

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.821.2

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.1 EDN: AFDZSY

**ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ РЕАКЦИИ САМОСТИМУЛЯЦИИ ЛАТЕРАЛЬНОГО ГИПОТАЛАМУСА, ОТРАЖАЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬ ПОДКРЕПЛЯЮЩИХ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**© Шабанов П.Д.<sup>1,2</sup>, Лихтман Я.Б.<sup>1</sup>, Лебедев А.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6*Резюме*

**Цель.** Разработка дополнительного объективного количественного способа оценки показателя аддиктивности на основе анализа влияния фенамина, морфина и этанола на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс.

**Методика.** Использовали метод самостимуляции латерального гипоталамуса (безусловное подкрепление) у крыс Вистар для разработки дополнительных количественных критериев зависимости от психоактивных средств. Все животные (n=78) были разделены на несколько групп, которые внутрибрюшинно получали в 4 дозах: 1) физиологический раствор (контроль; 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 мл/крысу), 2) психомоторный стимулятор фенамина (амфетамина) гидрохлорид (0,5; 1; 2; 4 мг/кг); 3) наркотический анальгетик морфина гидрохлорид (1; 2; 4; 8 мг/кг), 4) этанол (0,5; 1; 2; 4 г/кг).

**Результаты.** При введении всех исследованных веществ регистрировали прирост числа нажатий на педаль, хотя он не всегда зависел от дозы. Дозную зависимость регистрировали только после введения фенамина, когда число нажатий на педаль возрастало до 33-66%. Параллельно снижался «коэффициент рассогласования» с 0,60 до 0,34. Оба данных показателя указывают, что фенамин активизирует подкрепляющие системы мозга. На основе этих показателей рассчитывали «коэффициент аддиктивности», который также прямо пропорционально возрастал с  $2,22 \pm 0,03$  до  $4,88 \pm 0,09$  в сравнении с контролем ( $1,15 \pm 0,02$ ). Эффекты морфина и этанола на самостимуляцию были менее выражены, хотя во всех случаях регистрировали возрастание «коэффициента аддиктивности»: при введении морфина до 32-61%, при введении этанола – до 68-142%.

**Заключение.** Сделан вывод, что «коэффициент аддиктивности» психоактивного вещества как соотношение прироста нажатий на педаль к величине «коэффициента рассогласования» целесообразно использовать в качестве дополнительного количественного метода при оценке самостимуляции латерального гипоталамуса. «Коэффициент аддиктивности» зависит от исходного уровня самостимуляции и наиболее уместен для сравнения внутри группы родственных психоактивных соединений, например, отдельно среди опиатов, барбитуратов, бензодиазепинов, психостимуляторов, нежели между разными группами.

**Ключевые слова:** реакция самостимуляции, количественная оценка, коэффициент аддиктивности, фармакологический анализ, фенамин, морфин, этанол, крысы

**ADDITIONAL QUANTITATIVE METHOD FOR ASSESSING THE SELF-STIMULATION RESPONSE OF THE LATERAL HYPOTHALAMUS, REFLECTING THE ACTIVITY OF THE REINFORCING SYSTEMS OF THE BRAIN**Shabanov P.D.<sup>1,2</sup>, Likhtman Ya.B.<sup>1</sup>, Lebedev A.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, 12, Academician Pavlov St., 197022, St. Petersburg,<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Academician Lebedev St., 194044, St. Petersburg, Russia

### Abstract

**Objective.** To develop an additional objective quantitative method for assessing the addictiveness index based on the analysis of the effects of amphetamine, morphine and ethanol on self-stimulation of the lateral hypothalamus in rats.

**Methods.** We used the method of self-stimulation of the lateral hypothalamus (unconditioned reinforcement) in Wistar rats to develop additional quantitative criteria for dependence on psychoactive drugs. All animals (n=78) were divided into several groups, which received intraperitoneal doses in 4 doses: 1) saline (control; 0.1; 0.2; 0.4; 0.8 ml/rat), 2) psychomotor stimulant amphetamine (phenamine) hydrochloride (0.5; 1; 2; 4 mg/kg); 3) narcotic analgesic morphine hydrochloride (1; 2; 4; 8 mg/kg), 4) ethanol (0.5; 1; 2; 4 g/kg).

**Results.** When all the studied substances were administered, an increase in the number of pedal pressings was recorded, although it did not always depend on the dose. The dose dependence was recorded only after the administration of amphetamine, when the number of pedal presses increased to 33-66%. At the same time, the "mismatch coefficient" decreased from 0.60 to 0.34. Both of these indicators indicate that amphetamine activates the rewarding systems of the brain. Based on these indicators, the "addiction coefficient" was calculated, which also increased in direct proportion from  $2.22 \pm 0.03$  to  $4.88 \pm 0.09$  in comparison with the control ( $1.15 \pm 0.02$ ). The effects of morphine and ethanol on self-stimulation were less pronounced, although in all cases an increase in the "addiction coefficient" was recorded: with the introduction of morphine up to 32-61%, with the introduction of ethanol - up to 68-142%.

**Conclusion.** It is concluded that the "addiction coefficient" of a psychoactive substance as the ratio of the increase in pedal pressings to the value of the "mismatch coefficient" is advisable to use as an additional quantitative method in assessing self-stimulation of the lateral hypothalamus. The "addiction coefficient" depends on the initial level of self-stimulation and is most appropriate for comparison within a group of related psychoactive compounds, for example, separately among opiates, barbiturates, benzodiazepines, psychostimulants, rather than between different groups.

**Keywords:** self-stimulation reaction, quantitative assessment, addiction coefficient, pharmacological analysis, amphetamine, morphine, ethanol, rats

### Введение

Реакция самораздражения мозга традиционно рассматривается как одна из основных при изучении механизмов центральных подкрепляющих систем. Самостимуляция (СС) воспроизводится из многих структур лимбической системы мозга, ответственной за эмоционально-мотивационную деятельность организма. Чаще других ее воспроизводят с латеральных ядер гипоталамуса, в этом случае СС характеризуется стабильностью и достаточно высоким уровнем нажатий на педаль в камере Скиннера.

Напомним, что подкрепляющие системы в головном мозге представлены рядом мозговых структур, иннервируемых медиальным передним мозговым пучком, по своей природе дофаминергическим. Первоначально описанный еще в середине 1970-х гг. как маленькие топографические точки А9 и А10 в области вентральной области покрышки среднего мозга [7], в настоящее время он воспринимается иначе, прежде всего, как своеобразный «подкрепляющий нерв головного мозга», поскольку от дофаминергических нейронов вентральной области покрышки аксоны медиального переднего пучка идут к разным лимбическим структурам, включая прилежащее ядро, миндалину, ядра ложа конечной полоски, гипоталамус и префронтальную кору, которые в настоящее время объединены в группу ядер, описанных как структуры расширенной миндалины, или параамигдаллярный комплекс. По оценкам морфологических исследований, медиальный передний мозговой пучок содержит аксоны около 50 тысяч нейронов, которые по мере иннервации эмоциогенных мозговых структур постепенно редуют и уменьшаются числом [2].

Реакция СС головного мозга выбрана для оценки безусловного подкрепления, так как мозговая ткань специфически реагирует на электрический ток, в конечном случае формируя двигательный акт (в классической камере Скиннера это нажатие на педаль). Количественными характеристиками реакции СС для оценки физиологического или фармакологического эффекта рассматривают число нажатий на педаль (абсолютное и относительное) и его прирост после введения психоактивирующих средств, а также показатели чувствительности ткани головного мозга к раздражающему действию тока, определяемыми по пороговым значениям тока, вызывающим нужную (ожидаемую) двигательную реакцию (как правило, нажатие на педаль).

Важно специально оговорить, что пороги тока, вызывающие СС (измеряются в микроамперах), значительно варьируют от одного животного к другому, что связано с небольшими отклонениями в локализации кончиков электродов в гипоталамусе и постепенном формировании соединительнотканной сумки в области электрода после длительного использования животного с вживленными в мозг электродами (более одного-полтора месяцев). С целью преодоления этих технических проблем в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР Г.А. Григорьяном [1] было предложено рассчитывать специальный коэффициент, который позволил учитывать поведенческие характеристики крыс в педальной камере Скиннера и получил название «коэффициент рассогласования» (mismatch). Его было предложено рассчитывать по специальной формуле на основании разницы между временем нажатия педали после окончания стимуляции в случае длительных нажатий, по длительности больших, чем 0,4 сек ( $T_1$ ) и временем от момента отжатия педали до окончания стимуляции ( $T_2$ ) отнесенной к сумме этих величин. Было найдено, что «коэффициент рассогласования» принимает значения от -1 до +1 и показывает долю активации положительной и отрицательной подкрепляющей фазы СС [5]. Если данный коэффициент принимает положительные значения, то это означает, что крыса продолжала нажимать на педаль даже после того, как раздражение мозга прекратилось. При отрицательных значениях «коэффициента рассогласования» крыса заканчивала нажимать на педаль раньше, чем прекратилась стимуляция мозга. Необходимость введения «коэффициента рассогласования» было обусловлено теоретическими представлениями, что реакцию СС можно рассматривать как одновременное включение положительного и отрицательного механизмов подкрепления. Сдвиг в сторону увеличения и снижения коэффициента позволяет говорить как об изменении частоты СС, так и об изменениях подкрепляющих свойств мозга. Поэтому, как дополнительный критерий изменения подкрепляющих свойств СС, «коэффициент рассогласования» является удобным показателем для оценки действия фармакологических препаратов, что показано во многих исследованиях нашей лаборатории [8, 9]. Указанные представления привели к тому, что расчет «коэффициента рассогласования» был заложен в программу обработки данных по СС и рассчитывался автоматически, то есть весь спектр поведенческих изменений крыс при СС был автоматизирован и объективизирован.

Однако обоих показателей изучения СС (изменения числа нажатий и «коэффициента рассогласования»), как показала практика, часто недостаточно, поскольку они могут меняться разнонаправленно (то есть ожидаемо как активация/депрессия подкрепляющих систем мозга) или однонаправленно, тогда сложно сделать однозначный вывод и один из показателей выделяется при замалчивании (необсуждении) другого. Более того, на основании этих двух показателей не всегда можно сравнивать реальные аддиктивные потенциалы психоактивных веществ, например, психостимуляторов и опиатов: показатели, полученные при введении психостимуляторов (амфетамин, фенциклидин) всегда выше, чем аналогичные индексы после введения морфина, фентанила, диацетилморфина и других наркотических анальгетиков [10]. Безусловно и ранее предпринимались попытки введения дополнительных показателей для оценки реакции СС. Так, основным направлением рассуждений было выделить или рассчитать показатель аддиктивности, на основании которого можно было бы оценить наркогенный потенциал вещества, процедуру, крайне важную при доклиническом исследовании психотропных веществ. Посылкой было использовать лишь дозы психоактивных веществ, вызывающих приблизительно равный эффект [3], однако такой подход также не всегда оказался возможным при сравнении, например, диацетилморфина (героина) и этанола по эквивалентным дозам, вызывающим активацию подкрепляющих систем и потенциальную зависимость. В первом случае она будет достаточно низкой (5-10-20 мг/кг), во втором более 4 г/кг, что соответствует «глубокому» опьянению. То есть такой показатель не всегда объективен, поскольку расчетные эквивалентные дозы сравниваемых с эталоном (что выбрать в качестве эталона?) веществ могут быть весьма высокими и вызывать больше нежелательных эффектов, чем реального влияния на подкрепляющие системы мозга.

Целью исследования была разработка дополнительного объективного количественного способа оценки показателя аддиктивности на основе анализа влияния фенамина, морфина и этанола на СС латерального гипоталамуса у крыс.

## Методика

Опыты выполнены на 78 крысах самцах Вистар массой 200-220 г, содержащихся в группе по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария ФГБНУ «ИЭМ» и инвертированного света 08.00-20.00. Температура воздуха поддерживалась в пределах 20-22°C, относительная влажность – 50-70%. Для животных обеспечивали свободный доступ к воде и пище. Все опыты проводили в осенне-зимний период.

Использовали классический вариант изучения самораздражения мозга в виде pedalной СС в камере Скиннера. С этой целью под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) в мозг крысам вживляли электроды с использованием стереотаксического прибора фирмы «Medicor», Венгрия. Использовали нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголенного кончика 0,25-0,30 мм, его толщина 0,12 мм), которые имплантировали билатерально в латеральное гипоталамическое ядро по следующим координатам: AP=2,5 мм назад от брегмы, SD=2,0 мм латерально от сагиттального шва, H=8,4 мм от поверхности черепа [12]. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Все электроды выводили и коммутировали на микроразъеме, который фиксировали на черепе самотвердеющей пластмассой.

Через 10 дней после вживления электродов в мозг крыс обучали нажимать на педаль 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»). Для повторного раздражения животное было вынуждено вновь нажимать на педаль. Частоту и длительность нажатий регистрировали автоматически. На основании этих результатов вычисляли «коэффициент рассогласования» [4, 5, 11], который принимает значения от -1 до +1 и показывает долю активации положительной и отрицательной подкрепляющей фазы СС. Фармакологические препараты начинали вводить на 3-й день эксперимента после стабилизации реакции при использовании фиксированного значения силы тока. Регистрировали число нажатий на педаль и коэффициент «рассогласования» в течение 10 мин. эксперимента, затем производили внутрибрюшинную инъекцию препарата, и через 30 мин. регистрировали те же показатели за 10-минутный интервал времени. Дополнительно ввели расчетный «коэффициент аддиктивности» как отношение прироста числа нажатий на педаль к «коэффициенту рассогласования».

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.

Все животные были разделены на несколько групп, которые внутрибрюшинно в 4-х дозах получали: 1) физиологический раствор (контроль; 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 мл/крысу), 2) психомоторный стимулятор фенамина (амфетамина) гидрохлорид (0,5; 1; 2; 4 мг/кг); 3) наркотический анальгетик морфина гидрохлорид (1; 2; 4; 8 мг/кг), 4) этанол (0,5; 1; 2; 4 г/кг).

Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение Graph Pad Prizm v.6. Все данные были представлены как среднее±стандартное отклонение. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения только между двумя группами применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

## Результаты исследования

Анализ действия разных доз фенамина на СС латерального гипоталамуса показал (табл.), что регистрируется дозозависимый прирост числа нажатий на педаль от +33% после введения 0,5 мг/кг до +66% после введения 4 мг/кг. Параллельно снижался «коэффициент рассогласования» с 0,60 до 0,34. Оба данных показателя указывают, что фенамин активизирует подкрепляющие системы мозга. Но наиболее показательными были значения «коэффициента аддиктивности», которые градуально возрастали с  $2,22 \pm 0,03$  (0,5 мг/кг) до  $4,88 \pm 0,09$  (4 мг/кг) в сравнении с контролем ( $1,15 \pm 0,02$ ), демонстрируя, что с повышением дозы психостимулятора подкрепляющие системы мозга вовлекаются все больше и больше.

Несколько иную картину наблюдали при изучении действия морфина на СС латерального гипоталамуса. Число нажатий на педаль при введении препарата в дозе 1-2 мг/кг статистически не отличалась от контрольных значений, возрастая только при введении в дозах 4 мг/кг (+27%) и 8 мг/кг (+31%). Однако уже после введения морфина в дозе 2 мг/кг достоверно снижался «коэффициент рассогласования» с  $0,22 \pm 0,02$  до  $0,13 \pm 0,04$  ( $p < 0,01$ ). Но более отчетливо вовлечение подкрепляющих систем мозга видно при расчете «коэффициента аддиктивности», который умеренно (но достоверно) возростал, начиная с дозы 1 мг/кг, подчеркивая, что уже и начальная доза активизирует подкрепляющие системы мозга.

Еще более сложно оценить действие этанола на подкрепляющие системы мозга. Среди исследованных доз этанола (от 0,5 до 4 г/кг) только одна (2 г/кг/кг) вызывала небольшой прирост (+22%) нажатий на педаль, хотя «коэффициент рассогласования» достоверно уменьшался уже после введения 0,5 и 1 г/кг. Однако предлагаемый нами «коэффициент аддиктивности» достоверно возрастал при использовании всех исследуемых доз этанола от 0,5 г/кг до 4 г/кг, указывая на вовлечение подкрепляющих систем мозга.

Таблица. Влияние фенамина, морфина и этанола в разных дозах на СС латерального гипоталамуса у крыс ( $M \pm m$ )

Вещества, доза	Число нажатий на педаль за 10 мин. (доля)		Коэффициент рассогласования, отн. ед.		Коэффициент аддиктивности, отн. ед.
	До	После	До	После	
Контроль (0,9%-ный раствор NaCl)	147±16	161±12 (1,10±0,08)	0,21±0,02	0,20±0,01 (0,95)	1,15±0,01
Фенамин 0,5 мг/кг	245±33	325±23*# (1,33±0,09)	0,15±0,03	0,09±0,02*# (0,60)	2,22±0,03*
1 мг/кг	234±17	322±29*# (1,38±0,12)	0,25±0,05	0,11±0,02*# (0,44)	3,14±0,05***
2 мг/кг	214±16	307±23*# (1,43±0,11)	0,21±0,04	0,12±0,03# (0,57)	2,51±0,05**
4 мг/кг	203±31	337±26*# (1,66±0,13)	0,32±0,10	0,11±0,03*# (0,34)	4,88±0,09***
Контроль (0,9%-ный раствор NaCl)	152±12	144±23 (0,94±0,15)	0,34±0,03	0,26±0,05 (0,76)	1,24±0,07
Морфин 1 мг/кг	210±19	242±18 (1,15±0,09)	0,28±0,03	0,23±0,06 (0,82)	1,40±0,07*
2 мг/кг	214±21	247±15 (1,18±0,11)	0,22±0,02	0,13±0,04*# (0,59)	2,00±0,07**
4 мг/кг	202±31	257±13*# (1,27±0,06)	0,20±0,03	0,18±0,05 (0,90)	1,41±0,06*
8 мг/кг	177±19	232±25*# (1,31±0,14)	0,20±0,05	0,16±0,03 (0,8)	1,64±0,04*
Контроль (0,9%-ный раствор NaCl)	161±11	145±24 (0,89±0,15)	0,14±0,03	0,18±0,06 (1,29)	0,69±0,05
Этанол 0,5 г/кг	155±21	167±17 (1,07±0,11)	0,33±0,11	0,21±0,07# (0,64)	1,67±0,11**
1 г/кг	134±13	148±20 (1,10±0,15)	0,21±0,02	0,14±0,05*# (0,67)	1,64±0,07*
2 г/кг	156±14	192±16*# (1,22±0,10)	0,25±0,05	0,21±0,12 (0,84)	1,45±0,14*
4 г/кг	147±16	162±12 (1,10±0,08)	0,21±0,02	0,20±0,01 (0,95)	1,16±0,03*

Примечание: \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  в сравнении с группой контроля; # $p < 0,05$  в сравнении с показателями до введения наркотиков

Таким образом, предложенный нами «коэффициент аддиктивности» во всех группах животных и всех исследованных дозах оказался достаточно информативным количественным показателем, демонстрирующим вовлечение подкрепляющих систем мозга в действие психоактивных веществ.

## Обсуждение результатов исследования

Полученные данные показывают, что реакция СС латерального гипоталамуса является надежным методом изучения подкрепляющих систем головного мозга и в определенной степени отражает психический компонент зависимости. На последнее указывает возрастание «коэффициента аддиктивности» при увеличении доз исследованных психоактивных веществ. Ранее и нами, и

другими специалистами влияние психотропных средств на СС латерального гипоталамуса рассматривали исключительно как их первично-подкрепляющие свойства, имея в виду биологические свойства мозговой ткани специфически реагировать на электрическое раздражение снижением порога раздражения и двигательной реакцией [5, 11]. Однако градуальный возрастающий характер ответа на повышение дозы наркогена, особенно при введении психостимуляторов типа фенамина, позволяет рассматривать и саму СС, и особенно «коэффициент аддиктивности» как некий эквивалент психической зависимости, то есть «желание повторно употреблять вещество для достижения специфической эйфории» [6].

В исследование были включены три психоактивных вещества с разным аддиктивным потенциалом – этанол (0,5-4 г/кг), морфин (1-8 мг/кг) и фенамин (0,5-4 мг/кг). Начальные дозы были подобраны как пороговые для влияния на СС латерального гипоталамуса. Однако, прежде всего, следует рассмотреть данные, полученные при введении 0,9%-ного раствора хлорида натрия (физиологического раствора) на СС. В трех группах повторное введение физиологического раствора приводило к незначительным изменениям в виде возрастания СС или ее снижения (табл.). В любом случае степень отклонения от исходного состояния при повторной СС не превышала 11%. Это позволило рассчитать прежде всего «коэффициент рассогласования», который не менялся, снижался или возрастал (см. табл.). Стало быть, ориентироваться только на «коэффициент рассогласования» при оценке действия психотропных веществ не следует, но следует учитывать его исходное значение, которое в значительной мере и определяет расчет «коэффициента аддиктивности»: в наших опытах он составил  $1,15 \pm 0,02$ ,  $1,24 \pm 0,07$  и  $0,69 \pm 0,05$  (см. табл.), то есть колебался в пределах от 0,69 до 1,24. Если условно верхний уровень «коэффициента аддиктивности» принять за величину, меньшую 1,25 или близкую к ней, то возрастание «коэффициента аддиктивности» под влиянием действия психотропного препарата можно трактовать как некий количественный эквивалент психической зависимости. Следует сразу оговориться, что «коэффициент аддиктивности» нужно сравнивать с таковым при введении физиологического раствора (контроля), поскольку исходные значения «коэффициент рассогласования» существенно колеблются (в наших опытах от 0,69 до 1,24). В любом случае, как показали наши исследования, «коэффициент аддиктивности» стал самым показательным и, главное, однонаправленным, из всех трех поведенческих индексов (прирост нажатий на педаль, «коэффициент рассогласования» и «коэффициент аддиктивности»).

Еще одной особенностью «коэффициента аддиктивности» является не только его прогрессивное возрастание при увеличении дозы психоактивного вещества, как, например, мы наблюдали почти прямо пропорциональную дозную зависимость в случае психостимулятора фенамина (см. табл.), а увеличение в сравнении с контрольными значениями. То есть, конечный результат расчетного «коэффициента аддиктивности» зависит от исходных контрольных значений, которые могут снижаться, не меняться или возрастать при повторной СС на введение физиологического раствора (активный контроль). В случае контроля для этанола данные получены при очень низких уровнях исходной СС (-11% от исходного) и повышенного в контроле «коэффициента рассогласования» с  $0,14 \pm 0,03$  при первом тестировании до  $0,18 \pm 0,06$

во втором, что дало соотношение «коэффициента рассогласования» 1,29, единственное положительное значение из всех полученных данных по этому показателю. Отсюда «коэффициент аддиктивности» в группе активного контроля составил 0,69, то есть глубокую отрицательную величину. Тогда на этом фоне, если разобрать подкрепляющие эффекты этанола (0,5-1-2-4 г/кг), то «коэффициент аддиктивности» возрастал приблизительно в 2,4 раза при использовании доз 0,5 и 1 г/кг, и в значительно в меньшей степени при применении доз 2 и 4 г/кг, хотя все значения «коэффициента аддиктивности» достоверно были выше контрольных (см. табл.). И это очень важно, поскольку дозы этанола 2 и 4 г/кг соответствуют состоянию «выраженного» и «глубокого» опьянения, когда нарушаются в том числе и двигательные навыки животного. И ожидать от этих доз увеличения «коэффициента аддиктивности» не приходится.

Аналогичную картину наблюдали и в случае оценки подкрепляющих свойств морфина. Максимальную степень возрастания «коэффициента аддиктивности» при использовании морфина 2 мг/кг можно оценить как +61%, в дозе 8 мг/кг – как +32%, а в случае 1 и 4 мг/кг – только +13-14%. Это тоже следует оценивать исходя из контрольных значений «коэффициента аддиктивности», который в данной группе составил  $1,24 \pm 0,07$ , то есть почти вдвое выше, чем в группе контроля к этанолу. Поэтому из полученных данных нельзя сделать вывод, что аддиктивный потенциал морфина 1-2-4-8 мг/кг меньше, чем таковой этанола (0,5-1-2-4 г/кг), где «коэффициенты аддиктивности» составляли +68-142% от контрольных значений. В данном случае «коэффициент аддиктивности» можно использовать как дополнительный показатель, наряду с другими поведенческими характеристиками.

Таким образом, в случае с «коэффициентом аддиктивности» его следует рассматривать как надежный, простой и удобный дополнительный количественный метод оценки аддиктивного потенциала психоактивных соединений. Больше всего он подходит для оценки аддиктивного потенциала психостимулирующих средств, но не только. Сам коэффициент целесообразно сравнивать внутри группы аналогичных психоактивных соединений, нежели между разными группами, например между морфином, фентанилом, тримепиридином, но не между морфином и амфетамином, фентанилом и кокаином, тримепиридином и фенциклидином. Такой подход поможет и исследователю, и практическому врачу правильно оценить наркогенность разных психоактивных средств.

## Заключение

Представленные данные свидетельствуют о целесообразности расчета «коэффициента аддиктивности» психоактивного вещества как соотношение доли изменения нажатий на педаль к величине «коэффициента рассогласования» при использовании метода СС латерального гипоталамуса. Для многих психоактивных групп веществ, например, психостимуляторов, этот показатель демонстрирует свою наглядность и прямо пропорциональную зависимость от дозы, вероятно, потому, что он является неким эквивалентом психической зависимости. Но такую закономерность можно наблюдать не всегда. В группах, где СС воспроизводится не на высоком уровне (анальгетики опийной группы, снотворные из группы производных барбитуровой и изобарбитуровой кислоты, транквилизаторы группы бензодиазепинов), «коэффициент аддиктивности» не так показателен, поскольку для этих наркогенов в большей степени характерна физическая зависимость, хотя может отражать реальный наркогенный потенциал. Поэтому при использовании метода СС латерального гипоталамуса «коэффициент аддиктивности» целесообразно использовать для сравнения внутри группы аналогичных психоактивных соединений, например, среди опиатов, барбитуратов, бензодиазепинов, психостимуляторов, нежели между разными группами соединений.

## Литература (references)

1. Базян А.С., Григорьян Г.А. Молекулярно-химические основы эмоциональных состояний и подкрепления // Успехи физиологических наук. – 2006. – Т.37, №1. – С. 68-83 [Bazyan A.S., Grigoryan G.A. *Uspеhi fiziologicheskikh nauk*. Successes of the physiological sciences. – 2006. – V.37, N1. – P. 68-83. (in Russian)]
2. Дробленков А.В., Федоров А.В., Шабанов П.Д. Структурные особенности дофаминергических ядер вентральной покрышки среднего мозга // Наркология. – 2018. – №3. – С. 41-45. [Droblenkov A.V., Fedorov A.V., Shabanov P.D. *Narkologija*. Narcology. – 2018. – N3. – P. 41-45. (in Russian)]
3. Звартау Э.Э. Методология изучения наркотоксикомании: научный обзор / под ред. А.Е. Успенского. – М.: ВИНТИ, 1988. – Т.1. – С. 1-166 [Zvartau E.E. *Metodologija izuchenija narkotoksikomanii: nauchnyj obzor*. Methodology for studying drug addiction: scientific review / ed. A.E. Uspensky. – M.: VINITI, 1988. – V.1. – P. 1-166. (in Russian)]
4. Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Лукашкова В.В. и др. Новый антагонист рецепторов грелина агрелакс снижает эмоциональное переживание, вызванное стимуляцией зоны награды латерального гипоталамуса у сытых крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2023. – Т.21, №4. – С. 339-348. [Lebedev A.A., Bychkov E.R., Lukashkova V.V. i dr. Review on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2023. – V.21, N4. – P. 339-348. (in Russian)]
5. Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Сопоставление реакции самостимуляции и условного предпочтения места при введении фенамина у крыс // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 1992. – Т.42, №4. – С. 692-698 [Lebedev A.A., Shabanov P.D. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova* I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity. – 1992. – V.42, N4. – P. 692-698. (in Russian)]
6. Шабанов П.Д. Наркология: руководство для врачей. 2-е изд. – М.: Гэотар-медиа, 2012. – 829 p. [Shabanov P.D. *Narkologija: rukovodstvo dlja vrachej*. 2-e izd. Narcology: Handbook for doctors. 2nd ed. – M.: Geotar-media, 2012. – 829 p. (in Russian)].
7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. – СПб.: Лань, 2002. – 268 с. [Shabanov P.D., Lebedev A.A. *Dofamin i podkrepljajushhie sistemy mozga*. Dopamine and reinforcing systems of the brain. – St. Petersburg: Lan, 2000. – 268 p. (in Russian)]

8. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Дофаминергический и серотонинергический компоненты реакции самостимуляции латерального гипоталамуса крыс с разрушением медиальной префронтальной коры // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1994. – Т. 80, №1. – С. 19-25 [Shabanov P.D., Lebedev A.A. *Fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. I.M. Sechenov Physiological Journal. – 1994. – V.80, N1. – P. 19-25. (in Russian)]
9. 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. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija*. Psychopharmacology and Biological Narcology. – 2009. – V.9, N1. – P. 2524-2529. (in Russian)]
10. 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. *Narkologija*. Narcology. – 2002. – N1. – P. 19-26. (in Russian)].
11. Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А. Различия в эффектах наркогенов при блокаде рецепторов кортиколиберина астрессином в гипоталамусе и миндале крыс // Наркология. – 2006. – №4. – С. 17-22 [Shabanov P.D., Rusanovsky V.V., Lebedev A.A. *Narkologija*. Narcology. – 2006. – N4. – P. 17-22. (in Russian)]
12. König J.F.R., Klippel R.A. The rat brain: a stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1963. – 162 p.

### 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

*Лебедев Андрей Андреевич* – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.02.2024

Принята к печати 15.03.2024