

ВОПРОСЫ АЛКОГОЛИЗМА

ЭФФЕКТЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА МОДЕЛЯХ САМОСТИМУЛЯЦИИ МОЗГА И ПРЕДПОЧТЕНИЯ МЕСТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ И АЛКОГОЛИЗАЦИИ

П. Д. Шабанов, Р. О. Роик, А. А. Лебедев, В. Ф. Стрельцов¹

В опытах на крысах, выращенных в условиях социальной изоляции с 17 дня жизни и подвергшихся длительной алкоголизации (5 – 15 % раствор этанола, 3 мес), исследовали эффекты антидепрессантов на самостимуляцию мозга и предпочтение места. Сравнительное изучение эффективности антидепрессантов с разным механизмом действия (флуоксетин, мапротилин, тианептин, пиразидол, сертралин, циталопрам, миансерин) показало, что наибольшей антидепрессантной активностью на модели социальной изоляции обладают пиразидол и тианептин, в меньшей степени — сертралин и циталопрам, на модели длительной алкоголизации — мапротилин и тианептин. Сделан вывод, что действие антидепрессантов на подкрепляющие системы мозга связано с вовлечением как системы катехоламинов, так и серотонина, при этом они функционируют как реципрокные.

Ключевые слова: подкрепляющие системы мозга, социальная изоляция, депрессия, антидепрессанты, тианептин, пиразидол, сертралин, циталопрам, мапротилин, флуоксетин, миансерин

ВВЕДЕНИЕ

Основной концепцией эффекта антидепрессантов до настоящего времени считается моноаминергическая, согласно которой механизм действия большинства препаратов данной группы состоит в усилении синаптической передачи моноаминов (серотонина, норадреналина, дофамина). Это предполагает, что антидепрессанты должны активировать и подкрепляющие системы мозга, нейрхимическим субстратом которых являются также моноаминергические проводящие пути, главным образом дофаминергические [5]. В то же время, клинически антидепрессанты условно разделяют на три группы: с преимущественно активирующим типом действия (тимэректики), сбалансированного действия (биполярные, универсальные) и с преимущественно седативным типом действия (тимолептики) [2, 4, 10]. Такое деление не позволяет заключить, способны ли антидепрессанты активировать или, напротив, подавлять активность подкрепляющих систем мозга. С целью уточнения влияния антидепрессантов разного механизма действия на подкрепляющие системы мозга нами проведено сравнительное исследование действия антидепрессантов на безусловное (первичное) и условнорефлекторное (вторичное) подкрепление в тестах самостимуляции латерального гипоталамуса и предпочтения места у крыс, выращенных в сообществе или условиях социальной изоляции,

а также у крыс-изолянтов, подвергшихся длительной полупринудительной алкоголизации.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 318 крысах-самцах линии Вистар массой 220 – 250 г, выращенных в группах по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария, и крысах, выращенных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции с 17 дня после рождения. Животных содержали при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света с 6 ч до 18 ч. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Выращивание животных в условиях полной внутривидовой изоляции. Животных помещали в индивидуальные клетки с 17 дня после рождения, когда они становились способными к самообеспечению. В изоляции крысы находились до 90 – 100 дней. К началу опыта возраст животных-изолянтов и сгруппированных крыс был одинаков. После каждого опыта крыс-изолянтов помещали в свои индивидуальные клетки.

В поведенческих исследованиях использовали метод самостимуляции латерального гипоталамуса для оценки безусловных (первичных) подкрепляющих свойств антидепрессантов и условную реакцию предпочтения места (УРПМ) в двухкамерной установке для оценки условнорефлекторных (вторичных) подкрепляющих свойств препаратов.

Стереотаксическая процедура. Стереотаксические операции по вживлению электродов в мозг крысам

¹ Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, ул. академика Лебедева, 6; shabanov@mail.rcm.ru

проводили под наркозом этаминал-натрием (50 мг/кг) с использованием стереотаксического прибора фирмы “Medicor”, Венгрия. Билатерально в латеральное гипоталамическое ядро вживляли нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголенного кончика 0,25 – 0,3 мм, его толщина 0,12 мм) по следующим координатам: AP = 2,5 мм назад от брегмы, SD = 2 мм латерально от сагитального шва, Н = 8,4 мм от поверхности черепа [5, 7]. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Все электроды коммутировали на микроразъеме, который фиксировали на черепе самотвердеющей пластмассой. Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции. По окончании всех опытов проводили морфологический контроль локализации кончиков электродов на серии фронтальных срезов мозга, которые окрашивали по методу Ниссля. Предварительно проводили коагуляцию через вживленные электроды (1 мА, 30 с).

Самостимуляция мозга. Использовали классический вариант изучения самораздражения мозга в виде pedalной самостимуляции в камере Скиннера [5, 12]. 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. Частота и длительность нажатий регистрировались автоматически. Анализировали частоту и время каждого нажатия на педаль. На основании этих результатов вычисляли коэффициент “рассогласования” [5]. Коэффициент “рассогласования” принимает значения от – 1 до 1 и показывает долю активации положительной и отрицательной подкрепляющей фазы самостимуляции. 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. Учитывая, что реакцию самостимуляции можно рассматривать как одновременное включение положительного и отрицательного механизмов подкрепления, сдвиг в сторону увеличения и снижения коэффициента позволяет говорить как об изменении частоты самостимуляции, так и об изменениях подкрепляющих свойств мозга. Поэтому, как дополнительный критерий изменения подкрепляющих свойств стимуляции, коэффициент “рассогласования” является удобным показателем для оценки действия фармакологических препаратов. Последние вводили 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 пре-

Таблица 1. Показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс, выращенных в сообществе или условиях социальной изоляции

Препарат	Число нажатий на педаль за 10 мин		Коэффициент “рассогласования”	
	до введения	после введения	до введения	после введения
<i>Крысы, выращенные в сообществе</i>				
0,9 % раствор NaCl (контроль)	403,6 ± 87,2	407,4 ± 85,7	0,18 ± 0,02	0,16 ± 0,02
Флуоксетин, 10 мг/кг	392,0 ± 85,8	404,1 ± 85,7	0,28 ± 0,03	0,23 ± 0,04
Мапротилин, 10 мг/кг	431,1 ± 100,7	451,8 ± 99,6	0,20 ± 0,03	0,30 ± 0,05
Тианептин, 10 мг/кг	422,1 ± 95,2	438,6 ± 92,1	0,17 ± 0,03	0,24 ± 0,04
Пиразидол, 1 мг/кг	390,8 ± 81,7	416,8 ± 72,3	0,20 ± 0,03	0,22 ± 0,05
Сертралин, 10 мг/кг	452,3 ± 107,8	455,4 ± 105,7	0,16 ± 0,02	0,23 ± 0,05
Циталопрам, 5 мг/кг	416,2 ± 102,7	433,4 ± 105,7	0,16 ± 0,02	0,23 ± 0,05
Миансерин, 5 мг/кг	427,3 ± 99,2	425,4 ± 114,4	0,20 ± 0,03	0,24 ± 0,04
<i>Крысы, выращенные в изоляции</i>				
0,9 % раствор NaCl (контроль)	538,3 ± 99,4	539,4 ± 101,8	0,3 ± 0,05	0,31 ± 0,04
Флуоксетин, 10 мг/кг	600 ± 127,8	609,3 ± 118,7	0,2 ± 0,02	0,3 ± 0,04
Мапротилин, 10 мг/кг	519,6 ± 120,8	657,3 ± 90,2	0,3 ± 0,02	0,32 ± 0,02
Тианептин, 10 мг/кг	495,4 ± 97,1	747,3 ± 52,4*	0,3 ± 0,02	0,44 ± 0,06*
Пиразидол, 1 мг/кг	344,8 ± 74,8	649,4 ± 86,9*	0,25 ± 0,02	0,60 ± 0,02***
Сертралин, 10 мг/кг	545,3 ± 85,3	604,4 ± 94,7	0,2 ± 0,03	0,3 ± 0,03
Циталопрам, 5 мг/кг	332,6 ± 70,6	370,6 ± 81,5	0,3 ± 0,02	0,3 ± 0,01
Миансерин, 5 мг/кг	459 ± 94,4	481,4 ± 102,1	0,2 ± 0,02	0,3 ± 0,04

Примечание. Здесь и в табл. 2 – 4 различия достоверны при сравнении с соответствующим контролем при: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

парата, и через 30 мин регистрировали те же показатели (число нажатий на педаль и коэффициент “рассогласования”) за 10- минутный интервал времени [5].

Условное предпочтение места. Опыты с условной реакцией предпочтения места проводили в прямоугольной двухкамерной экспериментальной установке размером 35 × 55 × 30 см, стороны которой различались цветом (темный и светлый) и текстурой пола и были разделены перегородкой с опускающейся и поднимающейся дверцей [6, 8]. В течение первых двух дней эксперимента животных помещали в установку с целью их адаптации. В первый тестовый день регистрировали время нахождения животного в каждом отсеке в течение 10 мин для определения исходного предпочтения. Отсек считался предпочитаемым, если животное проводило в нем больше 50 % времени. В последующие 6 дней обуславливания дверцу между отсеками закрывали. В традиционном варианте животные получают через день инъекцию препарата непосредственно перед помещением в исходно предпочитаемый отсек на 60 мин и инъекцию физиологического раствора (0,9 % раствор хлорида натрия) перед помещением в исходно предпочитаемый отсек; животные контрольной группы получают только физиологический раствор. В условиях наших опытов в качестве средства инициации предпочтения использовали антидепрессанты, вводимые внутривентриально. Во второй тестовый день дверцы открывали и повторно измеряли время нахождения в каждом из отсеков в течение 10 мин. Животные контрольной группы получали только физиологический раствор. Выборка для каждой группы составляла 10 – 12 крыс.

Процедура алкоголизации. Алкоголизацию крыс-изолянтов начинали проводить с 17 дня жизни, времени их отсадки в индивидуальные клетки. Проводили ступенчатую алкоголизацию: в 1-й месяц жизни — 5 % раствором этанола, во 2-й месяц — 10 % и с 3-го месяца — 15 % раствором этанола в качестве единственного источника жидкости при свободном доступе к брикетированному сухому корму. Поведенческие опыты начинали у крыс в возрасте не менее 90 – 100 дней.

На период поведенческих экспериментов алкоголь не отменяли.

Фармакологические агенты для анализа. В опытах использовали следующие антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина флуоксетин (прозак, 10 мг/кг), сертралин (золот, 10 мг/кг), циталопрам (ципрамил, 5 мг/кг), ингибитор обратного захвата норадреналина мапротилин (людиомил, 10 мг/кг), ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина миансерин (леривон, 5 мг/кг), стимулятор обратного захвата серотонина тианептин (коаксил, 10 мг/кг), ингибитор MAO-A пиразидол (1 мг/кг). Выбор доз основывался на предпочтительном использовании указанных доз в поведенческих экспериментах [2, 10]. Все вещества вводили внутривентриально за 40 – 60 мин до начала опыта. В качестве контроля использовали введение 0,9 % раствора хлорида натрия.

Статистический анализ проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента и метода ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке способности антидепрессантов активировать реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс, выращенных в сообществе, обнаружено, что ни один из исследованных препаратов такой активностью не обладает (табл. 1). Это наблюдение сделано на основе анализа абсолютных величин числа нажатий на педаль и коэффициента “рассогласования”.

Вместе с тем частота нажатий на педаль и коэффициент “рассогласования” у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции от сородичей с 17 дня жизни, были выше, чем у крыс сообщества. Это указывает на большую чувствительность подкрепляющих систем мозга крыс-изолянтов при раздражении гипоталамуса электрическим током. На этом фоне два из семи исследованных антидепрессантов (пиразидол и тианептин) достоверно активировали подкрепляющие системы мозга крыс-изолянтов. По показателю нажатия на педаль степень активации составила 38,5 % для тианептина и 20,4 % для пиразидола, по показателю коэффициента “рассогласования” эти данные составили 41,9 % и 93,5 % соответственно.

Таблица 2. Показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс-изолянтов, подвергшихся полупринудительной алкоголизации

Препарат	Число нажатий на педаль за 10 мин		Коэффициент “рассогласования”	
	до введения	после введения	до введения	после введения
0,9 % раствор NaCl (контроль)	366,8 ± 89,6	346,7 ± 84,2	0,33 ± 0,04	0,40 ± 0,04
Флуоксетин, 10 мг/кг	286,9 ± 60,1	384,2 ± 66,5	0,32 ± 0,05	0,40 ± 0,04
Мапротилин, 10 мг/кг	386,3 ± 101,4	874,8 ± 144,3*	0,30 ± 0,03	0,26 ± 0,03
Тианептин, 10 мг/кг	412,6 ± 110,4	847,1 ± 117,8*	0,24 ± 0,06	0,54 ± 0,06**
Пиразидол, 1 мг/кг	229,3 ± 61,6	359,8 ± 66,1	0,33 ± 0,05	0,40 ± 0,04
Сертралин, 10 мг/кг	443,7 ± 98,3	543,1 ± 124,5	0,33 ± 0,05	0,37 ± 0,06
Циталопрам, 5 мг/кг	359,1 ± 111,2	439,2 ± 131,8	0,30 ± 0,04	0,32 ± 0,04
Миансерин, 5 мг/кг	361,1 ± 77,9	371,4 ± 78,7	0,30 ± 0,04	0,35 ± 0,04

Трехмесячная ступенчатая алкоголизация крыс, выращенных в условиях социальной изоляции от сородичей, снижала число нажатий на педаль на 46,8 % (с $538,3 \pm 99,4$ до $366,8 \pm 89,6$), коэффициент рассогласования при этом менялся незначительно (табл. 2). На этом фоне лишь два антидепрессанта (мапротилин и тианептин) существенно активировали самостимуляцию латерального гипоталамуса. При этом прирост числа нажатий на педаль в случае введения мапротилина составил 252 %, а в случае тианептина — 244 %. Сертралин и циталопрам выявили тенденцию к росту числа нажатий на педаль, однако данные не были статистически достоверными.

Иную закономерность наблюдали при оценке условнорефлекторных (вторичных) подкрепляющих свойств на модели УРПМ (табл. 3). В этом случае три из семи исследованных антидепрессантов (тианептин, пиразидол, сертралин) достоверно повышали показатель предпочтения (время пребывания в непредпочитаемом отсеке установки) у крыс, выращенных в сообществе, причем истинное предпочтение (пребывание в непредпочитаемом отсеке установки более 50 % времени тестирования) продемонстрировал лишь один препарат — тианептин. Сходным образом, три антидепрессанта из семи (тианептин, пиразидол, циталопрам) увеличивали предпочтение у крыс-изолянтов на

Таблица 3. Показатели предпочтения места у крыс, выращенных в сообществе или условиях социальной изоляции

Препарат	Время пребывания в непредпочитаемой камере, с	
	до введения	после введения
<i>Крысы, выращенные в сообществе</i>		
0,9 % раствор NaCl (контроль)	91,0 ± 42	147,3 ± 28,6
Флуоксетин, 10 мг/кг	89,5 ± 34,4	201,0 ± 76,0
Мапротилин, 10 мг/кг	84,8 ± 22,4	195,7 ± 88,5
Тианептин, 10 мг/кг	176,5 ± 88,8	363,8 ± 93,5*
Пиразидол, 1 мг/кг	167,2 ± 24,8	260,7 ± 34,5**
Сертралин, 10 мг/кг	157,8 ± 61,5	270,7 ± 69,2*
Циталопрам, 5 мг/кг	76,2 ± 40,9	99,6 ± 14,9
Миансерин, 5 мг/кг	149,2 ± 88,7	265,1 ± 79,5
<i>Крысы, выращенные в изоляции</i>		
0,9 % раствор NaCl (контроль)	166,2 ± 18,6	200,6 ± 38,1
Флуоксетин, 10 мг/кг	183,6 ± 17,4	255,6 ± 41,9
Мапротилин, 10 мг/кг	98,1 ± 40,6	169,4 ± 62,8
Тианептин, 10 мг/кг	182,2 ± 31,4	340,6 ± 48,3*
Пиразидол, 1 мг/кг	110,3 ± 43,0	300,0 ± 25,1**
Сертралин, 10 мг/кг	71,4 ± 37,5	104,3 ± 27,7
Циталопрам, 5 мг/кг	101,4 ± 49,9	289,8 ± 22,6**
Миансерин, 5 мг/кг	49,3 ± 26,3	99,0 ± 29,2

фоне исходно повышенного предпочтения в контроле ($147,3 \pm 28,6$ с в контроле у сообщества и $200,6 \pm 38,1$ с в контроле у изолянтов, то есть 36,2 %). Процент прироста предпочтения составил в этом случае 49,6% для пиразидола, 69,8 % для тианептина и 44,5 % для циталопрама.

На модели длительной алкоголизации крыс, выращенных в условиях социальной изоляции от сородичей, как и при самостимуляции латерального гипоталамуса, наибольшей активирующей активностью обладали мапротилин (227 %) и тианептин (153 %). При этом истинное предпочтение проявил один мапротилин (табл. 4).

Таким образом, тест предпочтения места оказался более чувствительным к активирующему действию антидепрессантов. При этом у крыс, выращенных в сообществе или в условиях социальной изоляции от сородичей, антидепрессанты действовали сходным образом: одни не влияли, другие активировали предпочтение. В последнем случае наиболее активны оказались пиразидол и тианептин, в меньшей степени сертралин (сообщество) и циталопрам (изоляция). При длительной алкоголизации только два антидепрессанта из семи (мапротилин и тианептин) активировали как самостимуляцию, так и предпочтение места. При этом степень их активности была сопоставимой.

Несовершенство существующих экспериментальных моделей для исследования антидепрессантов предполагает поиск новых, более адекватных моделей. Мы остановились на моделировании депрессивноподобного состояния у крыс путем ограничения социальных контактов между сородичами. Известно, что помещение животных в условия социальной изоляции или же выращивание их в условиях социальной изоляции ведет к значительным изменениям в поведении животных [5, 8]. Это описано для приматов, собак, кошек, мышей, крыс и некоторых немлекопитающих животных [8]. Социальная изоляция от сородичей повышает степень их реактивности на окружающие воздей-

Таблица 4. Показатели предпочтения места у крыс-изолянтов, подвергшихся полупринудительной алкоголизации

Препарат	Время пребывания в непредпочитаемой камере, с	
	до введения	после введения
0,9 % раствор NaCl (контроль)	215,7 ± 28,2	185,6 ± 24,7
Флуоксетин, 10 мг/кг	128,6 ± 25,4	226,1 ± 51,7
Мапротилин, 10 мг/кг	180,7 ± 31,8	421,1 ± 21,7***
Тианептин, 10 мг/кг	201,4 ± 22,8	283,8 ± 20,0*
Пиразидол, 1 мг/кг	244,8 ± 19,8	235,8 ± 33,5
Сертралин, 10 мг/кг	181,4 ± 19,3	212,1 ± 25,1
Циталопрам, 5 мг/кг	184,4 ± 23,7	189,6 ± 19,9
Миансерин, 5 мг/кг	185,3 ± 29,2	243,5 ± 36,6

ствия, что проявляется повышением двигательных форм поведения, агрессивности, изменением тревожности, активности подкрепляющих систем мозга [6–8]. Эти признаки укладываются в так называемый синдром социальной изоляции, который более или менее четко описывается при изучении феномена социальной изоляции животных от сородичей [8, 9].

В настоящем исследовании на модели социальной изоляции оценено действие антидепрессантов, отличающихся механизмом действия. Следует отметить, что наибольший активирующий эффект на моделях самостимуляции и предпочтения места у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, оказали пиразидол и тианептин (обе модели), в меньшей степени сертралин и циталопрам (модель предпочтения места). В то же время при длительной алкоголизации лишь два препарата (мапротилин и тианептин) выражено активировали самостимуляцию и предпочтение места, при этом их эффект по величине активации был сходен.

Ранее было показано [1, 2, 11], что все антидепрессанты, как правило, проявляют свой антидепрессивный эффект в тесте Порсолта, который наиболее часто используют для оценки их специфического тимолептического действия. Возникает закономерный вопрос, в какой степени проявление антидепрессивного действия совпадает (коррелирует) со способностью антидепрессантов активировать подкрепляющие системы мозга? Если исходить из посылки, что в основе подкрепления лежат в основном дофамин(катехоламин)ергические механизмы [5, 13], то можно ожидать наибольшего эффекта на подкрепление от препаратов, прямо или косвенно повышающих активность катехоламинергической системы, в нашем случае, в первую очередь, мапротилина и в меньшей степени миансерина и пиразидола. Фактически же мы видим, что из приведенных средств только пиразидол устойчиво демонстрирует тимэректическую активность и способность активировать подкрепляющие системы мозга в обеих представленных моделях (самостимуляция мозга и предпочтение места), а мапротилин эффективен на этих моделях лишь при алкоголизации. Более того, сходной активностью обладает атипичный антидепрессант тианептин, механизм действия которого связан со стимуляцией обратного захвата серотонина нервными терминалями, то есть, с функциональной блокадой системы серотонина в мозгу. По-видимому, для активации подкрепляющих систем мозга важна не только (и не столько) вовлеченность дофамин(катехоламин)ергической системы, сколько соотношение активности катехоламины/серотонин для обеспечения этого вида действия. Согласно полученным данным, катехоламины и серотонин находятся в функционально реципрокных взаимоотношениях. Такая трактовка вполне объяснима с позиции концепции Е. А. Громовой [3], которая постулировала реципрокность взаимоотношений системы норадреналина и серотонина при формировании эмоциональной памяти. В этом смысле полу-

ченные данные во многом перекликаются с результатами исследований лаборатории Е. А. Громовой, выполненных еще в 80-х годах. [3].

И, наконец, последнее. Антидепрессивное и активирующее подкрепляющие системы мозга действие тианептина предполагает вовлеченность серотонинергических систем головного мозга в патогенез эмоционального состояния, вызванного ранней социальной изоляцией. Это подтверждается нашими исследованиями [6, 8] с введением нейротоксина 5,7-дигидрокситриптамина, избирательно разрушающего серотонинергические нейроны в мозгу. У крыс, получавших нейротоксин в раннем онтогенезе (4–17-й дни жизни), которых в дальнейшем выращивали в условиях социальной изоляции, наблюдали более выраженные поведенческие нарушения, в частности, при оценке системы агрессия-защита, депрессивности и тревожности.

ВЫВОДЫ

1. Антидепрессанты с разным механизмом действия (пиразидол, тианептин, сертралин, циталопрам) способны активировать подкрепляющие системы мозга крыс, выращенных в сообществе или условиях социальной изоляции.
2. Социальная изоляция от сородичей повышает чувствительность подкрепляющих систем мозга и обеспечивает формирование депрессивноподобного состояния у крыс.
3. Длительная алкоголизация снижает активность подкрепляющих систем мозга. На ее фоне выраженное активирующее действие оказывают мапротилин и тианептин.
4. Механизм активирующего действия антидепрессантов на подкрепляющие системы мозга, по-видимому, вовлекает как систему катехоламинов, так и серотонина, при этом они функционируют как реципрокные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. И. Андреева, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Ремедиум, Москва (2000), 121–125.
2. Э. Б. Арушанян, *Антидепрессанты*, СГМА, Ставрополь (2002), 29–134.
3. Е. А. Громова, *Память и ее резервы*, Знание, Москва (1984).
4. А. Б. Смулевич, *Депрессии в общемедицинской практике*, Берег, Москва (2000).
5. П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров, *Дофамин и подкрепляющие системы мозга*, Лань, Санкт-Петербург (2002).
6. П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров, *Мед. акад. ж.*, 4(2), 34–41 (2004).
7. П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров, В. Ф. Стрельцов, *Рос. физиол. ж.*, 89(11), 1438–1450 (2003).
8. П. Д. Шабанов, Ш. К. Мещеров, А. А. Лебедев, *Синдром социальной изоляции*, Элби-СПб, Санкт-Петербург (2004).
9. П. Д. Шабанов, А. Д. Ноздрачев, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров, *ДАН*, 393(4), 562–566 (2003).

10. B. E. Leonard, *Fundamentals of psychopharmacology*, 2nd ed. John Wiley & sons, Chichester-New York (1998).
11. R. D. Porsolt, M. Le Pichon, and M. Jalfre, *Nature*, **266**, 730 – 731 (1977).
12. B. F. Skinner, *Science and human behavior*. Macmillan, New York (1953).
13. S. M. Stahl, *Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and clinical applications*. Cambridge Univ. press, Cambridge (1996).

Поступила 18.03.05

EFFECTS OF ANTIDEPRESSANTS IN MODELS OF BRAIN SELF-STIMULATION AND PLACE PREFERENCE AFTER PROLONG SOCIAL ISOLATION AND ALCOHOLIZATION

P. D. Shabanov, R. O. Roik, A. A. Lebedev, and V. F. Strel'tsov

Military Medical Academy, Lebedeva street, 6, St. Petersburg, 194044 Russia

In rats rearing in social isolation since 17th day of life and treated with 5 – 15 % ethanol solution within 3 months, the effects of antidepressants on self-stimulation of lateral hypothalamus and place preference were studied. The comparative study of seven antidepressants with different mechanism of action (fluoxetine, maprotiline, tianeptine, pyrazidol, sertraline, citalopram, mianserin) was shown that pyrazidol and tianeptine and in a less degree sertraline and citalopram possessed the significant antidepressant activity in the model of social isolation and maprotiline and tianeptine did in model of alcoholization. It is concluded that antidepressants studied activate the reinforcing properties of the brain, that is associated with the involvement of both the catecholamine and serotonin system, working reciprocally.