

© Фролова Г.А., 2019

УДК 591.5:612.821.4:615.214.2

Фролова Г.А.

# Оценка корректирующего влияния сульпирида на поведенческие нарушения алкоголизированных самцов белых крыс с разным уровнем депрессивности

ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет»,  
83050, г. Донецк, ул. Щорса, д. 46

**Целью исследования** является оценка коррекции поведенческих нарушений, вызванных двухнедельной алкоголизацией у самцов белых крыс, путем блокирования сульпиридом ауторецепторов дофамина с учетом индивидуально-типологических особенностей животных.

**Методика.** Эксперимент был выполнен на 40 половозрелых крысах-самцах массой 180—220 г. Уровень тревожности крыс определяли в приподнятом крестообразном лабиринте по общему времени пребывания животного на открытом пространстве лабиринта за 5 мин тестирования и числу повторных выходов на него. Двигательную и исследовательскую активность, а также число актов груминга животных оценивали в тесте открытого поля в течение 5 мин. Уровень депрессивности животных устанавливали с помощью теста Порсолта с подсчетом количества и общей продолжительности периодов полной иммобильности (неподвижности) животного. По количеству фекальных болюсов судили об эмоциональности животных. После исходного (контрольного) тестирования в батарее вышеуказанных тестов животные были разделены на три подгруппы согласно выраженности депрессивности в тесте Порсолта. Алкоголизацию проводили в течение 14 сут путем внутрибрюшинного введения раствора этанола в виде 10% раствора из расчета 2 г/кг веса животного, после чего животные проходили повторное тестирование в поведенческих тестах. Сульпирид («Eglonyl», Sanofi Winthrop Industrie, France) вводили в течение 14 сут в дозе 10 мг/кг, внутрибрюшинно, после чего животные снова проходили тестирование.

**Результаты.** Двухнедельная алкоголизация приводит к увеличению тревожности и депрессивности самцов с исходно низким и средним уровнем депрессивности, на что указывает сокращение пребывания животных данных подгрупп на открытом пространстве приподнятого крестообразного лабиринта ( $p < 0,01$ ), уменьшение числа повторных выходов на него ( $p < 0,05$ ) и значительное увеличение общего времени неподвижности в тесте Порсолта ( $p < 0,01$ ). Последующее введение сульпирида корректирует анксиогенный и депрессогенный эффекты алкоголизации у самцов этих подгрупп. Исходно высокодепрессивные животные не проявили чувствительности к 14-дневному введению этанола и последующему блокированию D2/D3-рецепторов дофамина в приподнятом крестообразном лабиринте и тесте Порсолта. Введение этанола в течение 14 дней угнетает исследовательскую активность ( $p < 0,01$ ) самцов в открытом поле независимо от исходного уровня их депрессивности и двигательную ( $p < 0,01$ ) у низкодепрессивных животных. Последующее введение сульпирида не привело к компенсации эффекта алкоголизации на показатели поведенческой активности в открытом поле. У низкодепрессивных самцов на фоне двухнедельной алкоголизации развивается депрессивноподобное состояние, характеризующееся выраженным поведенческим дефицитом в открытом поле. Двухнедельная алкоголизация приводит к значительному (в 2—3,5 раз,  $p < 0,01$ ) росту эмоциональности независимо от исходного уровня депрессивности крыс, что полностью корректируется последующим введением сульпирида у высокодепрессивных самцов, и к частичному снижению проявлений эмоциональности у низко- и среднедепрессивных животных.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о возможности коррекции тревожных и депрессивных нарушений, возникших на фоне двухнедельной алкоголизации, сульпиридом с учетом индивидуально-типологических особенностей организма.

**Ключевые слова:** тревожность; депрессивность; поведенческая активность; алкоголизация; дофамин.

**Для цитирования:** Фролова Г.А. Оценка корректирующего влияния сульпирида на поведенческие нарушения алкоголизированных самцов белых крыс с разным уровнем депрессивности. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(2): 19–28.

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2019.02.19–28

**Для корреспонденции:** Фролова Галина Александровна, канд. биол. наук, доцент каф. физиологии человека и животных Донецкого национального университета (г. Донецк), e-mail: gljukkk@ukr.net

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Поступила.** 20.02.2018

Frolova G.A.

## THE SULPIRIDE CORRECTION OF BEHAVIORAL DISORDERS IN ALCOHOLIZED WHITE MALE RATS WITH DIFFERENT DEGREES OF DEPRESSION

Department of Human and Animal Physiology, Donetsk National University,  
Shchorsa Str. 46, Donetsk 83050

**The aim** of the study was to evaluate correction of behavioral disorders with sulpiride, a dopamine autoreceptor inhibitor, in alcoholized rats taking into account individual typological features of the animals.

**Methods.** Experiments were performed on sexually mature male rats weighing 180-220 g. The level of anxiety was determined in the elevated plus-maze by the total time of stay in and number of exits from the open space of the maze during 5 minutes of testing. Locomotor and exploratory activity and grooming behavior were assessed in the open field for 5 minutes. The severity of animal depression was determined using the standard Porsolt test by the number and total duration of immobility periods. The emotional state of animals was evaluated by the number of fecal boluses. After the initial (control) tests, the rats were divided into three subgroups based on the severity of depression as determined in the Porsolt test. Alcoholism was modeled by intraperitoneal injections of 10% ethanol (2 g/kg body weight) for 14 days. Then the animal behavior was re-tested. Sulpiride (Eglonyl, Sanofi Winthrop Industrie, France) was administered for 14 days at a dose of 10 mg/kg, intraperitoneally; then the animals were tested again.

**Results.** Two-week alcoholization resulted in increased anxiety and depression of rats with low and medium depression degree at baseline. These disorders were evident from shortened stay of these animals in the open space of elevated plus-maze, reduced number of repeated exits from the open space, and a significant increase in the total time of immobility in the Porsolt test. The subsequent sulpiride treatment corrected the anxiogenic and depressogenic effects of alcoholism in male rats of these subgroups. Originally high-depressive animals did not show a sensitivity to the 14 day-administration of ethanol and subsequent inhibition of D2/D3-dopamine receptors in the elevated plus-maze and Porsolt test. Administration of ethanol for 14 days suppressed both the exploratory activity of rats in the open field regardless of their baseline degree of depression, and the locomotor activity of low-depressive animals. The subsequent sulpiride treatment did not abolish the effect of alcohol on the behavioral activity in the open field. Low-depressive alcoholized males developed a depression-like condition characterized by a marked behavioral deficit in the open field. The two-week alcoholization resulted in a significant (2-3.5 times) increase in the emotionality irrespective of the baseline degree of depression. This disorder was fully corrected by the sulpiride treatment in high-depressive rats and partially reduced the signs of emotionality in low- and medium-depressive animals.

**Conclusion.** The study showed a possibility for correction of anxiety and depressive disorders induced by two weeks of modeled alcohol abuse with sulpiride depending on individual typological features of animals.

**Keywords:** anxiety; depression; behavioral activity; alcoholism; dopamine.

**For citation: Frolova G.A.** The sulpiride correction of behavioral disorders in alcoholized white male rats with different degrees of depression. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(2): 19–28. (In Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02.19–28

**For correspondence: Galina A. Frolova**, Candidate of Biological Sciences, Docent of the Department of Physiology of Human and Animals of State Educational Institution of Higher Education «Donetsk national university», Shchorsa St., 46, Donetsk, 83050, e-mail: gljukkk@ukr.net

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Information about authors:** Frolova G.A., [http:// orcid.org/0000-0002-7736-0245](http://orcid.org/0000-0002-7736-0245)

**Received** 20.02.2018

## Введение

Одним из заболеваний, характеризующихся наличием патологической зависимости, является алкоголизм, возникающий при длительном приеме этанолсодержащих веществ. Патофизиологические механизмы развития этого заболевания сложны и остаются до конца не выясненными, что отражается в сложностях при выборе способа терапии.

В настоящее время известно, что действие всех психоактивных веществ направлено на стимуляцию системы подкрепления, центральную роль в которой

отводят опиоидной и дофаминергической системам мозга [1]. Исследователями подтвержден тот факт, что характер воздействия этанола на дофаминергическую систему зависит от дозы и методов его введения. Так, введение малых доз животным приводит к снижению тревожности и некоторому увеличению уровня двигательной активности, что связано с ингибированием тормозных систем [2], а введение больших доз или хроническая алкоголизация приводят, напротив, к угнетению ЦНС [3]. Злоупотребление алкоголем суше-

ственным образом изменяет не только процессы синтеза, освобождения и метаболизма нейромедиаторов, но и процесс их рецепции [4]. Данный факт объясняется мембранотропным эффектом этанола: встраиваясь в липидный матрикс клеточной мембраны, он неспецифически изменяет нейротрансмиссию за счет изменения активности ферментов, транспортных носителей и рецепторов нейромедиаторов [5].

Кроме указанных выше влияний этанола на функциональные характеристики дофаминергических нейронов, следует отметить и морфологические перестройки структур мозга, содержащих дофаминергические нейроны, где было показано уменьшение объема и удельной плотности нейронов, и их проекции, где плотность нейронов также снижалась, а объем жизнеспособных нейронов несколько увеличился из-за увеличения объема их рецепторной поверхности [4].

Вместе с тем, колоссальное влияние на психоэмоциональное состояние и реализацию функций центральной нервной системы оказывает и продукт метаболизма этанола – ацетальдегид. Накопление ацетальдегида в мозге может вызвать значительные сдвиги в состоянии нейротрансмиттерных систем: продукты конденсации ацетальдегида с биогенными аминами способны связываться с дофаминовыми и опиоидными рецепторами мозга крыс [1].

На имеющуюся связь между дофаминергической системой и эффектами этанола указывает и то, что к алкогольспецифическим генам относят гены, участвующие в работе нейрональных путей систем подкрепления, поведенческого контроля и стрессовой устойчивости – т.е. мезолимбической дофаминергической системы [6].

Таким образом, одной из ключевых нейрохимических систем в механизме развития алкоголизма и связанных с ним психоэмоциональных нарушений является дофаминергическая система мозга. Однако в литературе крайне редко встречаются данные, касающиеся индивидуально-типологических особенностей восприимчивости как к длительной алкоголизации, так и к эффективным способам коррекции нарушений, вызванных приемом этанолсодержащих веществ. В качестве рабочей гипотезы было принято предположение о наличии зависимости между индивидуально-типологическими особенностями организма и возможностью коррекции блокатором D2/D3-рецепторов дофамина нарушений психоэмоционального состояния, вызванных двухнедельной алкоголизацией у самцов белых крыс. В качестве блокатора пресинаптических рецепторов дофамина был выбран сульпирид, поскольку данный препарат обладает умеренным антипсихотическим и антидепрессив-

ным эффектом и вместе с тем практически не способен вызывать экстрапирамидные нарушения. В связи с этим, **целью** являлась оценка коррекции поведенческих нарушений, вызванных двухнедельной алкоголизацией у самцов белых крыс, путем блокирования сульпиридом ауторецепторов дофамина с учетом индивидуально-типологических особенностей животных.

## Методика

Эксперимент выполнен на 40 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 180-220г, содержащихся в стандартных клетках в условиях естественного светового режима при свободном доступе к питью на стандартном гранулированном корме. Все исследования были выполнены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального института здоровья № 85-23, США) и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [7]. Поведенческие эксперименты проводились в первой половине дня. Для оценки ряда психоэмоциональных показателей (тревожности, депрессивности и двигательной активности) был использован комплекс методов, традиционно применяемый в нейропсихофармакологии.

### 1. Оценка тревожности животных

Уровень тревожности крыс определяли в приподнятом крестообразном лабиринте [8] по общему времени пребывания животного на открытом пространстве лабиринта за 5 минут тестирования и числу повторных выходов на него.

Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) представляет собой приподнятый над уровнем пола лабиринт, два из четырех рукавов которого по периметру имеют стенки (закрытые рукава), а остальные – нет (открытые рукава). Лабиринт сконструирован из пластика, окрашенного в черный цвет. Ширина рукавов составляет 10 см при длине 45 см, высота стенок в закрытых рукавах составляет 10 см. В месте пересечения рукавов располагается центральная площадка 10'10 см. Лабиринт располагается на высоте 80 см над уровнем пола на центральной опоре-ножке.

При тестировании крыс плавно опускали в центр лабиринта, где визуально регистрировали их поведение. После каждого животного камеру протирали изнутри мокрыми и сухими салфетками, а также дезодорировали раствором этилового спирта.

### 2. Оценка поведенческой активности животных

В открытом поле оценивали двигательную активность по количеству пересеченных квадратов и исследо-

вательскую активность по суммарному количеству вертикальных стоек и заглядываний в отверстия-норки за 5 минут тестирования [9], а так же число актов груминга.

Открытое поле (ОП) представляет собой открытый пластиковый ящик с линейными размерами 60×60×40 см., пол которого – квадрат из пластика, выкрашенный изнутри зелено-голубой краской и приподнятый над дном ящика на высоту 3 см. Пол разделен тонкими белыми линиями на 9 равных квадратов (20×20 см); по периметру квадратов просверлены отверстия «норки» диаметром 3 см.

При тестировании крыс плавно опускали в центр ОП, где визуальное в течение 5 минут регистрировали их поведение. После каждого животного камеру протирали изнутри мокрыми и сухими салфетками, а также дезодорировали раствором этилового спирта.

### 3. Оценка уровня депрессивности животных

Уровень депрессивности животных устанавливали в тесте Порсолта [7]. При тестировании крыс опускали в стеклянный цилиндр емкостью 20 литров и высотой 30 см, наполненный водой ( $t=27-28^{\circ}\text{C}$ ). Длительность теста составляла 6 минут, в течение которых фиксировали количество и продолжительность периодов полной иммобильности (неподвижности) животного, а также количество фекальных болюсов. Степень выраженности признаков поведенческой депрессии определяли с помощью подсчета суммарного времени иммобильности (ВрИм). По количеству фекальных болюсов судили об эмоциональности животных.

### 4. Разделение животных на подгруппы, отличающиеся по уровню депрессивности

Поведенческое фенотипирование – процедура комплексной оценки поведенческих характеристик лабораторных животных – разработана в целях стандартизации сбора и интерпретации поведенческих данных для выявления индивидуально-типологических отличий, начиная с элементарных моторно-двигательных реакций и заканчивая особенностями эмоционально-психической сферы [10, 11]. Предварительное поведенческое фенотипирование представляет собой интерес с той точки зрения, что позволяет установить индивидуальные особенности реагирования лабораторных животных на те или иные воздействия.

Как установлено исследователями [10, 12, 13], в основе нейрофизиологических и нейрохимических механизмов, определяющих индивидуально-типологические различия поведения, лежат биохимические особенности организации различных отделов головного мозга. Данный факт позволяет осуществлять более эффективную коррекцию различного рода аффективных

расстройств, возникающих на фоне воздействий разного генеза.

После исходного (контрольного) тестирования в батарее вышеуказанных тестов животные были разделены на три подгруппы согласно выраженности депрессивности в тесте Порсолта.

### 5. Фармакологические воздействия на животных

Алкоголизация проводилась в течение 14 дней путем внутрибрюшинного введения раствора этанола в виде 10% раствора из расчета 2 г/кг веса животного [14], после чего животные проходили повторное тестирование в поведенческих тестах.

Сульпирид («Eglonyl», Sanofi Winthrop Industrie, France) вводили в течение 14 дней в дозе 10 мг/кг, внутрибрюшинно [15], после чего животные снова проходили тестирование. Таким образом, каждое животное было протестировано трижды: в начальных условиях, после хронического введения этанола и после введения сульпирида.

### 6. Статистическая обработка результатов

Разделение исследуемой группы животных на подгруппы с различными индивидуально-типологическими особенностями проводилось согласно сигмальному отклонению ( $\pm 0,67\delta$ ) [12].

Обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Учитывая, что по результатам предварительной проверки гипотезы о нормальном распределении данных по тесту Колмогорова-Смирнова нормальность не подтвердилась, в дальнейшем в работе использовали непараметрические методы математической статистики (U-критерий Манна-Уитни для независимых переменных). Принятый уровень значимости составлял 0,05.

## Результаты и обсуждение

### *Оценка исходного поведенческого профиля животных с разным уровнем депрессивности*

Результаты контрольного (исходного) тестирования животных в условиях батареи поведенческих тестов представлены в **табл. 1**. Из данных таблицы очевидно, что крысам с исходно высоким уровнем депрессивности свойственны минимальные значения времени пребывания на открытом пространстве ПКЛ и количества повторных выходов на него, что свидетельствует о высоком уровне тревожности у самцов этой подгруппы. По исследовательской и груминговой активности в открытом поле крысы с разным уровнем депрессивности не отличаются. Максимальная двигательная активность

установлена у самцов со средним уровнем депрессивности. При этом низкодепрессивные животные отличаются минимальным количеством замираний в тесте Порсолта и низкой эмоциональностью.

По мнению ряда авторов [11, 12, 16, 17], такие различия внутри однородной группы животных, выращенных в одинаковых условиях и получавших одинаковую пищу, могут быть обусловлены рядом генетически детерминированных факторов. Прежде всего, врожденным соотношением активности нейромедиаторных моноаминергических систем мозга, функциональная активность которых является определяющей при проявлении психоэмоциональных характеристик. Именно взаимосвязи между индивидуальными особенностями поведения животных и спецификой метаболизма моноаминергических систем мозга лежат в основе индивидуальной чувствительности и эмоциональной устойчивости организма к действию различного рода влияний (стрессовых, фармакологических) [18-20].

#### *Анализ влияния алкоголизации на психоэмоциональное состояние животных*

Анализ влияния двухнедельной алкоголизации на поведенческий профиль выделенных подгрупп крыс выявил следующие закономерности.

Обращает на себя внимание тот факт, что чувствительность ряда поведенческих показателей крыс к введению этанола находилась в некоторой зависимости от исходного уровня депрессивности животных, про-

явленного в тесте Порсолта. Так, на показатели поведения высокодепрессивных животных в приподнятом крестообразном лабиринте алкоголизация не повлияла; у низкодепрессивных наблюдалось сокращение суммарного времени пребывания на открытом пространстве и частоты повторных выходов на него в 1,8 ( $p<0,05$ ) и 2 ( $p<0,05$ ) раза соответственно; исходно среднедепрессивные животные на открытом пространстве не находились и повторных выходов на него не совершали (**табл. 2**).

На анксиогенный эффект этанола указывали исследователи и ранее. Как установлено Сметаниным В.А. и соавт. [21], увеличение тревожности у животных при употреблении этанола связано со снижением уровня нейротропного фактора Y, который обладает противотревожным эффектом. Подтверждают полученные в данном исследовании результаты и работы Тюренкова И.Н. с соавт. [2], где показано сокращение как времени пребывания на открытом пространстве лабиринта у самцов после принудительной алкоголизации, так и сокращенное количество выходов на него. Вместе с тем, данных относительно индивидуальных особенностей чувствительности тревожного поведения животных при алкоголизации в литературе не обнаружено.

При анализе влияния 14-дневного введения этанола на исследовательскую и двигательную активность самцов в открытом поле, отличающихся по уровню депрессивности, установлено следующее. Прежде всего, следует отметить, что алкоголизация привела к значительно-

Таблица 1

#### **Показатели поведения у животных в исходных условиях ( $M\pm m$ )**

Поведенческие показатели	Уровни депрессивности		
	низкий ( $n=8$ )	средний ( $n=18$ )	высокий ( $n=14$ )
Результаты тестирования в приподнятом крестообразном лабиринте			
Открытые рукава, с	58,3±18,6*	99,8±21,9	22,2±11,6**
Выходы в открытое пространство	1,6±0,3*	2,2±0,2	0,7±0,3**
Результаты тестирования в открытом поле			
Исследовательская (вертикальная) активность	13,4±1,6	15,6±2,1	11,5±1,8
Двигательная (горизонтальная) активность	15,7±2,2*	23,2±3,2	14,0±1,6**
Число актов груминга	1,7±0,6	1,6±0,3	1,2±0,8
Результаты тестирования в тесте Порсолта			
Время неподвижности, с	13,0±0,8***	23,4±1,9	46,7±1,8**
Общее количество периодов неподвижности	3,7±0,2***	5,1±0,8	8,2±0,6**
Количество фекальных болюсов	2,6±0,5*	3,0±0,6	4,0±0,9

**Примечание.** #, ## – различия статистически значимы ( $p<0,05$ ) и ( $p<0,01$ ) соответственно в сравнении показателей условного контроля (средний тип выраженности показателей поведения) с группами высокого и низкого типа показателей поведения; \*, \*\* – различия статистически значимы ( $p<0,05$ ) и ( $p<0,01$ ) соответственно при сравнении показателей группы с крайними типами выраженности показателей поведения.

му (в 2,8—3,2 раза,  $p < 0,05$ ) угнетению исследовательской активности у всех самцов, независимо от их исходного уровня депрессивности (см. табл. 2). Вместе с тем, двигательная активность сократилась только у самцов с исходно низким уровнем депрессивности (в 1,9 раз,  $p < 0,05$ ), а у самцов остальных подгрупп осталась неизменной. Такое сокращение исследовательской и двигательной активности у низкодепрессивных крыс свидетельствует о развитии выраженного поведенческого дефицита, что является признаком индукции депрессивноподобного состояния у животных этой подгруппы.

Полученные данные относительно угнетения исследовательской активности на фоне введения этанола согласуются с результатами других авторов, указывавших на значительное сокращение данного вида активности, вплоть до развития поведенческого дефицита у лабораторных животных [2, 22, 23].

Что касается изменения двигательной активности, то полученные результаты противоречат данным Тригуб М.М., Богдановой Н.Г. и др. [3], указывавшим на выраженное сокращение количества пересеченных квадратов в открытом поле у крыс, получавших инъ-

Таблица 2

**Характер влияния алкоголизации и последующего введения сульпирида алкоголизированным крысам на показатели поведения в батарее тестов (M±m)**

Поведенческие показатели	Этап эксперимента	Уровни депрессивности		
		низкий (n=8)	средний (n=18)	высокий (n=14)
Результаты тестирования в приподнятом крестообразном лабиринте				
Открытые рукава, с	контроль	58,3±18,6	99,8±21,9	22,2±11,6
	алкоголизация	13,6±6,7 <sup>••</sup>	0,0 <sup>••</sup>	37,0±7,9
	сульпирид	54,2±11,1 <sup>••</sup>	48,2±4,2 <sup>••••</sup>	45,7±5,7
Выходы в открытое пространство	контроль	1,6±0,3	2,2±0,2	0,7±0,3
	алкоголизация	0,7±0,2 <sup>•</sup>	0,0 <sup>••</sup>	0,8±0,3
	сульпирид	1,7±0,3 <sup>•</sup>	2,0±0,0 <sup>••</sup>	1,9±0,4 <sup>••</sup>
Результаты тестирования в открытом поле				
Исследовательская (вертикальная) активность	контроль	13,4±1,6	15,6±2,1	11,5±1,8
	алкоголизация	4,1±1,0 <sup>••</sup>	5,6±1,4 <sup>••</sup>	3,7±1,1 <sup>••</sup>
	сульпирид	4,7±1,1 <sup>••</sup>	7,8±1,8 <sup>••</sup>	3,3±0,9 <sup>••</sup>
Двигательная (горизонтальная) активность	контроль	15,7±2,2	23,2±3,2	14,0±1,6
	алкоголизация	8,6±1,3 <sup>••</sup>	16,6±4,2	12,7±3,8
	сульпирид	8,6±1,8 <sup>••</sup>	12,8±2,6 <sup>••</sup>	6,8±2,4 <sup>•</sup>
Число актов груминга	контроль	1,7±0,6	1,6±0,3	1,2±0,8
	алкоголизация	0,0 <sup>•</sup>	1,6±0,25	1,2±0,60
	сульпирид	0,6±0,3 <sup>•</sup>	2,4±0,5	0,0
Результаты тестирования в тесте Порсолта				
Время неподвижности, с	контроль	13,0±0,8	23,4±1,9	46,7±1,8
	алкоголизация	96,6±2,4 <sup>••</sup>	88,6±8,7 <sup>••</sup>	47,0±11,1
	сульпирид	24,7±1,4 <sup>••</sup>	33,0±5,6 <sup>••</sup>	51,5±0,8
Общее количество периодов неподвижности	контроль	3,7±0,2	5,1±0,8	8,2±0,6
	алкоголизация	15,3±0,5 <sup>••</sup>	15,8±1,2 <sup>••</sup>	8,3±1,2
	сульпирид	4,1±0,2 <sup>••</sup>	5,0±0,8 <sup>••</sup>	9,0±0,5
Количество фекальных болюсов	контроль	2,6±0,5	3,0±0,6	4,0±0,9
	алкоголизация	9,0±0,5 <sup>••</sup>	8,2±0,9 <sup>••</sup>	7,7±0,6 <sup>••</sup>
	сульпирид	5,8±0,3 <sup>••••</sup>	6,0±0,7 <sup>••••</sup>	3,7±0,4 <sup>••</sup>

**Примечание.** •, •• — различия статистически значимы при ( $p < 0,05$ ) и ( $p < 0,01$ ) соответственно при сравнении значений показателей, полученных после алкоголизации, с исходными (контрольными); ▲, ▲▲ — различия статистически значимы при ( $p < 0,05$ ) и ( $p < 0,01$ ) соответственно при сравнении значений показателей, полученных после введения сульпирида, с исходными (контрольными); ■, ■■ — различия статистически значимы при ( $p < 0,05$ ) и ( $p < 0,01$ ) соответственно при сравнении значений показателей, полученных после введения сульпирида, с результатами алкоголизации.

екции этанола в дозе 2 г/кг, поскольку в наших исследованиях двигательная активность сокращалась только у той части животных, поведение которых в исходных условиях характеризовалось низким уровнем депрессивности. На сокращение двигательной активности у алкоголизованных самцов указывали и другие авторы [22, 24]. Однако никто из них не установил индивидуальных особенностей реагирования животных на действие этанола.

Что касается влияния двухнедельной алкоголизации на груминговое поведение, то следует отметить, что чувствительными по данному компоненту поведенческих реакций к этанолу оказались только самцы с исходно низким уровнем депрессивности: груминг у них зафиксирован не был.

Как видно из **табл. 2**, двухнедельная алкоголизация привела к росту депрессивности в тесте Порсолта у животных с исходно низким и средним уровнем депрессивности в 7,4 ( $p < 0,05$ ) и 3,8 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно. У высокодепрессивных самцов суммарное время неподвижности не изменилось. Аналогичным образом изменялось и общее число замираний животных в данном тесте — у самцов, проявивших увеличение депрессивности после введения раствора этанола, выявлено увеличение частоты замираний в 3—4 раза ( $p < 0,05$ ). Подобный угнетающий эффект этанола на ЦНС подтвержден результатами ряда исследований [3, 24], в которых также указывалось на увеличение суммарного времени неподвижности в тесте Порсолта и увеличение числа периодов иммобильности.

Обращает на себя внимание тот факт, что на проявления эмоциональности у экспериментальных животных этанол повлиял однонаправлено (см. табл. 2) — установлен рост эмоциональности независимо от исходного уровня депрессивности в 2—3,5 раза ( $p < 0,05$ ), что согласуется с данными А.О. Пахомовой и О.А. Коваленко [23, 25], показавшими увеличение эмоциональной нестабильности у крыс после введения этанола.

Среди возможных причин полученных поведенческих эффектов 14-дневного введения этанола следует отметить не только его влияние на содержание нейропептида Y [21], но и ингибирующее действие на NMDA-рецепторы [26, 27], которое имеет место в присутствии ионов магния. Потребление этанола может приводить к снижению концентрации магния в организме с уменьшением концентрации магния внутри клетки и во внеклеточной среде. Имеются данные о влиянии недостатка ионов магния на развитие депрессивного состояния [26].

Ведущим нейрохимическим механизмом реализации полученных эффектов является действие этанола и его метаболитов на рецепторы моноаминов и эндо-

генную опиоидную систему [28—31], результатом чего может быть изменение синтеза и высвобождения преимущественно дофамина и норадреналина в структурах мезокортиколимбической системы (прилежащее ядро, вентральная область покрышки, миндалина, медиальная префронтальная кора) [29, 30]. Как показано исследованиями ряда авторов, длительное введение этанола приводит к снижению функциональной активности нейронов мезокортиколимбической системы, что проявляется не только в морфологических изменениях нервных клеток и глиальных элементов, но и в изменении поведения, указывающего на гиподинамию дофаминергической системы (снижение вертикальной активности, самостимуляции гипоталамуса и др.) [32, 33]. Причинами подобных изменений поведения алкоголизованных крыс являются резкое падение уровня высвобождения дофамина в прилежащем ядре и замедление его оборота [34]. Вместе с тем, дисбаланс моноаминергических систем мозга (ускорение синтеза дофамина и норадреналина, снижение уровня серотонина) объясняет и нарушение функции гипоталамической системы: введение этанола оказывает определенные влияния и на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, что в свою очередь приводит к модуляции выделения АКТГ и повышению уровня кортикостерона [35].

#### *Оценка влияния блокирования сульпиридом ауторецепторов дофамина на психоэмоциональный профиль алкоголизованных самцов*

Фармакологическое увеличение количества нейромедиатора дофамина в синаптической щели путем блокирования сульпиридом ауторецепторов дофамина оказывало влияние на психоэмоциональное состояние алкоголизованных крыс.

Как следует из таблицы 2, инъекции сульпирида алкоголизованным крысам привели к увеличению ( $p < 0,05$ ) до исходных значений времени пребывания исходно низкодепрессивных животных на открытом пространстве. У самцов с исходно средним уровнем депрессивности так же установлен анксиолитический эффект сульпирида на алкоголизованных крыс, однако исходных значений у среднедепрессивных самцов данный показатель не достиг. Высокодепрессивные животные не проявили чувствительность ни к двухнедельному введению этанола, ни к последующим инъекциям сульпирида. Анксиолитический эффект сульпирида на алкоголизованных крыс подтверждается и изменением числа повторных выходов на открытое пространство ПКЛ: у низко- ( $p < 0,05$ ) и среднедепрессивных ( $p < 0,05$ ) самцов число выходов возросло, достигнув исходных (контрольных) значений.

Кроме того, установлено увеличение числа повторных выходов на открытое пространство лабиринта у алкоголизованных самцов с исходно высоким уровнем депрессивности в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ).

Не повлияло блокирование сульпиридом ауторецепторов дофамина на проявления двигательной и исследовательской активности в открытом поле у алкоголизованных самцов, отличающихся по уровню депрессивности в исходных условиях.

В тесте Порсолта введение сульпирида оказало антидепрессивный эффект на алкоголизованных самцов с исходно низким и средним уровнем депрессивности. Так, суммарное время неподвижности первых сократилось в 3,9 раза ( $p < 0,05$ ), вторых – в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), достигнув исходных (контрольных) значений (см. табл. 2). Аналогичным образом наблюдалось сокращение общего количества периодов иммобильности в 3,2-3,7 раза ( $p < 0,05$ ) у алкоголизованных самцов данных подгрупп после инъекций сульпирида, что подтверждает антидепрессивный эффект блокирования ауторецепторов дофамина на алкоголизованных животных этих подгрупп. На депрессивный статус высокодепрессивных самцов сульпирид влияния не оказал.

Что касается влияния сульпирида на эмоциональность алкоголизованных самцов, то установлена стабилизация эмоциональности во всех подгруппах животных. При этом у высокодепрессивных самцов эмоциональность достигла исходных значений.

Таким образом, полученные результаты существенно дополняют имеющиеся в научной литературе данные относительно характера влияния длительного введения этанола на психоэмоциональный статус особи и возможности последующей коррекции возникших нарушений с учетом индивидуально-типологических особенностей.

## Выводы

1. Двухнедельная алкоголизация приводит к увеличению тревожности самцов с исходно низким и средним уровнем депрессивности, на что указывает сокращение пребывания животных данных подгрупп на открытом пространстве приподнятого крестообразного лабиринта и частоты повторных выходов на него. Блокирование D2/D3-рецепторов дофамина сульпиридом корректирует анксиогенный эффект этанола у животных этих подгрупп и приводит к увеличению частоты повторных выходов на открытое пространство у самцов с исходно высокой депрессивностью.

2. Введение этанола в течение 14 сут угнетает исследовательскую активность самцов в открытом поле независимо от исходного уровня их депрессивности и

двигательную активность у низкодепрессивных животных. Последующее введение сульпирида не приводит к компенсации эффекта алкоголизации на показатели поведенческой активности в открытом поле.

3. У низкодепрессивных самцов на фоне двухнедельной алкоголизации развивается депрессивноподобное состояние, характеризующееся выраженным поведенческим дефицитом в открытом поле.

4. Двухнедельная алкоголизация оказывает депрессогенный эффект на самцов с исходно низким и средним уровнем депрессивности в тесте Порсолта, на что указывает увеличение суммарного времени неподвижности в 7,4 и 3,8 раза соответственно и числа замираний в 3-4 раза у животных этих подгрупп. Последующее введение блокатора ауторецепторов дофамина сульпирида скорректировало эффект алкоголизации на показатели депрессивности в тесте Порсолта.

5. Введение этанола в течение 14 сут приводит к значительному (в 2-3,5 раза) росту эмоциональности не зависимо от исходного уровня депрессивности крыс, что полностью корректируется последующим введением сульпирида у высокодепрессивных самцов и приводит к частичному снижению проявлений эмоциональности у низко- и среднедепрессивных животных.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Литература

1. Пивоварчик М.В. Участие опиоидной и дофаминовой систем мозга в реализации аддиктивных свойств этанола. *Журнал ГГМУ*. 2003; 4: 3-6.
2. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Бородкина Л.Е. Влияние фенибуты на поведение животных в условиях добровольной хронической алкоголизации. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2005; 68(3): 42-5.
3. Тригуб М.М., Богданова Н.Г., Колпаков А.А., Башкатова В.Г., Судаков С.К. Влияние агонистов опиоидных рецепторов периферического действия на депрессивный эффект этанола. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 156(12): 741-4.
4. Лебедев А.А., Дробленков А.В., Шабанов П.Д. Реакция клеток мезокортиколимбической дофаминергической системы мозга на длительную алкоголизацию у крыс. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2008; 8(3-4): 2453-6.
5. Кондашевская М.В., Мхитаров В.А. Морфофункциональные нарушения аденогипофиза и мужских половых желез при алкоголизме (обзор литературы). *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2012; 2: 66-73.
6. Голоенко И.М., Даниленко Н.Г., Копытов А.В., Синявская М.Г. Генетические факторы предрасположенности к алкоголизму. *Здравоохранение*. 2010; 8: 25-8.
7. Фисенко В.П., ред. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. М.; Минздрав РФ, ЗАО «ИИА „Ремедиум»»; 2000.
8. Kudryavtseva N.N., Bakshtanovskaya I.V., Avgustinovich D.F., Koryakina L.A., Serova L.I., Wishnivetskaya G.B., et al. *Social defeats*,



- depression and anxiety: an experimental model. Novosibirsk: Institute of Cytology and Genetics SD RAS, 1995.
9. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*. М.; Медицина, 1991.
  10. Амикишиева А.В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование. *Вестник ВОГиС*. 2009; 13 (3): 529-42.
  11. Сергутина А.В., Герштейн Л.М. Влияние L-ДОФА на мозг в зависимости от индивидуальной особенностей поведения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004; 12: 56-9.
  12. Шалпина В.Г., Вершинина Е.А., Ракицкая В.В. Изменение приспособительного поведения активных и пассивных крыс вистар в водно-иммерсионной модели депрессии. *Журнал ВНД им. И.П. Павлова*. 2006; 4: 543-7.
  13. Сапронов Н.С., Федотова Ю.О. Влияние L-триптофана на условный рефлекс активного избегания у крыс-самцов с повышенным уровнем тестостерона. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000; 7: 67-9.
  14. Индутный А.В. *Метаболические предпосылки интолерантности к алкоголю в условиях стресса*. Автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Омск, 1997.
  15. Федотова Ю.О., Фролова Г.А. Эффекты стимуляции и блокирования дофаминовых рецепторов на эмоциональные формы поведения самок крыс. *Физиологический журнал (Киев)*. 2014; 60(6): 41-5.
  16. Судаков К.В., Котов А.В., Перцов С.С. Экспериментальные подходы к индивидуальной медицине: зависимость эффектов фармакологического воздействия от характера поведения животных. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2004; 1: 51-7.
  17. McEwen B.S. Genome and hormones: gender differences in physiology. Invited review: estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J. Appl. Physiol.* 2001; 91: 2785-801.
  18. Исмаилова Х.Ю., Агаев Т.М., Семенова Т.П. *Индивидуальные особенности поведения (моноаминергические механизмы)*. Баку: Нурлан, 2007.
  19. Анохина И.П., Веретинская А.Г., Васильева Г.Н. О единстве биологических механизмов индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению различными психоактивными веществами. *Физиология человека*. 2000; 26(6): 74-81.
  20. Доведова Е.Л., Монакова М.Ю. Особенности метаболизма нейромедиаторов в корково-подкорковых структурах мозга крыс, различающихся по поведенческим характеристикам. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000; 130(9): 289-91.
  21. Сметанин В.А., Бардинова Ж.С., Петрушова О.П., Генгин М.Т. Влияние этанола на уровень нейропептидов в организме. *Известия ПГПУ им. В.Г. Белинского*. 2008; 10(14): 49-53.
  22. Пурсанов К.А., Хомутов А.Е., Слободенюк В.С., Бочкарева А.В. Влияние гепарина на гиподинамию крыс, вызванную этиловым спиртом. *Медицинский альманах*. 2009; 1(6): 127-8.
  23. Пахомова А.О., Коваленко О.А., Говоруха Т.М., Бабан В.М., Макачук Н.Е. Изменение поведенческих реакций и липоперекисных процессов в ткани печени у Остро алкоголизованных крыс при введении кверцетина в течение 14 суток. *Физика животного*. 2008; 16(1): 105-10.
  24. Спасов А.А., Петров В.И., Иёжица И.Н., Онищенко Н.В., Чурбакова Н.В., Паршев В.В. Изучение фармакологической активности комплексного магнийсодержащего препарата на основе минерала бишофит и пиридоксина гидрохлорида на модели длительной алкоголизации крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003; 66(5): 40-4.
  25. Zanettini C., Panlilio L.V., Alicki M. et al. Effects of endocannabinoid system modulation on cognitive and emotional behavior. *Front. Behav. Neurosci.* 2011; 5(57): 1-21.
  26. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. *Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов*. СПб.; Невский диалект, 2000.
  27. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Med. Hypotheses*. 2001; 56(2): 163-70.
  28. Анохина И.П. *Некоторые биологические механизмы индивидуальной чувствительности к психоактивным веществам. Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам. 4-я междунар. конф.* М.; 2006.
  29. Шабанов П.Д. *Основы наркологии*. СПб; Лань, 2002.
  30. Шабанов П.Д. *Психофармакология*. СПб; Элби-СПб, 2008.
  31. Семке В.Я., Мельникова Т.Н., Бохан Н.А. Нейробиологические механизмы алкоголизма. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002; 102(8): 61-6.
  32. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Павленко В.П. Влияние пептидов, вводимых в центральное ядро миндалины, на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс при хронической алкоголизации. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 69(5): 44-9.
  33. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В., Воеводин Е.Е., Павленко В.П., Яковлева О.А. Модуляция пептидами самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс при хронической алкоголизации. *Наркология*. 2006; 3: 36-41.
  34. Nikolaev S.V., Lebedev A.A., Bychkov E.R., Oblyapin A.V., Dambinova S.A., Shabanov P.D. The effect of substance P after central administration on the activity of the mesolimbic system of the rat brain as studied by microdialysis. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2004; 34(7): 743-6.
  35. Ogilvie K.M., Rivier C. Gender difference in alcohol-evoked hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the rat: ontogeny and role of neonatal steroids. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1996; 20(2): 255-61.

## References

1. Pivovarchik M.V. Participation of opioid and dopamine systems of the brain in the implementation of the addictive properties of ethanol. *Zhurnal GGMU*. 2003; 4: 3-6. (In Russian)
2. Tyurenkov I.N., Voronkov A.V., Borodkina L.E. Effect of phenibut on the behavior of experimental animals under conditions of voluntary chronic alcoholism. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2005; 68(3): 42-5. (In Russian)
3. Trigub M.M., Bogdanova N.G., Kolpakov A.A., Bashkatova V.G., Sudakov S.A., Shabanov P.D. The influence of agonists of opioid receptors in peripheral actions on the depressive effect of ethanol. *Bulleten experimentalnoy biologii i meditsiny*. 2013; 156(12): 741-4. (In Russian)
4. Lebedev A.A., Droblenkov A.V., Shabanov P.D. Cell Reaction of the Brain Mesocorticolimbic Dopaminergic System on Chronic Alcoholization in Rats. *Psychopharmacol Biol. Narcol.* 2008; 8(3-4): 2453-6. (In Russian)
5. Kondashevskaya M.V., Mkhitarov V.A. Impaired structure and function of adenylophosphatase and male gonads under the conditions of alcoholism (review). *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2012; 2: 66-73. (In Russian)
6. Goloenko I.M., Danilenko N.G., Kopytov A.V., Sinyavskaya M.G. Genetic factors of alcohol abuse predisposition. *Zdravoohraneniye*. 2010; 8: 25-8. (In Russian)
7. Fisenko V.P., eds. *Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances*. [Rukovodstvo po eksperimentalnomu

- (*doklinicheskomu*) *izucheniyu novikh farmakologicheskikh veshchestv*. Moscow; Minzdrav RF, ZAO «IIA «Remedium»»; 2000. (In Russian)
8. Kudryavtseva N.N., Bakshtanovskaya I.V., Avgustinovich D.F., Koryakina L.A., Serova L.I., Wishnivetskaya G.B., et al. *Social defeats, depression and anxiety: an experimental model*. Novosibirsk: Institute of Cytology and Genetics SD RAS, 1995.
  9. Buresh Ya., Bureshova O., Hyuston D.P. Methods and basic experiments to study the brain and behavior. [*Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniu mozga i povedeniya*]. Moscow; Meditsina, 1991. (In Russian)
  10. Amikishieva A.V. Behavioral phenotyping: up-to-date methods and equipment. *Vestnik VOGiS*. 2009; 13(3): 529-42. (In Russian)
  11. Sergutina A.V., Gershtein L.M. The effects of L-DOPA on the brain depending on the individual characteristics of behavior. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004; 12: 56-9. (In Russian)
  12. Shalyapina V.G., Verzhinina E.A., Rakitskaya V.V., Rizhova L.Yu. Alteration of Active and Passive Wistar Rats Adaptive Behavior in Water-Immersion Model of Depression. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2006; 4: 543-7. (In Russian)
  13. Sapronov N.S., Fedotova Yu.O. Effect of L-tryptophan on active avoidance response in male rats with increased testosterone level. *Bulleten experimentalnoy biologii i meditsiny*. 2000; 7: 67-9. (In Russian)
  14. Indutnyy A.V. The metabolic background of intolerance to alcohol under stress. Abstract. Diss. on competition of a scientific degree Cand. honey. sciences'. [*Metabolicheskie predisposylki intolerantnosti k alkogolyu v usloviyakh stressa*. Avtoref. diss. na soiskanie uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk]. Omsk, 1997. (In Russian)
  15. Fedotova Yu.O., Frolova G.A. Effects and quinperole and sulphiride on emotional behaviors in female rats. *Fiziologicheskii zhurnal* (Kiev). 2014; 60(6): 41-5. (In Russian)
  16. Sudakov K.V., Kotov A.V., Pertcov S.S. Experimental approaches to personalized medicine: the dependence of the effects of pharmacological exposure to the nature of animal behavior. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2004; 1: 51-7. (In Russian)
  17. McEwen B.S. Genome and hormones: gender differences in physiology. Invited review: estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J. Appl. Physiol.* 2001; 91: 2785-801.
  18. Ismailova H.Yu., Agaev T.M., Semenova T.P. *Individual behaviors (monoaminergic mechanisms)*. [*Individual'nye osobennosti povedeniya (monoaminergicheskie mehanizmy)*]. Baky: Nyrlan, 2007. (In Russian)
  19. Anohina I.P., Veretinskaya A.G., Vasilyeva G.N. The unity of biological mechanisms of individual predisposition to the abuse of various psychoactive substances. *Fiziologiya cheloveka*. 2000; 26(6): 74-81. (In Russian)
  20. Dovedova E.L., Monakova M.Yu. Metabolism of neurotransmitters in cortical and subcortical brain structures in rats with different behavioral characteristics. *Bulleten experimentalnoy biologii i meditsiny*. 2000; 130(9): 289-91. (In Russian)
  21. Smetanin V.A., Bardinova Zh.S., Petrushova O.P., Gengin M.T. Influence of ethanol on the level of neuropeptides in the organism. *Izv. Penz. gos. pedagog. univ. im. V.G. Belinskogo*. 2008; 10(14): 49-53. (In Russian)
  22. Pursanov K.A., Homutov A.E., Slobodenuk V.S., Bochkareva A.V. Influence of heparin on rats' hypodynamia caused by ethyl alcohol. *Meditsinskiy a'manakh*. 2009; 1(6): 127-8. (In Russian)
  23. Pahomova A.O., Kovalenko O.A., Govoruha T.M., Baban V.M., Markarchuk M.Yu. Change of behavioral reactions and lipopercsation processes in liver in strongly alcoholised rats under introduction of quercetin during 14 days. *Fizika zhivogo*. 2008; 16 (1): 105-10. (In Ukrainian)
  24. Spasov A.A., Petrov V.I. et al. Pharmacological activity of a complex magnesium-containing preparation based on mineral bishofit and pyridoxine hydrochloride studied on the model of chronic alcohol intoxication in rats. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2003; 66 (5): 40-4. (In Russian)
  25. Zanettini C., Panlilio L.V., Alicki M. et al. Effects of endocannabinoid system modulation on cognitive and emotional behavior. *Front. Behav. Neurosci.* 2011; 5(57): 1-21.
  26. Bespalov A.Yu., Zvartay E.E. *Neuropsychopharmacology of NMDA receptor antagonists [Neyropsikhofarmakologiya antagonistov NMDA-receptorov]*. Saint-Petersburg; Nevsky dialect, 2000. (In Russian)
  27. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Med. Hypotheses*. 2001; 56(2): 163-70.
  28. Anohina I.P. *Some biological mechanisms of individual sensitivity to psychoactive substances. Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs. 4th international. Conf. M., [Nekotorye biologicheskie mekhanizmy individual'noy chuvstvitel'nosti k psikhooaktivnym veshhestvam]*. 4th Intern. Conf. Moxcow; 2006. (In Russian)
  29. Shabanov P.D. *The basics of addiction medicine [Osnovy narkologii]*. St. Petersburg, Lan, 2002. (In Russian)
  30. Shabanov P.D. *Psychopharmacology [Psikhofarmakologiya]*. St. Petersburg; Elsbi-StP, 2008. (In Russian)
  31. Semke V.Ya., Melnikova T.N., Bohan N.A. Neurobiological mechanisms of alcoholism. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2002; 102 (8): 61-6. (In Russian)
  32. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Pavlenko V.P. Effect of peptides introduced into the central nucleus of amygdala on the hypothalamic self-stimulation in chronically alcoholized rats. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2006; 69(5): 44-9. (In Russian)
  33. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Rusanovsky V.V. et al. Neuropeptides modulate hypothalamic self-stimulation in chronically alcoholized rats. *Narkologiya*. 2006; 3: 36-41. (In Russian)
  34. Nikolaev S.V., Lebedev A.A., Bychkov E.R. et al. The effect of substance P after central administration on the activity of the mesolimbic system of the rat brain as studied by microdialysis. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2004; 34(7): 743-6.
  35. Ogilvie K.M., Rivier C. Gender difference in alcohol-evoked hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the rat: ontogeny and role of neonatal steroids. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1996; 20(2): 255-61.