНИЕ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

© Шабанов П.Д., Лихтман Я.Б.

*Институт экспериментальной медицины, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12**Резюме*

Цель. Оценка экспрессии мРНК кортиколиберина при моделировании элементов зависимости у крыс введением психоактивных веществ в повышающихся дозах.

Методика. Все животные были разделены на 6 групп, которые в течение 4 дней подряд вводили в возрастающих дозах внутривенно одно из фармакологических средств: физиологический раствор (контроль; 0,1-0,2-0,4-0,8 мл/крысу), 15%-ный этанол (0,5-1-2-4 г/кг), β -фенилизопропиламин (ФЕНИПА; 0,5-1-2-4 мг/кг); морфина гидрохлорид (1-2-4-8 мг/кг) пентобарбитал (2,5-5-10-20 мг/кг) или декадрон (0,5-1-2-4 мг/кг). Для оценки подкрепляющих свойств исследуемых фармакологических агентов и динамики формирования зависимости использовали реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. Через 2 ч после последнего введения наркотика крыс декапитировали, извлекали мозг, выделяли гипоталамус и миндалину, в которых ПЦР-методом определяли уровень мРНК кортиколиберина, нормированный относительно уровня мРНК β -актина.

Результаты. Форсированное введение наркотиков (этанола, ФЕНИПА, морфина, пентобарбитала и декадрона) в течение 4 дней в возрастающих дозах выявило ряд характерных особенностей. В 1-й день введения веществ в обычных (средних) дозах только ФЕНИПА (0,5 мг/кг) вызывал активацию реакции самостимуляции, коэффициент «рассогласования» при этом снижался, а коэффициент «аддиктивности» возрастал. Во 2-й день введения (двойные дозы веществ) активирующее действие выявлено у ФЕНИПА (+38%) и декадрона (+33%). В 3-й день введения (4-кратные дозы веществ) психоактивирующее действие наблюдали у ФЕНИПА (+43%), морфина (+27%) и этанола (+22%). В 4-й день введения (8-кратные дозы веществ) активирующее самостимуляцию действие сохранялось лишь у ФЕНИПА (возрастало до +66%) и морфина (+31%). Наибольшие значения в экспрессии мРНК кортиколиберина в миндалине регистрировали после введения декадрона ($0,48 \pm 0,13$ усл. ед.) и существенно более низкие значения – после введения пентобарбитала ($0,08 \pm 0,03$) и морфина ($0,04 \pm 0,02$). В гипоталамусе повышенную экспрессию мРНК определяли после введения пентобарбитала ($0,85 \pm 0,14$), этанола ($0,38 \pm 0,10$) и морфина ($0,04 \pm 0,02$). ФЕНИПА не активировал экспрессии мРНК ни в миндалине, ни в гипоталамусе.

Заключение. Форсированное градуальное в возрастающих дозах введение психоактивных средств (ФЕНИПА, морфина, этанола, пентобарбитала, декадрона) вызывает типичные элементы лекарственной зависимости, проявляющиеся изменением реагирования подкрепляющей системы мозга. При этом они избирательно увеличивают экспрессию мРНК кортиколиберина в гипоталамусе и миндалине.

Ключевые слова: самостимуляция мозга, наркотики, этанол, β -фенилизопропиламин, морфин, пентобарбитал, декадрон, кортиколиберин

**REACTION OF CORTICOLIBERIN IN THE BRAIN OF RATS
TO FORCED ADMINISTRATION OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES**

Shabanov P.D., Likhman Ya.B.

Institute of Experimental Medicine, 12, Pavlova St., 197022, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective: to evaluate the expression of corticoliberin mRNA in modeling elements of dependence in rats by administering psychoactive substances in increasing doses.

Methods. All animals were divided into 6 groups, which were administered intraperitoneally for 4 consecutive days one of the pharmacological agents in increasing doses: physiological solution (control; 0.1-0.2-0.4-0.8 ml/rat), 15% ethanol (0.5-1-2-4 g/kg), β -phenylisopropylamine (PHENIPA; 0.5-1-2-4 mg/kg); morphine hydrochloride (1-2-4-8 mg/kg), pentobarbital (2.5-5-10-20 mg/kg) or decadron (0.5-1-2-4 mg/kg). To assess the reinforcing properties of the studied pharmacological agents and the dynamics of dependence formation, the self-stimulation reaction of the lateral hypothalamus was used. Two hours after the last administration of the drug, the rats were decapitated, the brain was removed, the hypothalamus and amygdala were isolated, and the level of corticoliberin mRNA, normalized relative to the level of β -actin mRNA, was determined using the PCR method.

Results. Forced administration of drug narcotics (ethanol, PHENIPA, morphine, pentobarbital, and decadron) for 4 days in increasing doses revealed a number of characteristic features. On the 1st day of administration of substances in normal (average) doses, only PHENIPA (0.5 mg/kg) caused activation of the self-stimulation reaction, the "mismatch" coefficient decreased, and the "addictivity" coefficient increased. On the 2nd day of administration (double doses of substances), an activating effect was found in PHENIPA (+38%) and decadron (+33%). On the 3rd day of administration (4-fold doses of substances), the psychoactivating effect was observed for PHENIPA (+43%), morphine (+27%) and ethanol (+22%). On the 4th day of administration (8-fold doses of substances), the self-stimulation activating effect was retained only for PHENIPA (increased to +66%) and morphine (+31%). The highest values in the expression of corticoliberin mRNA in the amygdala were recorded after the administration of decadron (0.48 ± 0.13 conventional units) and significantly lower values after the administration of pentobarbital (0.08 ± 0.03) and morphine (0.04 ± 0.02). In the hypothalamus, increased mRNA expression was determined after the administration of pentobarbital (0.85 ± 0.14), ethanol (0.38 ± 0.10) and morphine (0.04 ± 0.02). PHENIPA did not activate mRNA expression in either the amygdala or the hypothalamus.

Conclusion. Forced gradual administration of psychoactive drugs (PHENIPA, morphine, ethanol, pentobarbital, decadron) in increasing doses causes typical elements of drug dependence, manifested by changes in the response of the brain's reinforcement system. At the same time, they selectively increase the expression of corticoliberin mRNA in the hypothalamus and amygdala.

Keywords: brain self-stimulation, narcotics, ethanol, β -phenylisopropylamine, morphine, pentobarbital, decadron, corticoliberin

Введение

Кортиколиберин, или кортикотропин-рилизинггормон, выполняет роль триггера эмоциональных реакций, именуемых стрессогенными. Это пептид, состоящий из 41 аминокислотных остатков, экспрессируется в разных областях мозга. Наиболее всего изучено его влияние на ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, ставшей удобной мишенью для изучения механизмов стресса с легкой подачи Г. Селье. В то же время кортиколиберин может выполнять и негормональную сигнальную функцию, прямо активируя свои рецепторы в головном мозге и на периферии. Роль периферических рецепторов кортиколиберина мало изучена, а в головном мозге кортиколиберин может опосредовать пусковые механизмы зависимости в эмоциональных структурах головного мозга [11]. Показано, что последние активируются психоактивными веществами (этанол, психомоторные стимуляторы, морфиноподобные субстанции, психоделические средства) [12]. Доказательством активации эмоциональной системы головного мозга под влиянием этих средств является увеличение экспрессии мРНК кортиколиберина преимущественно в вентральной области покрышки, прилежащем ядре, миндалине и гипоталамусе в результате действия указанных фармакологических веществ [7]. Однако не только наркотические вещества способны активировать экспрессию мРНК кортиколиберина. Это могут быть и снотворные группы барбитуровой и тиобарбитуровой кислоты, ГАМК-ергические препараты, глюкокортикоидные гормоны и т.д., которые потенциально способны вызывать элементы зависимости

Целью исследования явилась оценка экспрессии мРНК кортиколиберина при моделировании элементов зависимости у крыс введением психоактивных веществ в повышающихся дозах и последующей их отмены (так называемый форсированный режим наркотизации [1, 6]). В качестве

фармакологических веществ использовали этанол, β -фенилизопропиламин, морфин, пентобарбитал и декадрон.

Методика

Выбор животных и их содержание. Опыты выполнены на 104 крысах самцах Вистар массой 200-220 г, содержащихся в группе по 10 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария и инвертированного света 8.00-20.00. Температура воздуха поддерживалась в пределах 20-22°C, относительная влажность – 50-70%. Для животных был обеспечен свободный доступ к воде и пище. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Фармакологические агенты. Все животные были разделены на 6 групп, которые в течение 4 дней подряд получали в возрастающих дозах внутрибрюшинно одно из фармакологических средств: физиологический раствор (контроль; 0,1-0,2-0,4-0,8 мл/крысу; группа 1), 15%-ный этанол (0,5-1-2-4 г/кг; группа 2), β -фенилизопропиламина гидрохлорид (ФЕНИПА; фенамин), психомоторный стимулятор (0,5-1-2-4 мг/кг; группа 3); морфина гидрохлорид (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия), наркотический анагетик (1-2-4-8 мг/кг, группа 4) пентобарбитал (нембутал, Abbot, США), снотворное барбитурового ряда (2,5-5-10-20 мг/кг; группа 5) или дексаметазон (декадрон, Merck and Co, США), синтетический глюкокортикоид (0,5-1-2-4 мг/кг; группа 6). Выбранный режим введения веществ предусматривал повышение дозы препарата в 2 раза в каждый последующий день введения вплоть до субтоксических доз (всего 4 введения), чтобы обеспечить градуальную нагрузку организма веществом и препятствует развитию толерантности. Данный способ активно применяется для ускоренного формирования зависимости (или отдельных ее признаков) от ряда наркотиков [1, 4, 6].

Поведенческие исследования. Для оценки подкрепляющих свойств исследуемых фармакологических агентов и динамики формирования зависимости использовали реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. С этой целью части животных ($n=31$) вживляли нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголенного кончика 0,25-0,30 мм, его толщина 0,12 мм) в латеральное гипоталамическое ядро билатерально по следующим координатам: AP = 2,5 мм назад от брегмы, SD = 2,0 мм латерально от сагиттального шва, Н = 8,4 мм от поверхности черепа [13]. Операции проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) с использованием стереотаксического прибора фирмы «Medicor», Венгрия. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Все электроды закрепляли на микроразъеме, который фиксировали на черепе крысы самотвердеющей пластмассой.

Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции. Для самораздражения мозга использовали классический вариант pedalной самостимуляции в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга (прямоугольные импульсы отрицательной полярности, длительностью 1 мс, с частотой 100 Гц, в течение 0,4 с, пороговые значения тока в режиме «фиксированных пачек»). Частоту и длительность нажатий регистрировали автоматически. На основании этих результатов вычисляли коэффициент «рассогласования» [5, 8], который принимает значения от -1 до +1 и показывает долю активации положительной и отрицательной подкрепляющей фазы самостимуляции, и коэффициент «аддиктивности» как отношение прироста числа нажатий на педаль к коэффициенту «рассогласования», продемонстрировавший высокую информативность при оценке реакции самостимуляции мозга [8, 10]. Фармакологические препараты вводили, начиная с 3-го дня эксперимента после стабилизации реакции при использовании фиксированного значения силы тока. Каждый день регистрировали все 3 показателя (число нажатий на педаль в течение 10 мин эксперимента, коэффициент «рассогласования» и коэффициент «аддиктивности»), затем внутрибрюшинно вводили исследуемый препарат, и через 30 мин регистрировали те же показатели за 10-минутный интервал времени.

По окончании всех опытов производили морфологический контроль локализации кончиков электродов на серии фронтальных срезов мозга, которые окрашивали по методу Ниссля, предварительно производили коагуляцию через вживленные электроды током силой 1 мА в течение 30 с.

Биохимические исследования. Через 2 ч. после последнего введения наркотика крыс декапитировали, извлекали мозг, выделяли гипоталамус и миндалину на холоде, пробы замораживали и держали при -70°C до проведения биохимических опытов. Экспрессию мРНК кортиколиберина в гипоталамусе и миндалине крыс определяли методом обратной

транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией (ПЦР). Тотальную мРНК выделяли в соответствии со стандартным протоколом с использованием гуанидина тиоционата (Promega, США). Специфические праймеры подбирали с помощью программы Primer-Master 1.0 по нуклеотидным последовательностям соответствующих мРНК и ДНК крыс, полученным из Европейского молекулярного банка данных. В качестве внутреннего стандарта для оценки прохождения реакции обратной транскрипции использовали мРНК β -актина [2, 3]. Анализ ПЦР-продуктов проводили с помощью электрофореза в 1,5%-ном агарозном геле, окрашенном бромистым этидием для визуализации мРНК. Фотографирование гелей производили цифровым фотоаппаратом Canon (Power Shot S30) в проходящем УФ-свете на трансиллюминаторе Vilber Lourmat (Франция). Денситометрический анализ электрофоретических полос проводили с помощью программы SCN Image. Уровень мРНК кортиколиберина нормировали относительно уровня мРНК β -актина, и представляли результат в виде соотношения этих величин.

Статистика. Выборка для каждой группы животных составила не менее 10 крыс или 10-12 повторений. Результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента, непараметрического критерия U Вилкоксона-Манна-Уитни, дисперсионного анализа по методу ANOVA и однофакторного дисперсионного анализа с последующим Newman-Keulspost-hoc анализом. Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова-Смирнова.

Результаты исследования и их обсуждение

Форсированное введение наркогенов (этанол, ФЕНИПА, морфина, пентобарбитала и декадрона) в течение 4 дней в возрастающих дозах выявило ряд характерных особенностей. В 1-й день введения веществ в обычных (средних) дозах только ФЕНИПА (0,5 мг/кг) вызывал активацию реакции самостимуляции. Число нажатий на педаль увеличивалось в этом случае на треть с 242 ± 31 до 322 ± 21 нажатий после введения ФЕНИПА. Коэффициент «рассогласования» при этом снижался с $0,15 \pm 0,03$ до $0,09 \pm 0,02$, что указывает на активацию внутримозговых систем подкрепления (табл. 1). Интересно отметить, что коэффициент «аддиктивности», наиболее ярко отражающий психоактивирующий эффект соединений [9, 10], значимо возрастал после введения ФЕНИПА ($2,22 \pm 0,11$ против $1,15 \pm 0,06$ в контроле, $p < 0,01$), этанола (до $1,67 \pm 0,08$, $p < 0,05$) и морфина (до $1,40 \pm 0,05$, $p < 0,05$), но уменьшался после введения пентобарбитала ($0,61 \pm 0,04$ против $1,15 \pm 0,06$ в контроле, $p < 0,05$) и декадрона (до $0,74 \pm 0,06$, $p < 0,05$).

Таблица 1. Влияние психоактивных веществ (этанол, ФЕНИПА, морфина, пентобарбитала и декадрона) на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс в 1-й день их форсированного введения ($M \pm m$)

Препараты	Число нажатий на педаль за 10 мин. (доля, %)		Коэффициент «рассогласования», отн. ед.		«Коэффициент аддиктивности», отн. ед.
	До	После	До	После	
0,9% раствор NaCl (контроль)	145 ± 15	159 ± 14 ($1,09 \pm 0,08$)	$0,21 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,01$ (0,95)	$1,15 \pm 0,06$
Этанол	153 ± 19	164 ± 16 ($1,07 \pm 0,11$)	$0,33 \pm 0,11$	$0,21 \pm 0,07\#$ ($0,64 \pm 0,02$)	$1,67 \pm 0,08^*$
ФЕНИПА	242 ± 31	$322 \pm 21^{*}\#$ ($1,33 \pm 0,09$)	$0,15 \pm 0,03$	$0,09 \pm 0,02^{*}\#$ ($0,60 \pm 0,03$)	$2,22 \pm 0,11^{**}$
Морфин	207 ± 18	238 ± 19 ($1,15 \pm 0,09$)	$0,28 \pm 0,03$	$0,23 \pm 0,06$ ($0,82 \pm 0,05$)	$1,40 \pm 0,05^*$
Пентобарбитал	145 ± 19	119 ± 16 ($0,82 \pm 0,10$)	$0,17 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,03$ ($1,35 \pm 0,02$)	$0,61 \pm 0,04^*$
Декадрон	179 ± 18	164 ± 16 ($0,92 \pm 0,08$)	$0,25 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,05$ ($1,24 \pm 0,04$)	$0,74 \pm 0,06^*$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля; # $p < 0,05$ в сравнении с показателями до введения наркогенов.

Во 2-й день введения (двойные дозы веществ) активирующее действие выявлено у ФЕНИПА (+38%) и декадрона (+33%). При этом декадрон существенно снижал и пороги самостимуляции с 211 ± 23 до 166 ± 13 мкА. Тенденцию к повышению числа нажатий на педаль регистрировали у морфина (+18%) и этанола (+10%). Параллельно этому достоверно снижались значения

коэффициентов «рассогласования». Напротив, пентобарбитал на 28% угнетал самостимуляцию латерального гипоталамуса. Пороги самостимуляции ни один из исследованных препаратов (за исключением декадрона) достоверно не менял. Коэффициент «аддиктивности», соответственно, повышался после введения ФЕНИПА, морфина и этанола, мало менялся для декадрона и снижался для пентобарбитала.

В 3-й день введения (4-кратные дозы веществ) психоактивирующее действие наблюдали у ФЕНИПА (+43%), морфина (+27%) и этанола (+22%). ФЕНИПА и морфин снижали пороги самостимуляции с 132 ± 9 до 120 ± 11 и с 218 ± 20 до 166 ± 24 мкА соответственно. В то же время декадрон на 30% снижал число нажатий на педаль в камере Скиннера, повышая пороги самостимуляции с 210 ± 25 до 276 ± 20 мкА. Коэффициент «аддиктивности» оставался повышенным для ФЕНИПА, морфина и этанола и снижался для пентобарбитала и декадрона.

В 4-й день введения (8-кратные дозы веществ) активирующее самостимуляцию действие сохранялось лишь у ФЕНИПА (возрастало до +66%) и морфина (+31%). Параллельно ФЕНИПА и морфин снижали пороги самостимуляции с 173 ± 11 до 112 ± 32 и с 210 ± 18 до 155 ± 14 мкА соответственно. Умеренное угнетение (достоверно лишь по значениям коэффициента «рассогласования») наблюдали у пентобарбитала (-12%). Пороги самостимуляции при этом не изменялись. Коэффициент «аддиктивности» неизменно оставался повышенным для ФЕНИПА, морфина и этанола и сниженным для пентобарбитала и декадрона.

Таким образом, форсированное (в возрастающих дозах) введение различных психоактивных веществ выявило следующую закономерность: у психостимулятора ФЕНИПА и опиоидного анальгетика морфина подкрепляющие эффекты возрастают по мере увеличения дозы веществ. Декадрон оказывает модулирующее действие на самостимуляцию, повышая (на 2-й день введения, доза 1 мг/кг) или подавляя (на 3-й день введения, доза 2 мг/кг) ее. Этанол умеренно активизирует реакцию самостимуляции в дозах 1-2 г/кг. И, наконец, барбитурат пентобарбитал в целом оказывает умеренное угнетающее действие на реакцию самостимуляции независимо от дозы, повышая при этом пороги самостимуляции.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что форсированное (в возрастающих дозах) введение различных психоактивных веществ (ФЕНИПА, морфина, этанола, пентобарбитала, декадрона) вызывает формирование элементов зависимости от данных веществ. При форсированном способе введения подкрепляющие эффекты психостимулятора ФЕНИПА и опиоидного анальгетика морфина возрастают по мере увеличения дозы веществ; декадрон в зависимости от дозы (0,5-2 мг/кг) оказывает модулирующее действие на самостимуляцию, повышая или подавляя ее; этанол умеренно активизирует реакцию самостимуляции в дозах 1-2 г/кг; пентобарбитал в целом оказывает умеренное угнетающее действие на реакцию самостимуляции независимо от дозы.

В наших предыдущих работах [5, 8, 10] показано, что реакция самостимуляции латерального гипоталамуса является удобным методом оценки подкрепляющих свойств фармакологических веществ при их форсированном способе введения. ФЕНИПА и морфин в широком диапазоне доз активировали реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса, причем эффект возрастал пропорционально использованной дозе веществ вплоть до максимально переносимых доз. При этом по исследованным показателям ФЕНИПА был приблизительно в 2 раза активнее морфина. Этот феномен мы отмечали и раньше в отношении опиоидного анальгетика фентанила [4, 6]. В то же время этанол оказывал умеренный психоактивирующий эффект, но в больших дозах (1-2 г/кг). Нужно отметить, что используемые в подобном рода опытах дозы этанола, как правило, значительно ниже, поскольку в дозе 2 г/кг, например, этанол вызывает выраженное нарушение поведения у крыс (неустойчивая походка, появление стереотипий, повышенная хаотическая двигательная активность). Декадрон (1 мг/кг, 2-й день введения) также стимулировал реакцию самораздражения мозга. Увеличение дозы в 2 раза (до 2 мг/кг) инвертировало эффект декадрона на ингибирующий, что указывает на весьма узкий диапазон его психостимулирующего действия. Пентобарбитал оказывал умеренное угнетающее действие на реакцию самостимуляции, в основном за счет повышения порогов самостимуляции.

С целью уточнения механизмов участия кортиколиберина в подкрепляющих эффектах психоактивных веществ были исследованы изменения в экспрессии мРНК кортиколиберина в гипоталамусе и миндалине крыс самцов Вистар, получавших в течение 4 дней подряд внутрибрюшинно в возрастающих дозах физиологический раствор (контроль) или психоактивные вещества (этанол, ФЕНИПА, морфин, пентобарбитал, декадрон). Наибольшие значения в экспрессии мРНК кортиколиберина в миндалине (табл. 2) регистрировали после введения декадрона ($0,48 \pm 0,13$ усл. ед. в сравнении с β -актином, $p < 0,01$) и существенно более низкие значения – после введения пентобарбитала ($0,08 \pm 0,03$, $p < 0,05$) и морфина ($0,04 \pm 0,02$). В гипоталамусе повышенную экспрессию мРНК определяли после введения пентобарбитала

($0,85 \pm 0,0,14$ усл. ед., $p < 0,001$), этанола ($0,38 \pm 0,10$, $p < 0,01$) и морфина ($0,04 \pm 0,02$). ФЕНИПА не активировал экспрессии мРНК ни в миндалине, ни в гипоталамусе.

Таблица 2. Влияние психотропных агентов на экспрессию мРНК кортиколиберина в миндалине и гипоталамусе крыс ($M \pm m$)

Препарат	Миндалина	Гипоталамус
Раствор NaCl 0,9% (контроль)	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$
Этанол	$0,00 \pm 0,00$	$0,38 \pm 0,10^{**}$
ФЕНИПА	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$
Морфин	$0,04 \pm 0,02^*$	$0,04 \pm 0,02^*$
Пентобарбитал	$0,08 \pm 0,03^*$	$0,85 \pm 0,14^{***}$
Декадрон	$0,48 \pm 0,13^{**}$	$0,00 \pm 0,00$

Примечание: представлена активность по отношению к β -актину (усл. ед.). $^*p < 0,05$; $^{**}p < 0,01$; $^{***}p < 0,001$ в сравнении с контролем

Таким образом, форсированное (в течение 4 дней в возрастающих дозах) введение фармакологических агентов, обладающих наркотической активностью, лишь выборочно активирует экспрессию мРНК кортиколиберина в гипоталамусе (пентобарбитал \gg этанол $>$ морфин) и миндалине (декадрон \gg пентобарбитал $>$ морфин). Видно, что степень экспрессии под влиянием психоактивных веществ различна: у морфина, например, она на уровне статистической погрешности ($0,04 \pm 0,02$ усл. ед.) в обеих исследованных структурах, то же самое можно сказать и о действии пентобарбитала на экспрессию мРНК в миндалине ($0,08 \pm 0,03$ усл. ед.). Однако нельзя пренебрегать значениями экспрессии мРНК кортиколиберина в гипоталамусе, полученными после введения пентобарбитала ($0,85 \pm 0,14$ усл. ед.) и этанола ($0,38 \pm 0,10$ усл. ед.), а также в миндалине после введения декадрона ($0,48 \pm 0,13$ усл. ед.). Повышенная экспрессия мРНК кортиколиберина в миндалине на введение декадрона (дексаметазона) вполне объяснима, поскольку он представляет собой мощный синтетический глюкокортикоид, по механизму обратной связи участвующий в обеспечении стрессогенных реакций. Тем более, что миндалина относится к важнейшим мозговым структурам, обеспечивающим эмоционально-мотивационные реакции [11, 12]. Что касается пентобарбитала и этанола, то их объединяет только гипноседативный тип действия. В наших опытах пентобарбитал не оказывал прямого активирующего действия на подкрепляющие механизмы мозга, а этанол их активировал только в достаточно высоких дозах (1-2 г/кг), вызывающих нарушение поведения.

Другим аспектом понимания результатов является допущение, что механизмы подкрепления гипоталамуса, по-видимому, в меньшей степени связаны со стресс-лимитирующими системами мозга (в первую очередь с системой кортиколиберин-адренорегуляторный гормон), в то время как механизмы подкрепления структур расширенной миндалины в большей степени зависимы от внешнего и внутреннего стресса [14]. Тогда становится понятным, что реакция гипоталамуса на введение наркотиков однотипна (в первую очередь наркотиков гипноседативной направленности – пентобарбитала, морфина, этанола), тогда как система расширенной миндалины включает элементы как собственно подкрепления, так и стресс-реактивности. В этом случае синтетический глюкокортикоид декадрон выполняет роль индуктора стресса и запуска подкрепляющих механизмов, не связанных с гипоталамусом. Подобные предположения вполне применимы и для объяснения отсутствия экспрессии мРНК других эндогенных сигнальных молекул, например аналогов вазопрессина, в структурах лимбической системы мозга, которые мы отмечали ранее [2, 3]. Следовательно, полученные данные подкрепляют результаты поведенческих исследований после форсированного введения психоактивных средств.

Безусловно, форсированное введение психоактивных веществ в повышающихся дозах с последующей их отменой существенно изменяет поведение животных в экспериментальных тестах «открытое поле», приподнятый крестообразный лабиринт, «чужак-резидент», Порсолта [9] и самостимуляции головного мозга. При этом выявляются явные признаки как постинтоксикационного воздействия психотропных веществ, которые регистрируются в основном в течение первых 24 ч., так и элементы лекарственной зависимости, проявляющиеся на более поздних сроках (72 ч.) после окончания введения психоактивных средств. В обоих случаях уместно говорить о типичном синдроме отмены, характеризующемся изменением двигательной и исследовательской активности, эмоциональности, агрессивности, тревожности и депрессивности, что было описано ранее [4, 6, 9]. Наиболее ярко элементы формирования зависимости от психоактивных средств характеризует реакция самостимуляции головного мозга. При форсированном способе введения подкрепляющие эффекты психостимулятора ФЕНИПА и опиоидного анальгетика морфина возрастают по мере увеличения дозы веществ; декадрон в зависимости от дозы ($0,5$ - 2 мг/кг) оказывает модулирующее действие на самостимуляцию,

повышая или подавляя ее; этанол умеренно активизирует реакцию самостимуляции в дозах 1-2 г/кг; пентобарбитал в целом оказывает умеренное угнетающее действие на реакцию самостимуляции независимо от дозы, повышая пороги самостимуляции. Это доказывает, что реакция самостимуляции латерального гипоталамуса является удобным методом оценки подкрепляющих свойств фармакологических веществ при их форсированном способе введения.

Выводы

1. Форсированное градуальное в возрастающих дозах введение психоактивных средств (ФЕНИПА, морфина, этанола, пентобарбитала, декадрона) вызывает типичные элементы лекарственной зависимости, проявляющиеся изменением реагирования подкрепляющей системы мозга.
2. При форсированном способе введения подкрепляющие эффекты психостимулятора ФЕНИПА и опиоидного анальгетика морфина, оцениваемые по реакции самостимуляции латерального гипоталамуса, возрастают по мере увеличения дозы веществ; декадрон в зависимости от дозы (0,5-2 мг/кг) оказывает модулирующее действие на самостимуляцию, повышая или подавляя ее, а барбитурат пентобарбитал оказывает даже угнетающее действие на реакцию самостимуляции независимо от дозы, повышая пороги самостимуляции.
3. Психоактивные препараты, обладающие наркотической активностью, избирательно увеличивают экспрессию мРНК кортиколиберина в миндалине и гипоталамусе: в миндалине наибольшие значения экспрессии мРНК кортиколиберина регистрируются после введения декадрона, запускающего неспецифическую реакцию стресса, а в гипоталамусе – после введения пентобарбитала, этанола и морфина, отражающего собственно подкрепляющее действие веществ.

Литература (references)

1. Константинопольский М.А., Колик Л.Г., Чернякова И.В. и др. Антинаркотические эффекты дипептида ГТС-201, миметика 2-й петли BDNF, у крыс, зависимых от морфина // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2023. – Т.14, №3. – С. 185-191. [Konstantinopolsky M.A., Kolik L.G., Chernyakova I.V. i dr. *Psychofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and Biological Narcology. – 2023. – V.14, N3. – P. 185-191. (in Russian)]
2. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Экспрессия мРНК кортиколиберина и вазопрессина в гипоталамусе и миндалине крыс при введении психоактивных веществ // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2008. – Т.71, №4. – С. 3-6. [Shabanov P.D., Lebedev A.A. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and Clinical Pharmacology. – 2008. – V.71, N4. – P. 3-6 (in Russian)]
3. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Экспрессия мРНК кортиколиберина и вазопрессина в гипоталамусе и миндалине крыс при введении наркотиков // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2008. – Т.146, №9. – С. 292-296. [Shabanov P.D., Lebedev A.A. Expression of corticoliberin and vasopressin mRNA in the hypothalamus and amygdala of rats after administration of narcogenics // *Bulleten' experimental'noibologii i meditsiny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2008. – V.146, N9. – P. 292-296. (in Russian)]
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Корнилов В.А. Динамика самостимуляции латерального гипоталамуса при введении психоактивных веществ в возрастающих дозах (форсированного введения веществ) // *Наркология*. – 2009. – №10. – С. 20-24. [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Kornilov V.A. *Narkologiya*. Narcology. – 2009. – N10. – P. 20-24. (in Russian)]
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Лихтман Я.Б. Простой количественный метод оценки активности подкрепляющих систем мозга по реакции самостимуляции // *Наркология*. – 2024. – Т.23, №4. – С. 36-43 [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Likhtman Y.B. A simple quantitative method for assessing the activity of the brain's reinforcement systems by the self-stimulation reaction // *Narkologiya*. Narcology. – 2024. – V.23, N4. – P. 36-43. (in Russian)]
6. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Любимов А.В., Корнилов В.А. Динамика реакции самостимуляции мозга у крыс после форсированного введения психоактивных веществ // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2009. – Т.9, №1. – С. 2524-2529. [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Lyubimov A.V., Kornilov V.A. *Psychofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and Biological Narcology. – 2009. – V.9, N1. – P. 2524-2529. (in Russian)]

7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Роик Р.О. и др. Нейромедиаторные и гормональные механизмы прилежащего ядра в реализации подкрепляющих эффектов наркогенов у крыс // Наркология. – 2012. – №8(128). – С.49-57. [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Roik R.O. i dr. *Narkologiya*. Narcology. – 2012. – N8(128). – P. 49-57. (in Russian)]
8. Шабанов П.Д., Лихтман Я.Б., Лебедев А.А. Дополнительный количественный метод оценки реакции самостимуляции латерального гипоталамуса, отражающей активность подкрепляющих систем головного мозга // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2024. – V.23, №1. – С. 5-12. [Shabanov P.D., Likhtman Ya.B., Lebedev A.A. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi merditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2024. – V.23, N1. – P. 5-12. (in Russian)]
9. Шабанов П.Д., Лихтман Я.Б., Лебедев А.А. Поведенческие корреляты отмены этанола после его форсированного введения крысам // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2024. – Т.23, №2. – С. 5-12 [Shabanov P.D., Likhtman Y.B., Lebedev A.A. Behavioral correlates of ethanol withdrawal following its forced administration to rats // *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi merditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2024. – V.23, N2. – P. 5-12 (in Russian)]
10. Шабанов П.Д., Лихтман Я.Б., Лебедев А.А. Подкрепляющие системы мозга и количественная оценка их работы // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2024. – Т.15, №2. – С.131-139. [Shabanov P.D., Likhtman Ya.B., Lebedev A.A. *Psychofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N2. – P. 131-139. (in Russian)]
11. Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А. Нейробиологические механизмы подкрепления, активируемые психостимуляторами и глюкокортикоидами // Наркология. – 2002. – №1. – С. 19-26. [Shabanov P.D., Meshcherov Sh.K., Lebedev A.A. *Narkologiya*. Narcology. – 2002. – N1. – P. 19-26 (in Russian)]
12. Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А. Различия в эффектах наркогенов при блокаде рецепторов кортиколиберина астрессинном в гипоталамусе и миндалине крыс // Наркология. – 2006. – №4. – С. 17-22. [Shabanov P.D., Rusanovsky V.V., Lebedev A.A. *Narkologiya*. Narcology. – 2006. – N4. – P. 17-22. (in Russian)]
13. König J.F.R., Klippel R.A. The rat brain: a stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brainstem. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1963. – 162 p.
14. Roik R.O., Lebedev A.A., Shabanov P.D. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure // *Research Results in Pharmacology*. – 2019. – V.5, N3. – P. 11-19.

Информация об авторах

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России, профессор кафедры фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Лихтман Ян Борисович – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России. E-mail: yanlikhtman@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.01.2025

Принята к печати 20.03.2025