

DOI: 10.26693/jmbs03.04.179

УДК 616.89-008.441-008.19:615.015.6

Бевзюк Д. О., Левічева Н. О.

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ВІДМІНИ ПРИ НЕХІМІЧНІЙ ЗАЛЕЖНОСТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків

bevziukdaralex@gmail.com

У щурів з вродженою тривожно-фобічною поведінкою модельована нехімічна (поведінкова) залежність на основі реакції самостимуляції позитивних емоціогенних зон мозку. Досліджено емоціогенні механізми розвитку синдрому відміни та корегуючі ефекти Пропротен S-100 в залежності від рівня потреби щурів в отриманні позитивних емоцій.

Показано, що нейрофізіологічною основою формування синдрому відміни отримання позитивних емоцій у щурів I групи з високим рівнем частоти реакції самостимуляції є перенапруження ретикуло-гіпоталамічних механізмів мозку на фоні гіперзбудження нейронів гіпокампу, а у щурів II групи з помірним рівнем частоти реакції самостимуляції – перенапруження лімбіко-неокортикальної емоціогенної системи мозку.

Одноденне сублінгвальне введення Пропротену S-100 призвело до нормалізації емоційного стану у щурів I і II груп, перебудови електрогенезу мозку, з пригніченням коливань бета діапазону та елементів судомної активності. Триденне введення препарату призводило у щурів I групи до посилення бета-ритму у гіпоталамусі і ретикулярній формації та зростанню тривожності. У щурів II групи на фоні зниження тривожності відбувалося пригнічення електрографічних показників збудження мозку.

Ключові слова: нехімічна залежність, самостимуляція, Пропротен S-100.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Ця робота є фрагментом НДР ДУ «ІНПН НАМН України» «Дослідити емоціогенні механізми мозку у формуванні синдрому відміни психоактивних речовин, їхнє значення у розвитку адиктивної поведінки та розробити підходи щодо

його корекції трансплантацією ембріональних тканин», № державної реєстрації 0115U001047.

Вступ. Показано, що у щурів із вродженими тривожно-фобічними формами емоційного реагування формується нехімічна (поведінкова) залежність від повторювальних поведінкових актів самостимуляції мозку [1, 2, 3, 8]. Прикладами нехімічної (поведінкової) залежності є: гемблінг, комп'ютерна ігроманія [4, 12, 14, 17], гіперсексуальна і харчова поведінка [5, 11], шопінг, та ін. [6, 7, 10, 16]. Морфофункціональну основу такої залежності складає активація гіпоталамо-неокортикальної і гіпокампадно-неокортикальної систем мозку, яка відбувається на фоні пригнічення вихідних активуючих впливів ретикулярної формації на неокортекс. У стані відміни від отримання інтенсивних позитивних емоцій електрична активність лімбіко-неокортикальної системи мозку, емоційні реакції відображають стан стресу [3, 19]. Відомо, що препарат Пропротен S-100 має стреслімітуючу дію, з відновленням емоційного стану [9].

Тому **метою** даної **роботи** стало дослідження ефектів надмалих доз Пропротену S-100 при купіруванні синдрому відміни від отримання інтенсивних позитивних емоцій у щурів з нехімічною залежністю.

Об'єкт та методи дослідження. Дослідження проведені на 20 нелінійних щурах-самцях масою 250–320 г, віком від 5 до 6 місяців з вродженою тривожно-фобічною спрямованістю у поведінці, що підтверджено даними багатопараметричного тесту оцінки тривожно-фобічних станів за В. І. Родіною, тесту «відкрите поле», та методу зоосоціального конфлікту [15]. Як модель нехімічної залежності від повторюваних актів спрямованих на отримання

позитивних емоцій внаслідок електричного подразнення мозку була реакція самостимуляції позитивних емоційних зон заднього вентролатерального гіпоталамусу, яку реєстрували у щурів протягом години впродовж 7-ми діб [8]. ЕЕГ неокортекса, гіпокампа, гіпоталамуса і ретикулярної формації реєстрували біполярно за допомогою комплексу «Нейрон-спектр+». В стані відміни реакції самостимуляції позитивних зон мозку вводили сублінгвально 20 мкл на щура Пропротен S-100 2 рази на добу протягом 3 діб.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Статистичну обробку даних здійснювали із застосуванням непараметричного t-критерія Вілкоксона, програми Statistica 6.0, та спектрального аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення.

Після першого сеансу отримання інтенсивних позитивних емоцій щури розподілились на дві групи: I група – 37% щурів з високим рівнем частоти реакції самостимуляції (ЧРСС) ($402,0 \pm 19,6$) нат / 5 хв., та II група – 63% щурів з помірним рівнем ЧРСС ($209,2 \pm 15,4$) нат / 5 хв. Фонові нейроетологічні тестування цих тварин виявили високі рівні тривоги у щурів I групи ($8,7 \pm 0,40$) балів та ($8,2 \pm 0,6$) бала у щурів II групи.

Процес формування залежної поведінки від отримання інтенсивних позитивних емоцій у щурів обох груп відбувався у напрямі підвищення ЧРСС з кожною експериментальною добою до ($555 \pm 3,7$) нат / 5хв у щурів I групи та до ($520 \pm 2,7$) нат / 5 хв у щурів II групи. Це свідчило про те, що у щурів з вродженою тривожно-фобічною спрямованістю існує потреба в отриманні позитивних емоцій. В той час у стані сформованої залежності у щурів обох груп відзначалося достовірне зниження рівня тривожності та зміни частотно-амплітудного спектру біопотенціалів гіпокампу в бік посилення швидкого альфаподібного ритму, що корелювало зі зростанням спектральної потужності альфа-ритму (рис.).

У стані відміни отримання позитивних емоцій впродовж 2-х діб щури I групи проявляли підвищену загальну і вертикальну рухову активність, яка супроводжувалась судомними обтрушуваннями, скрегітом зубів, негативним грумінгом. У електричній активності таких щурів на змішаному фоні реєструвались численні судомні компоненти: пік-

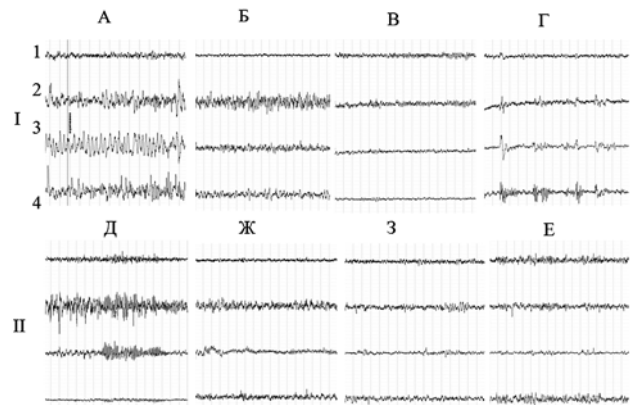


Рис. Динаміка електричної активності щурів I та II групи після прийому Пропротен S – 100:

1 – неокортекс; 2 – гіпокамп; 3 – гіпоталамус; 4 – ретикулярна формація; А, Д – нехімічна залежність; Б, Ж – відміна позитивних емоцій впродовж 2-х діб; В, З – одинденний прийом Пропротен S-100; Г, Е – триденний прийом Пропротена S-100. I – високий рівень ЧРСС, II – помірний рівень ЧРСС

тета, пік-дельта, гострі хвилі та гострі розряди переважно у гіпокампі, зниження амплітудного спектру у гіпоталамусі та домінування високочастотних альфа-тета ритмів, які перемежовувалися з низькоамплітудним високочастотним бета- ритмом у ретикулярній формації. Поведінка щурів II групи характеризувалась тривожно-фобічними проявами: забиванням у кут клітки з подальшим завмиранням та зниженням рухової активності, що корелювало з домінуванням у електричній активності досліджуваних структур низькоамплітудного високочастотного бета- ритму переважно у ретикулярній формації. Такі зміни на ЕЕГ свідчили про зростання внутрішньої напруги, з підвищенням рівня тривожності. Однак були і такі щури які мали в поведінці та на ЕЕГ зміни ідентичні щурам I групи. Відміна позитивних емоцій впродовж 2-х діб у тварин обох груп привела до збереження високих значень ЧРСС порівняно зі сформованою залежністю.

Одноденне примусове введення сублінгвально Пропротену S -100 призвело до зникнення судомних компонентів, до зниження частоти альфа- ритму, спектральної потужності бета-ритму, а також зростання представленості середньо амплітудного тета-ритму і кількості альфа- ритму в неокортексі і гіпокампі. Ці зміни були подібні у обох групах, що свідчило про зниження збудливості і набуття рівноважного емоційного стану. Це підтверджувалось проявами загальної поведінки. Щури були спокійними, спостерігався позитивний грумінг, або стан спокійного неспання.

Після триденного примусового введення Пропротену S-100 на фоні відміни отримання інтенсивних позитивних емоцій у щурів I групи рівень

тривожності був високий і складав ($7,6 \pm 0,9$) балів, а у щурів II групи – відбувалося зниження до ($4,6 \pm 0,6$) балів. Тобто ефекти Пропротену S-100 на негативну емоційну поведінку щурів залежали від вихідного рівня потреби в отриманні позитивних емоцій. Ступінь вираженості бета-ритму у щурів I групи за даними спектрального аналізу та якісно-візуального аналізу різко зростала у гіпоталамусі і ретикулярній формації, та знижувалась у неокортексі і гіпокампі. Також реєструвалось достовірне ($p \leq 0,05$) зниження дельта, тета, альфа – діапазонів у гіпокампі та зростання альфа- ритму в гіпоталамусі порівняно зі сформованою залежністю. Електрична активність роздрібнювалась численними пароксизмами, що було показником переходу мозку на інший рівень функціональної активності [13, 18]. У щурів II групи під впливом Пропротену S-100 в електричній активності мозку відбувалось посилення пароксизмальних розрядів у гіпокампі. У гіпоталамусі та ретикулярній формації реєструвались поодинокі низькоамплітудні тета і альфа хвилі, спектральна потужність цих хвиль достовірно ($p \leq 0,05$) знижувалась в цих структурах, одночасно спектральна потужність дельта, альфа, бета- діапазонів зростала у гіпокампі.

Після триденного примусового введення препарату Пропротену S -100 на фоні відміни реакції самостимуляції отримання інтенсивних позитивних емоцій у щурів I групи ЧРСС залишалась високою ($484,3 \pm 49,6$) нат/5 хв порівняно зі щурами II групи, коли цей показник знижувався до ($272,0 \pm 44,9$) нат/5. Таким чином, Пропротен S-100 модулює мотиваційну поведінку щурів, яка обумовлена вихідним рівнем активності системи позитивного емоційного підкріплення.

Висновки

1. Нейрофізіологічною основою формування синдрому відміни отримання позитивних емоцій у щурів з початково високим рівнем потреби в їх отриманні (I група) є перенапруження ретикуло-гіпоталамічних механізмів мозку на тлі гіперзбудження нейронів гіпокампу, а у щурів з помірним рівнем потреби в отриманні інтенсивних позитивних емоцій (II група) – перенапруження лімбіко-неокортикальної емоціогенної системи мозку.
2. Одноденне примусове введення Пропротену S-100 сублінгвально у щурів I групи призводило до пригнічення проявів судомної активності нейронів гіпокампу та зняття перенапруги ретикуло-гіпоталамічних механізмів мозку внаслідок заміщення бета- ритму низько амплітудними альфа-тета хвилями, що корелювало зі станом емоційного спокою у останніх. У щурів II групи зростання електрографічних корелятивів емоційного спокою, а саме альфа-тета хвиль на фоні пригнічення бета- ритму віддзеркалювало зниження перенапруження лімбіко-неокортикальної систему мозку.
3. Триденне примусове введення Пропротену S-100 сублінгвально щурам I групи супроводжувалось підвищенням рівня тривожності, що корелювало з появою численних пароксизмів на ЕЕГ на фоні зростання бета-ритму у гіпоталамусі і ретикулярній формації та його зниженням у неокортексі і гіпокампі. А у щурів II групи відмічалось пригнічення електрографічних проявів збудження в структурах емоціогенної лімбіко-неокортикальної системи мозку, що корелювало зі зниженням рівня тривожності.

Перспективи подальшого дослідження. Результати дослідження є експериментально теоретичним обґрунтуванням можливості використання Пропротену S-100 для купірування синдрому відміни при нехімічній (поведінковій) залежності з урахуванням вродженого рівня тривожності.

References

1. Aleshina LI, Marinina MG, Fedoseeva SYu. Addiktivnoe povedenie i meryi ego profilaktiki [Addictive behavior and measures to prevent it]. *Elektronnyy nauchno-obrazovatelnyy zhurnal VGSPU «Grani poznaniya» [Electronic scientific and educational journal VGSPU "Borders of knowledge"]*. 2016; 2 (45): 124-7. [Russian].
2. Berchenko OG, Bevzyuk DA, Levicheva NA. Formirovaniya nehimicheskoy zavisimosti u kryс s trevozhno-fobicheskoy formoj jemocional'nogo reagirovaniya [Formation of non-chemical dependence in rats with an anxious-phobic form of emotional response]. *Visnik problem biologii i medicine [Bulletin of Biology and Medicine]*. 2017; 4.3 (141): 101-4. doi: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-101-106. [Russian].
3. Berchenko OG, Bevzyuk DO, Levicheva NO, Kolyadko SP. Nejrofiziologichni mehanizmi formuvannja nehimichnoї zalezhnosti samostimuljacieju pozitivno-emociogennih zon mozku u shhuriv [Neurophysiological mechanisms of formation of non-chemical dependence on self-stimulation of positive emotionogenic zones of the brain in rats]. *Visnik Dnipropetrovs'kogo universitetu (Biologija ta ekologija) [Bulletin of Dnipropetrovsk University (Biology and Ecology)]*. 2016; 24 (2): 270-5. doi: 10.15421/011634. [Ukrainian].
4. Cash H, Rae C, Steel A, Winkler A. Internet Addiction: a brief summary of research and practice. *Curr Psychiatry Rev*. 2012; 8 (4): 292–8. PMID: PMC3480687. PMID: 23125561. doi: 10.2174/157340012803520513
5. Dimitrijević I, Popović N, Sabljak V, Škodrić-Trifunović V, Dimitrijević N. Food addiction-diagnosis and treatment. *Psychiatr Danub*. 2015; 27 (1): 101-6. PMID: 25751444.
6. Egorov AYu. K voprosu o novyih teoreticheskikh aspektah addiktologii [On the issue of new theoretical aspects of addictology]. *Narkologiya i addiktologiya: sb nauchn tr Kazan [Narcology and addiction: Sat scientific tr Kazan]*. 2004. p 80-8. [Russian].

7. Egorov AYu. Nehimicheskie (povedencheskie addiktsii). [Non-chemical (behavioral addictions)]. *Addiktologiya [Addiction]*. 2005; 1: 65-77. [Russian].
8. Garbuzova SN. Samostimulyatsiya emotsiogenno mozga – model endogennoy narkotizatsii [The self-stimulation of the emotionogenic brain - the model of endogenous narcotization]. *Arhiv psihiatrīi [Archive of psychiatry]*. Kiiv [Kiev]. 1998; 1 (16): 104-12. [Russian].
9. Gofman AG, Grazhensky AV, Krylov EN. Proproten -100 pri kupirovanii alkogolnogo abstinentnogo sindroma [Proproten-100 for relief of alcohol withdrawal syndrome]. *Proproten- 100. Sb. Statej [Proproten- 100. Sat. articles]*. M: MGUL [Moscow: MGUL], 2002. p. 145-9. [Russian].
10. Goodman J, Packard M. Memory systems and the addicted brain. *Front Psychiatry*. 2016; 7: 24. PMID: PMC4766276. PMID: 26941660. doi: 10.3389/fpsy.2016.00024.
11. Joyner MA, Gearhardt AN, White MA. Food craving as a mediator between addictive-like eating and problematic eating outcomes. *Eat Behav*. 2015; 19: 98-101. doi: 10.1016/j.eatbeh.2015.07.005.
12. Liu HC, Liu SI, Tjung JJ, et.al. Self-harm and its association with internet addiction and internet exposure to suicidal thought in adolescents. *J Formos Med Assoc*. 2016: 1-8.
13. Maruta NA, Kolyadko SP, Vorobyova TM. Znachenie emotsionalnogo i paroksizmalnogo mozga v perehodnykh protsessakh neyrodinamicheskikh sistem pri nevrotycheskikh rasstroystvakh [The Importance of the Emotional and Paroxysmal Brain in the Transient Processes of Neurodynamic Systems in Neurotic Disorders]. *Ukrainskiy visnik psichonevrologii [Ukrainian Journal of Psychoneurology]*. 2012; 1 (70): 69-80. [Russian].
14. Nathan D, Shukla L, Kandasamy A, Benegal V. Facebook role play addiction - A comorbidity with multiple compulsive-impulsive spectrum disorders. *J Behav Addict*. 2016; 5 (2): 373-7. PMID: 27156380. PMID: PMC5387790. doi: 10.1556/2006.5.2016.020.
15. Rodina VI, Kuprina NA, Kryzhanovskii GN, Oknina NB. Mnogoparametrovyy metod kompleksnoy otsenki trevozhno-fobicheskikh sostoyaniy u kryis [Multiparameter method of complex assessment of anxiety-phobic states in rats]. *Jurnal vysshney nervnoy deyatel'nosti [Journal of Higher Nervous Activity]*. 1993; 43 (5): 1006-17. [Russian].
16. Sheynin J, Moustafa A, Beck K, Servatius RJ, Casbolt PA, Haber P, Elsayed M, Hogarth L, Myers CE. Exaggerated acquisition and resistance to extinction of avoidance behavior in treated heroin-dependent men. *J Clin Psychiatry*. 2016; 77 (3): 386-94. PMID: 27046310. doi: 10.4088/JCP.14m09284.
17. Tavares H, Martins S, Lobo D, Silveira CM, Gentil V, Hodgins DC. Factors at play in faster progression for female pathological gamblers: an exploratory analysis. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 (4): 433-8. PMID: 12716246. <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0413>.
18. Vein AM, Vorobyova OV. Universalnyie tserebralnyie mehanizmyi v patogeneze paroksizmalnykh sostoyaniy [Universal cerebral mechanisms in the pathogenesis of paroxysmal conditions]. *Jurnal nevrologii i psihiatrīi im. SS Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry. SS Korsakov]*. 1999; 99 (12): 8-12. [Russian].
19. Vorobyova TM. Naoticheskaya neyrodinamika mozgovoy sistemyi pozitivnogo podkrepleniya i ee znachenie v mehanizmah vtorichno priobretennykh motivatsiy [Chaotic neurodynamics of the brain system of positive reinforcement and its significance in the mechanisms of newly acquired motivations]. *Narkologiya [Narcology]*. 2010; 7: 48-54. [Russian].

УДК 616.89-008.441-008.19:615.015.6

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ОТМЕНЫ ПРИ НЕХИМИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Бевзюк Д. А., Левичева Н. А.

Резюме. У крыс с врожденным тревожно-фобической поведением смоделирована нехимическая (поведенческая) зависимость на основе реакции самостимуляции положительных эмоциогенных зон мозга. Исследованы эмоциогенные механизмы развития синдрома отмены и корректирующие эффекты Пропротена - S 100 в зависимости от уровня потребности крыс в получении положительных эмоций.

Показано, что нейрофизиологической основой формирования синдрома отмены от получения положительных эмоций у крыс I группы с высоким уровнем частоты реакции самостимуляции есть перенапряжение ретикуло-гипоталамических механизмов мозга на фоне гипервозбуждения нейронов гиппокампа, а у крыс II группы с умеренным уровнем частоты реакции самостимуляции – перенапряжение лимбико-неокортикальной эмоциогенной системы мозга.

Однодневное сублингвальное введение Пропротена S-100 привело к нормализации эмоционального состояния у крыс I и II групп, перестройки электрогенеза мозга, с подавлением колебаний бета диапазона и элементов судорожной активности. Трехдневное введения препарата приводило у крыс I группы к усилению бета-ритма в гипоталамусе и ретикулярной формации и возрастанию тревожности. У крыс II группы на фоне снижения тревожности происходило подавление электрографических показателей возбуждения мозга.

Ключевые слова: нехимическая зависимость, самостимуляция, Пропротен S-100.

UDC 616.89-008.441-008.19:615.015.6

The Mechanisms of Developing the Withdrawal Syndrome by Non-Chemical Dependence and its Correction in the Experiment

Bevzuyk D. A., Levicheva N. A.

Abstract. A non-chemical (behavioral) dependence in rats-males aged 5-6 months, weighing from 250 to 320 grams, with a congenital anxiety-phobic form of behavior was modeled. Rats with anxiety-phobic behavior were selected by using a multi-parametric test for evaluating anxiety-phobic states according to V. I. Rodina, test "open field" and methods of zoo-social conflict.

The self-stimulation of the positive emotional zones of the behind ventrolateral hypothalamus (BVLH) was used as a model of non-chemical dependence. It was recorded for an hour within 7 days of rats. Previous studies had shown that rats with congenital anxiety-phobic behavior had different initial levels of need for positive emotions. The first group was made up of rats with a high frequency of self-stimulation (high level need for positive emotions). The second group was made up of rats with an average level frequency of self-stimulation (moderate level of need for positive emotions).

Material and methods. The electrical activity of the neocortex, the hippocampus, the hypothalamus, and the reticular formation has been recorded by using the Neuron-spectrum + complex bipolarity. Rats were injected with Proproten S-100 at a dose of 20 μ l in a state of cancellation of getting positive emotions sublingually. Proproten S-100 was injected 2 times a day for three days. Statistic data processing was used with help non-parametric Wilcoxon's criterion in program Statistica 6.0 and spectral analysis.

Results and discussion. The obtained results showed that the neurophysiological basis of the formation of the withdrawal syndrome of getting positive emotions in rats with an initially high level of frequency self-stimulation (first group) was the overstrain of the reticulo-hypothalamic mechanisms of the brain on a background of hyper-excitation of the hippocampal neurons, and in rats with an initially average level frequency of self-stimulation (moderate level of need for positive emotions (second group) overstrain of the limbic-neocortical emotional system of the brain.

One-day forced sublingual injection of the Proproten S-100 to rats with a high level of need for positive emotions (the first group) lead to suppression of manifestations of convulsive activity of the hippocampal neurons and the reduced overstrain of reticulo-hypothalamic mechanisms of the brain due to substitution of beta rhythm by low-amplitude alpha-theta waves, that correlated with the state of emotional rest in these rats. It was recorded that an increase in electrographic correlated with the emotional rest: the alpha-theta of waves in the background of oppression of beta rhythm, indicating a decrease in overstrain in the structures of the limbic-neocortical system of the brain in rats with a moderate level of need for positive emotions (second group).

Conclusions. Three-day forced sublingual injection of the Proproten S-100 to rats in first group was accompanied by an increase in anxiety level, which correlated with the appearance of numerous paroxysms in the EEG on the background of beta-rhythm growth in the hypothalamus and reticular formation, and its decrease in the neocortex and hippocampus. In rats from the second group there was an oppression of electrographic manifestations of excitation in the structures of the emotional limbic-neocortical system of the brain, accompanied by a decrease in anxiety levels.

Keywords: non-chemical dependence, self-stimulation, Proproten S-100.

Стаття надійшла 29.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування