

ВОПРОСЫ АЛКОГОЛИЗМА

ВЛИЯНИЕ ФЕНИБУТА НА ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ДОБРОВОЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, Л. Е. Бородкина¹

Изучено влияние фенибута на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных, а также алкогольную и пищевую мотивацию в условиях добровольной хронической алкоголизации. Фенибут уменьшает проявления поведенческих расстройств у животных, вызванных потреблением этанола, снижает алкогольную мотивацию.

Ключевые слова: фенибут, хроническая алкоголизация

ВВЕДЕНИЕ

ГАМК-ергическая система, по мнению большинства авторов, играет значительную роль в развитии алкоголизма, так как является одной из основных точек приложения в проявлении психотропных эффектов этанола [6]. Хроническое потребление алкоголя приводит, как правило, к ослаблению ГАМК-ергической передачи и снижению общей активности ГАМК-ергической системы, что связано с трансформацией ГАМК_A-бензодиазепинового рецепторного комплекса, в частности, структурными вариациями субъединиц ГАМК_A-рецептора на уровне РНК в клетках коры большого мозга [4, 5] и снижением его чувствительности к эндогенным лигандам [7]. Через ГАМК_A-рецепторы, опосредуется большинство эффектов этанола, в частности, с ГАМК-ергической системой связывают нарушения двигательного и ориентировочно-исследовательского поведения, и изменение пищевой и алкогольной мотивации и т.д. [5].

В связи с этим представлялось интересным изучить влияние фенибута, как средства, активирующего ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторы, на поведение животных в условиях добровольной хронической алкоголизации.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хроническую алкоголизацию вызывали по методике “добровольная хроническая алкоголизация” [2]. Эксперимент выполнялся на 150 крысах-самцах линии Вистар, одинаковых по возрасту, полу, первоначально с массой 170 – 180 г. Животных размещали по 10 крыс в одной клетке со свободным доступом к пище, воде и 10 % водному раствору этилового спирта. Во избежание позиционного привыкания каждую неделю поилки с водой и спиртовым раствором меняли местами. Через месяц было осуществлено тестирование всех

животных на алкогольную зависимость. Для этого животных поместили в индивидуальные клетки с мерными поилками со сладкой водой и сладким раствором алкоголя. Таким образом, был определен среднесуточный уровень потребления животными спиртового раствора и воды. Для проведения дальнейшего эксперимента были отобраны животные, потребляющие алкоголь в метаболически значимых дозах (не менее 5 г/кг в пересчете на 96 % этанол в сутки). Животные, потребляющие менее 5 г/кг алкоголя в сутки, выбраковывались. Были сформированы две группы животных, равно потребляющих алкоголь. В дальнейшем на протяжении трех месяцев, на фоне добровольной алкоголизации, одной из них вводили внутривентриально фенибут в дозе 25 мг/кг, другой — физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Оценка влияния препарата на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных в тесте “открытое поле” [3] и “приподнятый крест — лабиринт” [1] проводилась после формирования групп, потребляющих алкоголь и в конце 4-месячной алкоголизации. Кроме того, в завершающей стадии исследования были измерены параметры — средняя масса животных и количество потребляемого алкоголя в сутки для сравнения с исходными данными.

На следующем этапе работы были сформированы 3 группы по 10 животных в каждой (массой 170 – 180 г), первая группа получала этанол и физиологический раствор, вторая группа — этанол и фенибут (вводили внутривентриально ежедневно в дозе 25 мг/кг за 30 мин до введения этанола), третья — физиологический раствор. Параметры поведения животных снимали после недельной принудительной алкоголизации путем ежедневного введения 33 % раствора этанола (per os) в дозе 2,5 г/кг (в расчете на абсолютный спирт), создавая тем самым одинаковую токсическую нагрузку, ведущую к изменению поведенческих характеристик животных. После прекращения 7-дневной принудительной алкоголизации животных в течение

¹ Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, 400131, пл. Павших Борцов, 1.

Таблица 1. Влияние фенибута на параметры поведения алкоголизованных крыс в тесте “открытое поле”

Показатель	ДА	СТ	ОТ	ОИС	ЦЗ	БОЛ
<i>До начала алкоголизации животных и введения фенибута</i>						
Исходное состояние	32,4 ± 2,67	10,1 ± 0,64	4,0 ± 0,56	14,1 ± 0,53	0,8 ± 0,25	1,4 ± 0,16
<i>После 4 мес добровольной алкоголизации</i>						
Контроль	6,9 ± 1,10 ^{##}	3,3 ± 0,67 [#]	1,4 ± 0,31 [#]	4,7 ± 0,89 [#]	0 [#]	2,2 ± 0,33
Фенибут	16,4 ± 2,18 ^{**}	5,7 ± 0,59 [*]	2,7 ± 0,33 ^{**}	8,4 ± 0,62 [*]	0,6 ± 0,22 [*]	1,5 ± 0,22

Примечание. ДА — двигательная активность; СТ — вертикальные стойки; ОТ — заглядывание в отверстия; ОИС — ориентировочно-исследовательская активность; ЦЗ — выходы в центральную зону; БОЛ — болюсы.
Различия достоверны по сравнению с контролем: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; с исходным состоянием: [#] — $p < 0,05$; ^{##} — $p < 0,01$.

Таблица 2. Влияние фенибута на поведение алкоголизованных крыс в тесте “приподнятый крест — лабиринт”

Показатель	КЗОР	ВНОР	КЗЗР
<i>До начала алкоголизации животных и введения фенибута</i>			
Исходное состояние	0,9 ± 0,23	11,1 ± 3,16	1,9 ± 0,23
<i>После 4 мес добровольной алкоголизации</i>			
Контроль	0,3 ± 0,15 [#]	3,7 ± 1,92 [#]	1,0 ± 0 ^{##}
Фенибут	1,1 ± 0,28 [*]	14,6 ± 3,89 [*]	1,5 ± 0,22

Примечание. КЗОР — количество заходов в открытые рукава; ВНОР — время нахождения в открытых рукавах; КЗЗР — количество заходов в закрытые рукава.
Различия достоверны по сравнению: с контролем * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; с исходным состоянием: [#] — $p < 0,05$; ^{##} — $p < 0,01$.

ние 7 дней выдерживали на стандартном пищевом рационе для исключения влияния на поведение проявлений алкоголь-депривационного эффекта. С помощью тех же тестов “открытое поле” [3] и “приподнятый крест — лабиринт” [1] определяли поведение животных трех экспериментальных групп.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTIKA/w5.0 фирмы StatSoft, Ink. (США) для Windows и Excel.

Таблица 3. Влияние фенибута на потребление алкоголя и массу тела животных через три месяца алкоголизации

Показатель	1 группа (контрольная)	2 группа (фенибут)
Исходное суточное потребление этанола (10%), мл	6,75 ± 0,17	6,6 ± 0,15
Исходная масса тела, г	175 ± 5,82	170 ± 6,32
Суточное потребление этанола (10%) через 4 мес алкоголизации, мл	16,9 ± 0,33 ^{##}	10,4 ± 0,49 ^{**##}
Масса животных через 4 мес алкоголизации, г	159 ± 6,05 [#]	176 ± 3,06 [*]

Примечание. Различия достоверны по сравнению с контролем: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; с данными до введения веществ: [#] — $p < 0,05$; ^{##} — $p < 0,01$. 2 группе в процессе алкоголизации вводили фенибут в дозе 25 мг/кг (внутрибрюшинно 1 раз в сутки).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хроническая алкоголизация в течение 4-х месяцев приводит к снижению спонтанной двигательной и ориентировочно-исследовательской активности обеих групп животных. Наиболее выражено оно у животных контрольной группы (в 4,75 раза) по сравнению с алкоголизованными животными, получавшими в ходе эксперимента фенибут (табл. 1).

Животные контрольной группы, подвергшиеся 3-месячной добровольной алкоголизации, избегали заходы в центральную зону. Отмечалось увеличение количества дефекаций, что, очевидно, следует расценивать как проявление реакции страха, повышенной эмоциональности и нарушение приспособительной реакции животных при помещении их в условия новой обстановки. Эти явления у животных, получавших в ходе алкоголизации фенибут, не отмечались.

Таким образом, сравнивая поведение животных контрольной и опытной групп после добровольной 4-месячной алкоголизации можно считать, что фенибут предупреждает угнетение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности и предотвращает повышение тревожности.

Эти данные согласуются с результатами, полученными в тесте “приподнятый крест — лабиринт”. Так, животные контрольной группы, подвергшиеся 4-месячной алкоголизации в тесте, предпочитают большую часть времени проводить в закрытых, темных рукавах, а в открытые рукава практически не выходят, что, очевидно, обусловлено состоянием беспокойства, тревоги, страха. У животных, получающих во время хрони-

Таблица 4. Влияние фенибута на параметры поведения крыс, подвергшихся принудительной 7-дневной алкоголизации, в тесте “открытое поле”

Группа животных	ДА	СТ	ОТ	ОИС	ЦЗ
Контроль (физиологический раствор)	34,1 ± 1,62	16,6 ± 0,92	7,2 ± 1,01	23,8 ± 1,50	1,7 ± 0,30
Контроль (этанол)	12,4 ± 0,83***	7,1 ± 0,84***	2,6 ± 0,64**	9,7 ± 0,93***	0,8 ± 0,42*
Фенибут + этанол	18,9 ± 1,37**#	10,5 ± 0,98*#	4,9 ± 0,90*#	15,4 ± 1,42**#	1,2 ± 0,25

Примечание. ДА — двигательная активность; СТ — вертикальные стойки; ОТ — заглядывание в отверстия; ОИС — ориентировочно-исследовательская активность; ЦЗ — выходы в центральную зону.

Различия достоверны по сравнению с контролем (физиологический раствор): * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ с контролем (этанол); # — $p < 0,05$.

ческой алкоголизации фенибут, в сравнении с животными контрольной группы отмечалось большее количество заходов в открытые рукава и более продолжительное время нахождения в них (табл. 2). Эти данные свидетельствуют об уменьшении беспокойства, тревоги, страха у животных, получавших фенибут в течение трех месяцев добровольной алкоголизации, в сравнении с животными контрольной группы.

Предварительно контрольная и опытная группа животных формировались по равной массе и одинаковому среднegrupповому уровню потребления этанола после процедуры инициации алкогольной мотивации (табл. 3).

В группе животных, получавших фенибут в течение трех месяцев добровольной алкоголизации, отмечено увеличение потребления этанола на 1,6 раза от исходного, в то же время в контрольной группе животных потребление алкоголя выросло в 2,7 раза. Эти данные свидетельствуют о том, что фенибут снижает алкогольную мотивацию, что может быть одной из причин уменьшения повреждающего действия алкоголя на мозг.

Изменения массы тела, являющиеся косвенными показателями пищевой мотивации крыс, свидетельствуют о существенном (на 10 %) уменьшении этого показателя у животных контрольной группы, тогда как у животных, получающих фенибут, хроническая алкоголизация привела к незначительному уменьшению массы.

Возможной причиной значительных изменений поведения животных контрольной группы по сравнению с таковыми у животных, получавших в период алкоголизации фенибут, является неравное потребление ими алкоголя.

Таблица 5. Влияние фенибута на параметры поведения крыс, подвергшихся принудительной 7-дневной алкоголизации, в тесте “приподнятого крестообразного лабиринта”

Группа животных	Общее время нахождения животных в открытых рукавах, с	Количество заходов животных в открытые рукава
Исходное состояние	12,9 ± 3,17	1,2 ± 0,33
Контроль	7,3 ± 2,32	0,8 ± 0,25
Фенибут	11,3 ± 2,65	1,0 ± 0,21

Для создания равных условий определения церебропротекторного действия фенибута при этаноловом воздействии на мозг была выполнена недельная принудительная алкоголизация. По завершению ее определяли поведение животных трех групп в тесте “открытое поле” и “приподнятый крест — лабиринт”. Недельная принудительная алкоголизация животных контрольной группы приводит к достоверному угнетению двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, уменьшению количества выходов в центральную зону. У животных, получавших в течение алкоголизации фенибут, снижение двигательной активности отмечалось в значительно меньшей степени, чем у животных контрольной группы (контроль + этанол) (табл. 4).

Животные контрольной группы в тесте “приподнятый крест — лабиринт” после недельной принудительной алкоголизации меньше выходили в открытые рукава и меньше в них находились. Животные, получавшие фенибут, по поведению в “приподнятом крест — лабиринте” практически не отличались от “неалкоголизованных” животных (группа физиологический раствор) (табл. 5).

Таким образом, фенибут в условиях 4-месячной добровольной и принудительной 7-дневной алкоголизации уменьшает угнетение спонтанной двигательной активности, ориентировочно-исследовательского поведения. Фенибут уменьшает тревогу у алкоголизованных животных, подавляет мотивацию к приему алкоголя.

ВЫВОДЫ

1. Хроническая добровольная алкоголизация и этаноловая принудительная интоксикация приводит к снижению двигательной и ориентировочно-исследовательской активности животных в тестах “открытое поле” и “приподнятый крест — лабиринт”.

2. Фенибут предупреждает угнетение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, уменьшает беспокойство, тревожность, страх, обусловленные приемом алкоголя.

3. Фенибут при хронической алкоголизации уменьшает мотивацию к потреблению алкоголя, сохраняя при этом пищевую мотивацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 126 – 130.
2. А. И. Майский, Р. М. Салимов, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 164 – 171.
3. К. С. Раевский, В. Б. Наркевич, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 114 – 120.
4. L. L. Devaud, J. M. Fritschy, W. Sieghart, et al., *J. Neurochem.*, **69**(1), 126 – 30 (1997).
5. A. C. Grobin, D. B. Metju, L. L. Devaud, et al., *Psychopharmacology Berl.*, **139**(1 – 2), 2 – 19 (1998).
6. E. R. Korpi, Uusi-Oukari, E. Castren, et al., *Alcohol.*, **9**, 225 – 231 (1992).
7. A. E. Ryabinin, *Psychopharmacol. Berl.*, **139**(1 – 2), 34 – 43 (1998).
8. C. H. Wu, A. Frosthalm, A. L. De Blas, et al., *J. Neurochem.*, **65**(3), 1229 – 1239 (1995).

Поступила 25.01.05

EFFECT OF PHENIBUT ON THE BEHAVIOR OF EXPERIMENTAL ANIMALS UNDER CONDITIONS OF VOLUNTARY CHRONIC ALCOHOLISM**I. N. Tyurenkov, A. V. Voronkov, and L. E. Borodkina**

Pharmacology and Biopharmacy Chair, Department of Postgraduate Medical Training, Volgograd State Medical Academy, ul. Pugachevskaya 3, Volgograd, 400001 Russia

The effect of phenibut on the locomotor and orientation-research activity, as well as on the alcohol and food motivation, was studied on experimental animals under conditions of voluntary chronic alcoholism. Phenibut decreased the manifestations of alcohol-induced behavioral disorders and reduced alcohol motivation.