

УДК 611.813.14.018: 599.323.4

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРА ПОЛА НА ФОРМИРОВАНИЕ НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ

А.В. Ахмадеев

*Кафедра морфологии и физиологии человека и животных
Башкирского государственного университета, Уфа, Россия
(450007, г. Уфа, ул. Фрунзе, 32) rector@bsu.bashedu.ru*

В эксперименте с принудительной алкоголизацией самцов и самок крыс с генотипом A_1A_1 по локусу TAG 1A DRD₂ исследованы механизмы формирования зависимости. Полученные данные указывают на влияние фактора пола на формирование наркотической зависимости.

ANALYSIS OF INFLUENCE GENDER FACTOR ON FORMING NARCOTIC DEPENDENCE

A.V. Akhmadeev

*Bashkir state university, department of human and animal morphology and physiology,
Ufa, Russia (450007, Ufa, Frunze st., 32) rector@bsu.bashedu.ru*

Mechanisms of forming narcotic dependence was researched in experiment with forcibly alcoholization of male and female rats with genotype A_1A_1 in locus TAG 1A DRD₂. Obtained data testify to the effect that gender factor has influence on forming narcotic dependence.

Известно, что главной мишенью действия психоактивных веществ, в группу которых включены наркотики и алкоголь, являются различные звенья дофаминэргической трансмиссии, а следствием – формирование зависимости, основу которой первоначально составляют функциональные (на стадии влечения), а затем и грубые структурные перестройки в компонентах системы (стадия физической зависимости [3]).

Прошедшее десятилетие характеризуется ухудшением наркологической ситуации в стране в отношении потребления наркотиков и стабилизацией на высоком уровне показателей распространенности алкоголизма среди населения [8]. Процесс возрастания числа больных алкоголизмом в последние десятилетия не обошел женщин, получивших большую экономическую и морально-психологическую независимость. Распространенность алкоголизма среди женщин резко возросла. Для женщин характерно быстрое формирование и более тяжелое течение болезни, ранние изменения личности, приводящие к социальной дезадаптации. Наряду с этим

алкоголизм у женщин труднее поддается лечению.

В ранее проведенных исследованиях было выявлено влияние генотипа по локусу TAG 1A гена рецептора дофамина второго типа (DRD₂) на механизмы развития наркотической зависимости. Исследования питьевого режима и поведения в тесте «открытое поле» до и после принудительной алкоголизации, проведенные на двух группах половозрелых крыс – самцов инбредной линии Вистар с генотипами A_1/A_1 и A_2/A_2 по указанному локусу, выявили ассоциацию аллеля A_1 (или генотипа A_1/A_1) с ускоренными темпами развития толерантности к алкоголю и формирования психической зависимости. Они подтвердили результаты медико-генетических исследований, указывающих на ассоциацию аллеля A_1 локуса TAG 1A гена рецептора дофамина второго типа с предрасположенностью и тяжелым течением алкоголизма и наркоманий [4, 7, 9].

Целью данной работы является анализ влияния фактора пола на механизмы развития алкогольной зависимости у крыс

с генотипом A_1/A_1 по локусу TAG 1A DRD₂.

Наши результаты получены на впервые созданных моделях – гомозиготных крысах, имеющих генотип A_1/A_1 по двуаллельному локусу TAG 1A DRD₂. Эти линии крыс получены на кафедре морфологии и физиологии человека и животных Башкирского государственного университета путем скрещивания гомозиготных крыс, выявленных в исходной популяции генетическим анализом.

Всех использованных в работе половозрелых крыс массой 250-300 г (всего 20 крыс, по десять самцов и самок в каждой группе в возрасте шести месяцев) содержали в стандартных условиях вивария с соблюдением требований гуманного обращения с экспериментальными животными.

До начала эксперимента с принудительной наркотизацией регистрировали среднесуточное потребление воды на протяжении одной недели, а также изучали их поведение в тесте «открытое поле» по методике, описанной ранее [1].

В эксперименте с принудительной алкоголизацией крысы в качестве единственного источника жидкости получали в течение первой недели 6%-ный водный раствор этилового спирта и 8%-ный вод-

ный раствор этилового спирта – в течение второй недели. При определении концентрации этанола и сроков проведения принудительной алкоголизации мы опирались на данные работы Carlson, Drew Stevens [11], которые показали, что 6%-ный водный раствор этанола, потребляемый крысами в течение двух недель, приводит к изменениям в обмене дофамина и серотонина в амигдале и префронтальной коре мозга.

С 15-х по 21-е сутки (третья неделя) животным предоставляли выбор между раствором этилового спирта (8%-ный раствор) и чистой водой (двухпоилковый метод формирования психической зависимости [5]). Регистрировали потребление воды и водного раствора наркотика в течение суток на протяжении пяти дней, а также поведение крыс в «открытом поле». Достоверность различий, выявленных между изучаемыми показателями у животных двух экспериментальных групп, оценивали по критерию Стьюдента.

Изучение поведения крыс в тесте «открытое поле», позволяющем объективно оценить ориентировочно-исследовательскую активность животных в условиях новизны обстановки, показало, что самки крыс обладают более выраженной вертикальной активностью ($p < 0,05$, см. табл. 1).

Таблица 1

Показатели поведения самцов и самок крыс с генотипом A_1/A_1 по локусу TAG 1A DRD₂ в тесте «открытое поле» до и после принудительной алкоголизации

Параметры открытого поля	до алкоголизации		после алкоголизации	
	самцы	самки	самцы	самки
Неподвижность	20,60±4,32	16,00±2,80	2,36±1,60	1,53±0,17 ^o
Общая двигательная активность	34,36±2,63	54,80±6,02	48,24±3,79	67,13±2,90
Амбуляции в центре	2,72±0,67	2,46±0,54	8,8±0,97	6,33±1,34
Амбуляции по периферии	31,64±1,94	51,67±5,31	39,44±5,11	60,80±1,13
Общая исследовательская активность	3,12±0,97	13,46±0,83*	12,08±1,82	20,93±2,63
Стойки в центре	0	0,4±0,07	0,36±0,65	1,0±0,46
Стойки по периферии	3,12±0,97	12,60±0,69*	11,72±1,66	20,06±2,24
Эпизоды груминга	1,64±0,27	2,93±0,83	2,68±0,13	2,93±0,66
Длительность груминга	8,68±1,04	8,73±1,18	9,32±2,28	7,62,07±0,98
Уринации	0,16±0,03	0,26±0,06	0,44±0,11	0,01±0,003 ^o
Болюсы	0,84±0,34	0,50±0,06	0,36±0,14	0,05±0,02 ^o

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с самцами до алкоголизации, ^o – $p < 0,05$ по сравнению с самками до алкоголизации

Регистрация среднесуточного объема потребления воды самцами и самками крыс

до начала принудительной алкоголизации позволила выявить присущие им особенно-

сти питьевого режима (табл. 2). Оказалось, что воду пьют больше самки крыс. Это позволяет предполагать наличие у крыс определенных половых различий в механизмах нейроэндокринной регуляции обмена веществ, включая пищевое и питьевое поведение.

Регистрация среднесуточного потребления 6%-ного и 8%-ного спирта показала, что у самцов крыс с генотипом A_1/A_1 объем потребления 6%-ного спирта больше по сравнению с водой на 46%; 8%-ного спирта по сравнению с 6%-ным спиртом – на 32% и почти на 100% по сравнению с объемом воды, выпиваемой крысами до эксперимента с принудительной алкоголизацией. Эти данные указывают, что объемы потребления 6%-ного и 8%-ного спирта самцами крыс прогрессивно нарастают в течение двух недель алкоголизации, приводя к резкому искажению питьевого режима этой группы животных.

У самок крыс динамика изменений питьевого режима выглядит иначе (табл. 2). Потребление 6%-ного спирта по сравнению с водой (средние по группе) увеличивается всего на 2%, в то время как 8%-ного спирта по сравнению с 6%-ным спиртом резко возрастает (на 50%) и сохраняется примерно на этом уровне с установкой двух поилок. Таким образом, у самцов и самок крыс динамика изменений питьевого режима имеет свои особенности. У самцов отмечается неуклонное, но постепенное повышение объемов потребления спирта, у самок имеет место резкое (скачкообразное) увеличение потребления 8%-ного спирта после первой недели алкоголизации 6%-ным спиртом, при этом на третьей неделе, с установкой двух поилок, самки крыс предпочитают пить этанол, сохраняя объем потребляемой жидкости примерно на прежнем уровне.

Таблица 2

Среднесуточное потребление самцами и самками крыс с генотипом A_1/A_1 по локусу TAG 1A DRD₂ воды и спирта в процессе принудительной алкоголизации и в тесте двух поилок (M+m) в мл

Группы крыс	самцы		самки	
Вода	6,74±1,31		12,50±0,58**	
6%-ный спирт	9,82±0,60		12,86±1,56*	
8%-ный спирт	13,00±0,84		19,28±0,78**	
Две поилки	8%-ный спирт	вода	8%-ный спирт	вода
	12,30±1,09	3,42±0,75***	14,46±0,99	2,60±0,35***

Примечание; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

С установкой двух поилок регистрация потребления воды и 8%-ного спирта показала, что крысы обеих групп предпочитали пить спирт, при этом объемы потребления спирта и воды различаются при высоком уровне значимости ($p < 0,001$). Обнаруженный факт свидетельствует о том, что у крыс обеих групп имеет место влечение к алкоголю, а также присутствуют признаки формирования толерантности, выработавшиеся в течение первой недели принудительной алкоголизации.

На третьей неделе эксперимента, после двух недель принудительной алкоголизации, поведение самок, помещенных в «открытое поле», характеризуется уменьшением неподвижности ($p < 0,05$) и увеличением горизонтальной активности, которая, однако, не достигает уровня значимости ($p > 0,05$). Несмотря на увеличение вре-

мени, в течение которого крысы перемещаются по полю, их движения совершаются с меньшей скоростью. После алкоголизации у самок крыс в отличие от самцов (табл. 1) значительно уменьшается число уриаций ($p < 0,05$) и болюсов ($p < 0,05$). У самцов крыс после алкоголизации выраженность вегетативных реакций не изменяется.

Снижение уровня дефекаций у самок крыс после алкоголизации и отсутствие сдвигов в этом показателе в тождественных условиях эксперимента у самцов свидетельствует о том, что реакция на стрессовую ситуацию (новизну обстановки в тесте «открытое поле») приобретает половые особенности. Можно предполагать, что в период двухнедельной алкоголизации самок крыс этанол, обладающий способностью быстро преодолевать гематоэнцефалический барьер и накапливаться в

мозге [6], вызывает дисбаланс во взаимоотношениях двух основных систем, участвующих в формировании стресс-реакции – симпатoadrenalовой и гипofиз-адrenalовой [10]. Этот дисбаланс проявляется при помещении крысы в «открытое поле», в условия новой среды, в которой формируется стрессорное поведение. Компонентом стрессорного поведения только у самок крыс является снижение числа уриаций и количества болюсов, что свидетельствует о вовлечении в ответную реакцию организма адренорецепторов вегетативных центров ствола мозга, которое может происходить под влиянием кортиколиберина – «первого медиатора стресса» [10].

Выявленные половые особенности стрессорного поведения у крыс после алкоголизации, несомненно, отражают ранность сложных нейроэндокринных процессов, присущих женскому организму.

Только у самок при регистрации поведения на фоне алкоголизации проявились сдвиги со стороны вегетативных компонентов. Обнаруженный факт позволяет задуматься о большей реактивности у них механизмов вегетативной регуляции, предопределенной особенностями нейроэндокринной системы и, возможно, объясняющей более часто встречаемые при женском алкоголизме соматические расстройства.

Частыми осложнениями женского алкоголизма являются также нарушения в репродуктивной сфере, проявляющиеся расстройствами менструального цикла, самопроизвольными прерываниями беременности, поздними выкидышами. Это также можно объяснить угнетающим влиянием кортиколиберина на выработку люлиберина в репродуктивных центрах гипоталамической области и миндалевидном комплексе мозга [10]. Нельзя отрицать возможность влияния на эти процессы и CART (cocaine-amphetamine-regulated transcript) пептида, который экспрессируется в миндалевидном комплексе и изменяет

нейроэндокринные взаимосвязи, определяющие регуляцию пищевого и полового поведения, механизмы энергетического гомеостаза [2, 12, 13, 14, 15].

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ МК-865.2008.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмадеев А.В. // Фундаментальные исследования. – 2008. – №8. – С.30.
2. Ахмадеев А.В. Мат-лы четвертого Международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». – Судак, Крым, Украина, 2008. – С.56.
3. Анохина И.П. Руководство по наркологии. В 2-х т. / под ред Н.Н.Иванец. М., Медпрактика. – 2002. – С. 33.
4. Анохина И.П., Москаленко В.Д. Руководство по наркологии. В 2-х т. // под ред Н.Н.Иванец. – М.: Медпрактика, 2002. – С. 140.
5. Борисова Е.В., Русаков Д.Ю., Судачков С.К. // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. – 1992. Т.114, №9. – С.296.
6. Ещенко Н.Д. Биохимия психических и нервных заболеваний. – СПб., 2004.
7. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Моисеев И.А. и др. // Наркология. – 2007. – №4. – С. 31.
8. Кошкина Е.А. Руководство по наркологии. В 2-х т. / под ред. Н.Н.Иванец. – М.: Медпрактика, 2002. – С.8.
9. Фасхутдинова Г.Г., Гайсина Д.А., Куличкин С.С., Хуснутдинова Э.К. // Медицинская генетика. – 2007. – Т.8, №7. – С.3.
10. Шаляпина В.Г. Основы нейроэндокринологии. – СПб.: Элби-СПБ, 2005.
11. Carlson J.N. Drew Stevens K. // Alcohol.Clin.Exp.Res. – 2006. – V.30, №10. – P.1678.
12. Dominguez G., Lakatos A., Kuhar M.I. // J.Neurochem. – 2002. – V.80, №5. – P.885.
13. Hunter R.G., Lim M.M., Philpot K.B. et al. // Brain Res. – 2005. – V.1048, № 1-2. – P.12.
14. Roubos E.W., Lazar G., Barendregt H.P. // J Comp Neurol. – 2008. – V.507, №4. – P.1622.
15. Sen A., Lv L., Bello N. // Mol. Endocrinol. – 2008. – V.148, №9. – P.4400.