

УДК 612.821.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn629590>

Подкрепляющие системы мозга и количественная оценка их работы

П.Д. Шабанов^{1,2}, Я.Б. Лихтман¹, А.А. Лебедев¹¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Подкрепляющие системы головного мозга представлены в основном вентральным передним дофамин-ергическим пучком, иннервирующим эмоциогенные структуры лимбической системы. Их изучение сводится к воспроизведению безусловных (самостимуляция, самовведение) и условно-рефлекторных (предпочтение места, температуры, цвета) реакций. Остаются нерешенными вопросы количественной оценки подкрепляющих систем мозга. Для самостимуляции мозговых структур используют прирост нажатий на педаль в камере Скиннера и некоторые расчетные коэффициенты, например «коэффициент рассогласования», характеризующий временные особенности нажатия на педаль.

Цель — разработка, апробация и обоснование дополнительного объективного количественного способа оценки подкрепляющих систем мозга, названного «коэффициентом аддиктивности», на основе анализа влияния трех психоактивных соединений (фенамина, морфина и этанола) в разных дозах на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс.

Материалы и методы. Основным методом изучения подкрепляющих систем мозга была выбрана реакция самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс Вистар, которую модулировали введением психоактивных веществ. В качестве индукторов подкрепления использовали психомоторный стимулятор фенамина (амфетамина) гидрохлорид (0,5; 1; 2; 4 мг/кг), наркотический анальгетик морфина гидрохлорид (1; 2; 4; 8 мг/кг) и этанол (0,5; 1; 2; 4 г/кг), которые вводили внутрибрюшинно. В качестве контроля вводили разные дозы 0,9 % раствора NaCl (0,1; 0,2; 0,4; 0,8 мл на крысу).

Результаты. Использование разных доз 0,9 % раствора NaCl в качестве контроля, вызывающих повышение или снижение реакции самостимуляции, показало, что расчетные коэффициенты, такие как «коэффициент рассогласования», также могут меняться разнонаправленно и объективно не отражать подкрепляющих эффектов фармакологических веществ. Предлагаемый нами «коэффициент аддиктивности», отражающий компонент психической зависимости, всегда меняется однонаправленно в сторону увеличения. Степень этого увеличения может составлять десятки и сотни процентов от контроля, причем существенно не зависит от исходных значений самостимуляции. Как и ожидалось, «коэффициент аддиктивности» наиболее наглядно возрастает после введения психостимулятора фенамина и менее значительно после инъекций морфина и этанола.

Заключение. «Коэффициент аддиктивности» психоактивного вещества, рассчитываемый как соотношение прироста нажатий на педаль к величине «коэффициента рассогласования», служит наглядным количественным показателем при оценке подкрепляющих свойств психоактивных веществ в реакции самостимуляции латерального гипоталамуса. «Коэффициент аддиктивности» существенно не зависит от исходного уровня самостимуляции и рекомендован для сравнительной оценки подкрепляющих свойств в первую очередь родственных психоактивных соединений.

Ключевые слова: подкрепляющие системы мозга; структурно-функциональная организация; самостимуляция латерального гипоталамуса; количественные показатели; коэффициент аддиктивности; фенамин; морфин; этанол; фармакологический анализ; крысы.

Как цитировать

Шабанов П.Д., Лихтман Я.Б., Лебедев А.А. Подкрепляющие системы мозга и количественная оценка их работы // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 2. С. 141–153. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn629590>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn629590>

Reinforcing systems of the brain and quantification of their work

Petr D. Shabanov^{1,2}, Yan B. Likhtman¹, Andrei A. Lebedev¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The reinforcing systems of the brain are represented by the ventral forebrain dopaminergic bundle, which innervates the emotogenic structures of the limbic system. Their study shows the reproduction of unconditioned (self-stimulation, self-administration) and conditioned reflex (preference for place, temperature, color) reactions. The quantitative assessment of the brain's reinforcing systems remains unclear. For self-stimulation of brain structures, the change of the pedal presses in the Skinner chamber and some calculated coefficients are used, for example, the "mismatch coefficient", which characterizes the temporal characteristics of the pedal pressings.

AIM: To develop, test, and substantiate an additional objective quantitative method for assessing the reinforcing systems of the brain, called the "addiction coefficient", based on an analysis of the effect of three psychoactive compounds (amphetamine, morphine and ethanol) in different doses on self-stimulation of the lateral hypothalamus in rats.

MATERIALS AND METHODS: The main method for studying the reinforcing systems of the brain was the reaction of self-stimulation of the lateral hypothalamus in Wistar rats, which was modulated by the administration of psychoactive substances. The psychomotor stimulant amphetamine (phenamine) hydrochloride (0.5, 1, 2, and 4 mg/kg), narcotic analgesic morphine hydrochloride (1, 2, 4, and 8 mg/kg), and ethanol (0.5, 1, 2, and 4 g/kg) administered intraperitoneally were used as inductors of reinforcing. The control was the administration of 0.9% NaCl solution (0.1, 0.2, 0.4, and 0.8 ml/rat).

RESULTS: The use of different controls, characterized by an increase or decrease in the self-stimulation reaction in response to the introduction of 0.9% NaCl solution, showed that calculated coefficients, including the "mismatch coefficient", can change in different directions and do not objectively reflect the reinforcing effects of pharmacological substances. The proposed "addiction coefficient", which reflected the component of psychic dependence, changed unidirectionally toward an increase. The degree of this increase can be tens and hundreds of percent of the control and is significantly independent of the initial values of self-stimulation. As expected, the "addiction coefficient" increased most clearly after amphetamine administration and less significantly after morphine and ethanol injections.

CONCLUSIONS: The "addiction coefficient" of a psychoactive substance, calculated as the ratio of the increase in pedal presses to the value of the "mismatch coefficient", is a clear quantitative indicator when assessing the reinforcing properties of psychoactive substances in the self-stimulation reaction of the lateral hypothalamus. The "addiction coefficient" does not significantly depend on the initial level of self-stimulation and is recommended for a comparative assessment of the reinforcing properties of primarily related psychoactive compounds.

Keywords: reinforcing systems of the brain; structural and functional organization; self-stimulation of the lateral hypothalamus; quantitative indicators; addiction coefficient; amphetamine; morphine; ethanol; pharmacological analysis; rats.

To cite this article

Shabanov PD, Likhtman YaB, Lebedev AA. Reinforcing systems of the brain and quantification of their work. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(2):141–153. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn629590>

Received: 29.02.2024

Accepted: 01.04.2024

Published online: 12.04.2024

ПОДКРЕПЛЯЮЩИЕ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Представления о подкрепляющих системах головного мозга во многом сформировались на основании экспериментальных данных о реакции самостимуляции, воспроизводимой из разных структур лимбической системы, которые были начаты в середине 1950-х годов. Эволюция представлений о подкрепляющих системах головного мозга с тех пор претерпела значительные изменения: от автономности отдельных структур мозга (например, гипоталамуса), из которых воспроизводилась самостимуляция [1], до единой системы мозговых структур, иннервируемых медиальным передним мозговым пучком [2], точнее группой (скоплением) аксонов, дофаминергических по своей нейрохимической природе, начинающихся в области вентральной области покрышки среднего мозга и дающих

ответвления к разным эмоциогенным структурам лимбической системы (рис. 1).

В силу того что аксоны медиального переднего мозгового пучка иннервируют многие мозговые структуры, складывалось впечатление, что все они приблизительно в равной степени участвуют в подкреплении, то есть работе подкрепляющих систем мозга. Однако и это со временем было пересмотрено в сторону доминирующего участия в подкреплении лишь небольшой части структур, первоначально описанной по сходным морфологическим признакам и названной системой расширенной миндалины (extended amygdala), куда вошли центральное ядро миндалины, прилежащее ядро, ядро ложа конечной полоски и безымянная субстанция [3]. Как оказалось позже [4, 5], эти структуры расширенной миндалины, или параамигдаллярный комплекс (ПАК), и стали рассматривать как морфофункциональную основу подкрепления. Схематически параамигдаллярный комплекс представлен на рис. 2.

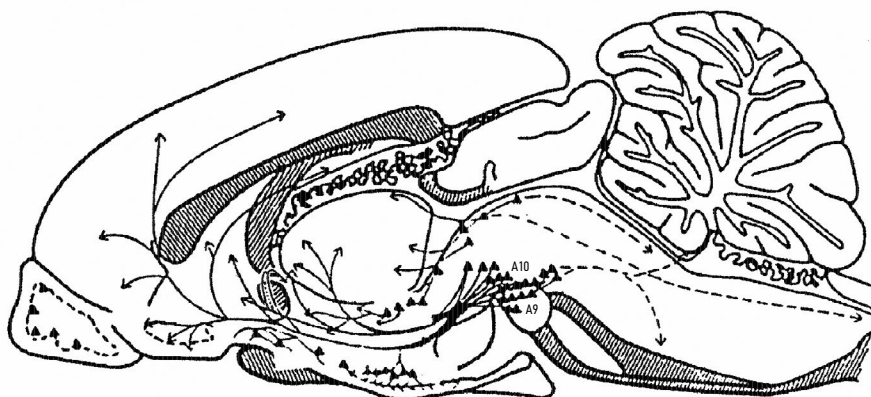


Рис. 1. Схематическое изображение мезокортиколимбической системы мозга крысы. Буквенные обозначения A9 и A10 представляют зоны расположения дофаминергических ядер вентральной области покрышки [2]

Fig. 1. Schematic representation of the mesocorticolimbic system of the rat brain. A9 and A10: the zones of location of the dopaminergic nuclei of the ventral tegmental area [2]

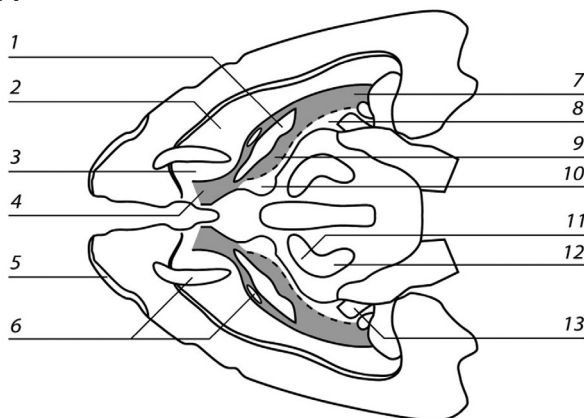


Рис. 2. Структуры параамигдаллярного комплекса (выделено темным) на поперечном срезе головного мозга крысы: 1 — дорсо-вентральный паллидум; 2 — хвостатое ядро-скорлупа; 3 — прилежащее ядро (core); 4 — прилежащее ядро (shell); 5 — латеральный обонятельный тракт; 6 — передняя комиссура; 7 — центральное ядро миндалины; 8 — медиальная область миндалины; 9 — латеральное ядро ложа конечной полоски; 10 — медиальное ядро ложа конечной полоски; 11 — паравентрикулярное ядро гипоталамуса; 12 — латеральный гипоталамус; 13 — зрительный тракт [6]

Fig. 2. Paraamygdalar complex structures (highlighted in dark) on a cross section of the rat brain: 1, dorso-ventral pallidum; 2, caudate nucleus-putamen; 3, nucleus accumbens (core); 4, nucleus accumbens (shell); 5, lateral olfactory tract; 6, anterior commissure; 7, central nucleus of the amygdala; 8, medial region of the amygdala; 9, lateral nucleus of the bed of the stria terminalis; 10, medial core of the bed of the stria terminalis; 11, paraventricular nucleus of the hypothalamus; 12, lateral hypothalamus; 13, optic tract [6]

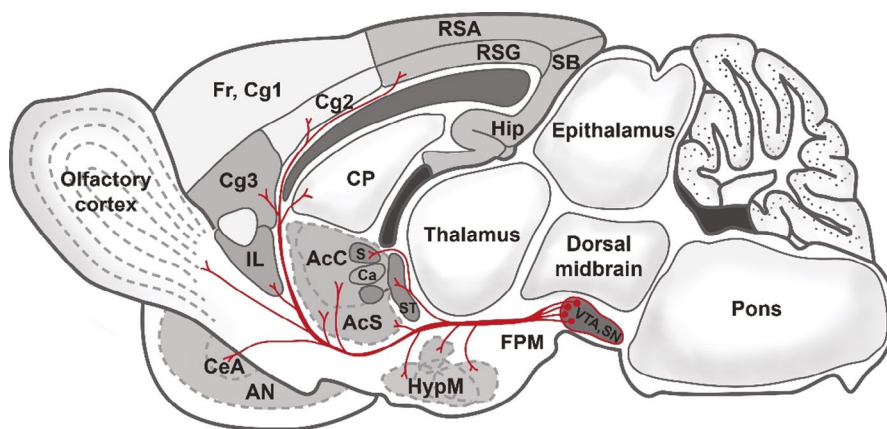


Рис. 3. Схема основных проекционных связей дофаминергических ядер среднего мозга у крыс [8]. VTA, SN — комплекс ядер вентральной покрышки; VTA — вентральная покрышка; SN — черная субстанция среднего мозга; FPM — медиальный пучок переднего мозга; Pons — мост; Thalamus — таламус; Dorsal midbrain — дорсальный отдел среднего мозга; Epithalamus — эпителимус; HypM — гипоталамус медиальный; AcC — центральная часть прилежащего ядра (core); AcS — покрышка прилежащего ядра (shell); S — ядро перегородки; CeA, AN — комплекс ядер миндалевидного тела; IL — подлимбическое поле; ST — ядро ложа конечной полоски; CP — бледный шар; Olfactory cortex — зрительная кора; Fr, Cg1, Cg2, Cg3 — передние цингулярные поля; RSA, RSG — ретроспленальные цингулярные поля; Hip — гиппокамп

Fig. 3. Scheme of the main projection connections of the dopaminergic nuclei of the midbrain in rats [8]. VTA, SN, complex of ventral tegmental nuclei; VTA, ventral tegmental area; SN, substantia nigra of the midbrain; FPM, forebrain medial bundle; Pons, pons; Thalamus, thalamus; Dorsal midbrain, dorsal part of the midbrain; Epithalamus, epithalamus; HypM, hypothalamus medial; AcC, central part of the nucleus accumbens (core); AcS, nucleus accumbens cover (shell); S, septal nucleus; CeA, AN, complex of amygdala nuclei; IL, infralimbic field; ST, nucleus of the bed of stria terminalis; CP, globus pallidus; Olfactory cortex, visual cortex; Fr, Cg1, Cg2, and Cg3, anterior cingulate areas; RSA and RSG, retrosplenial cingulate areas; Hip, hippocampus

Однако первоначальные представления о подкрепляющих системах головного мозга как группе мозговых структур, иннервируемых медиальным передним мозговым пучком (рис. 3), не только сохранились, но и пользуются большой популярностью, особенно у специалистов, работающих с реакцией самостимуляции головного мозга, так как она воспроизводится из большинства структур, иннервируемых аксонами нейронов медиального переднего мозгового пучка среднего мозга, которых насчитывается около 50 тыс. [7].

В нашей лаборатории выполнена реконструкция ядер среднего мозга, формирующих медиальный передний мозговой пучок [9], из которой видно, что структура этих ядер не только сложна, но и не допускает упрощенной трактовки как самого пучка, так и его производных (рис. 4).

САМОРАЗДРАЖЕНИЕ МОЗГА

Большинство исследований о морфофункциональной организации подкрепляющих систем мозга получено с использованием реакции самостимуляции. Как уже отмечалось, самостимуляция воспроизводится из многих структур лимбической системы мозга, определяющих эмоционально-мотивационную деятельность организма. В экспериментальных условиях чаще других ее воспроизводят из латеральных ядер гипоталамуса, в этом случае самостимуляция в камере Скиннера характеризуется высокой воспроизводимостью, стабильностью, надежностью

и достаточно высоким уровнем нажатий на педаль, что позволяет определять количественные характеристики реакции самостимуляции.

На основании реакции самостимуляции головного мозга судят о безусловном подкреплении, имея в виду, что в реализации самостимуляции не участвуют условно-рефлекторные механизмы, хотя работу животного в камере Скиннера рассматривают как инструментальный рефлекс. Дело в том, что мозговая ткань специфически реагирует на электрический ток, в конечном случае формируя двигательный акт (в классической камере Скиннера это нажатие на педаль). Прямыми количественными характеристиками реакции самостимуляции для оценки физиологического или фармакологического эффекта считают число нажатий на педаль (абсолютное и относительное) и его прирост после введения психоактивирующих средств (или снижение показателя при введении средств депримирующей направленности), а также показатели чувствительности ткани головного мозга к раздражающему действию тока, определяемые по пороговым значениям тока, вызывающим нужную (ожидаемую) двигательную реакцию (как правило, нажатие на педаль). Важно специально оговорить, что пороги тока, вызывающие самостимуляцию (измеряют в микроамперах), значительно варьируют от одного животного к другому, что связано с небольшими отклонениями в локализации кончиков электродов в гипоталамусе и постепенном формировании соединительнотканной сумки в области

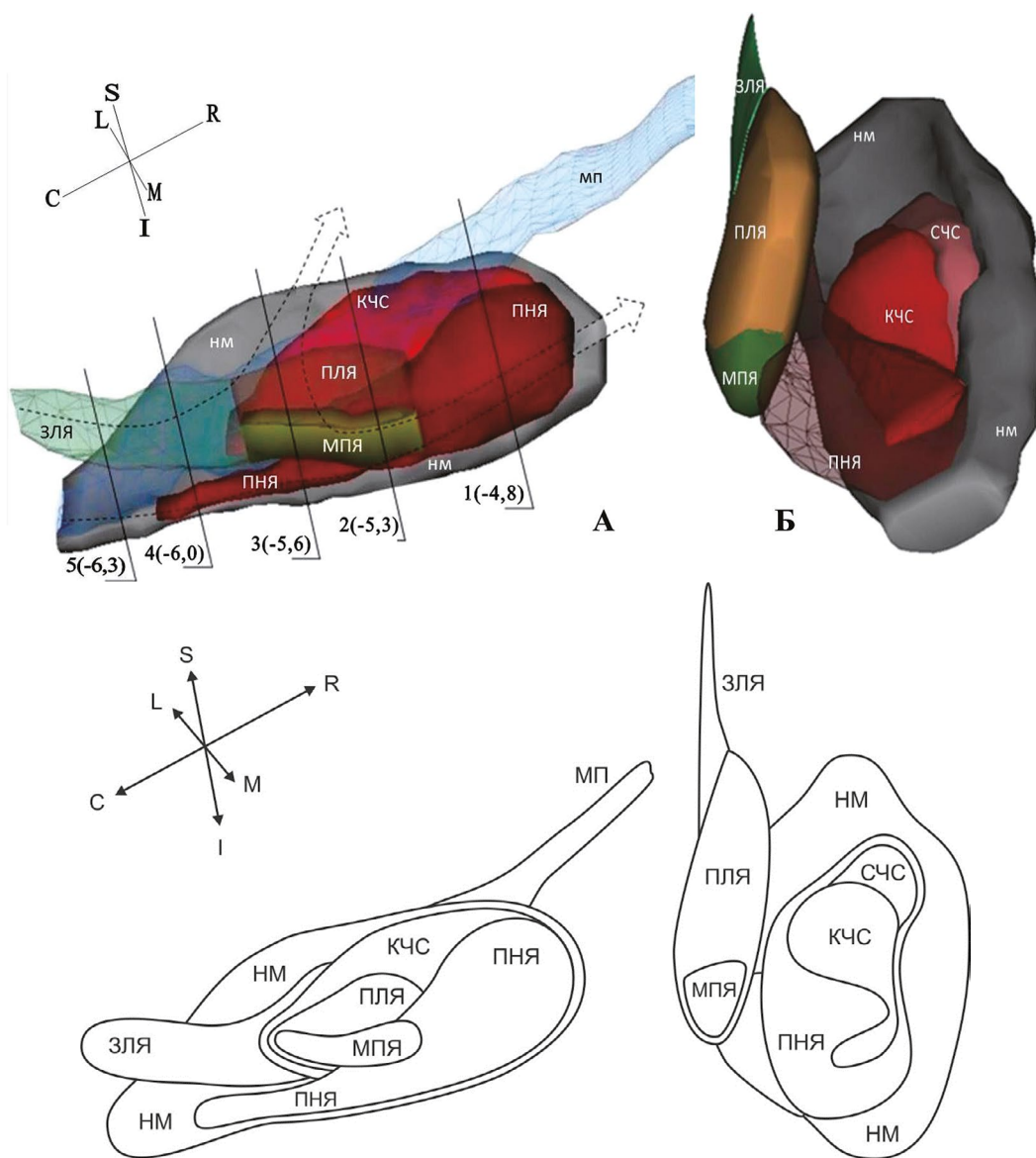


Рис. 4. Топографическое расположение дофаминергических ядер покрышки среднего мозга на основании морфологической реконструкции ядер вентральной области покрышки и черной субстанции (вверху) и их схематическое изображение (внизу) по А.В. Дробленкову. А — медиальная проекция; Б — передняя проекция. Ядра вентромедиальной покрышки среднего мозга: ПНЯ — паранигральное ядро; ПЛЯ — переднее линейное ядро; ЗЛЯ — заднее линейное ядро; МПЯ — межпучковое ядро. Дофаминергические ядра вентролатеральной покрышки: КЧС — компактная часть черной субстанции; СЧС — сетчатая часть черной субстанции. Белое вещество: нм — ножка мозга; мп — медиальная петля. Направления осей: С-Р — каудо-ростральное; М-Л — медиолатеральное; S-I — верхненижнее. Пунктиром обозначен ствол медиального пучка переднего мозга (вентральный: к цингулярной коре и прилежащему ядру, дорсальный: к полосатому телу) [9]

Fig. 4. Topographic location of the dopaminergic nuclei of the midbrain tegmentum based on the morphological reconstruction of the nuclei of the ventral tegmental area and substantia nigra (top) and their schematic representation (bottom) according to Droblenkov. А, medial projection; Б, anterior projection. Nuclei of the ventromedial tegmentum of the midbrain: ПНЯ, parainigral nucleus; ПЛЯ, anterior linear nucleus; ЗЛЯ, posterior linear nucleus; МПЯ, interfascicular nucleus. Dopaminergic nuclei of the ventrolateral tegmentum: КЧС, compact part of the substantia nigra; СЧС, reticular part of the substantia nigra. White matter: нм, cerebral peduncle; мп, medial lemniscus. Axes directions: C-R, caudo-rostral; M-L, medio-lateral; S-I, superior-inferior. Dotted line: trunk of the medial forebrain bundle (ventral: to the cingulate cortex and nucleus accumbens; dorsal: to the striatum) [9]

электрода после длительного использования животного с живленными в мозг электродами (более одного-полтора месяцев). С целью преодоления этих технических проблем Г.А. Григорьян [10] (Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР, Москва)

предложил определять специальный «коэффициент рассогласования» (mismatch), который позволил учитывать поведенческие характеристики крыс в педальной камере Скиннера. Данный коэффициент рассчитывают по специальной формуле, учитывающей длительность

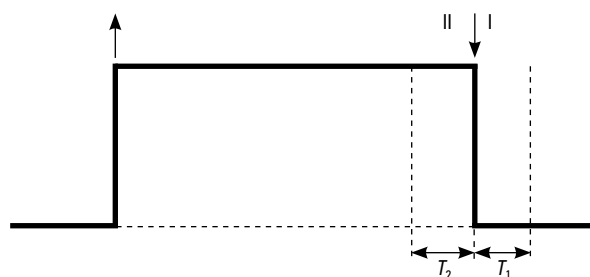


Рис. 5. Схема, иллюстрирующая расчет «коэффициента рассогласования». Стрелки — моменты начала и окончания стимуляции; I и II — моменты отжатия педали

Fig. 5. Diagram illustrating the calculation of the “mismatch coefficient”. I and II are the moments of pedal depressing. Arrows indicate the beginning and end of stimulation

нажатия на педаль и время начала и окончания стимуляции (рис. 5).

$$K = (T_1 - T_2) / (T_1 + T_2),$$

где K — коэффициент «рассогласования»; T_1 — время нажатия педали после окончания стимуляции в случае длительных нажатий, по длительности больших, чем 0,4 с; T_2 — время от момента отжатия педали до окончания стимуляции.

«Коэффициент рассогласования» принимает значения от -1 до $+1$ и показывает долю активации положительной и отрицательной подкрепляющей фазы самостимуляции [12, 13]. Если данный коэффициент положительный, 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. Необходимость введения «коэффициента рассогласования» обусловлена теоретическими представлениями, что реакцию самостимуляции можно рассматривать как одновременное включение положительного и отрицательного механизмов подкрепления, или, другими словами, как «перепад эмоционального градиента» от отрицательного к положительному [14]. Сдвиг в сторону увеличения и снижения коэффициента позволяет говорить об изменении как частоты самостимуляции, так и подкрепляющих свойств мозга. Именно поэтому, как дополнительный критерий изменения подкрепляющих свойств самостимуляции, «коэффициент рассогласования» удобен для оценки действия фармакологических препаратов, что продемонстрировано во многих исследованиях нашей лаборатории [4–8]. Указанные представления привели к тому, что расчет «коэффициента рассогласования» заложен в программу обработки данных по самостимуляции и рассчитывался автоматически, то есть весь спектр поведенческих изменений крыс при самостимуляции был автоматизирован и объективизирован.

Однако обоих показателей изучения самостимуляции (изменения числа нажатий и «коэффициента

рассогласования») часто недостаточно, поскольку они могут меняться разнонаправленно (ожидаемый результат), то есть при возрастании числа нажатий (активация подкрепляющих систем) чаще всего регистрируют снижение «коэффициента рассогласования». Однако возможно и его возрастание, то есть однонаправленное изменение показателей, тогда сложно сделать однозначный вывод об активации либо депрессии подкрепляющих систем мозга, и это предполагает как бы замалчивание (нерассмотрение) одного из показателей (чаще «коэффициента рассогласования») и выпячивание другого. Более того, на основании этих двух параметров не всегда можно сравнивать реальные аддитивные потенциалы психоактивных веществ, например, психостимуляторов и опиатов: показатели, полученные при введении психостимуляторов (амфетамин, фенциклидин), всегда выше, чем аналогичные индексы после введения морфина, фентанила, диацетилморфина и других наркотических анальгетиков [15].

Безусловно и ранее предпринимались попытки введения дополнительных показателей для оценки реакции самостимуляции. Так, основным направлением рассуждений было выделение или расчет показателя аддитивности, на основании которого можно было бы оценить наркотический потенциал вещества, — крайне важная процедура при доклиническом исследовании психотропных веществ. Основной посылкой было использование лишь дозы психоактивных веществ, вызывающих приблизительно равный эффект [16], но такой подход также не всегда оказался применим при сравнении, например, диацетилморфина (героина) и этанола по эквивалентным дозам, приводящим к активации подкрепляющих систем и потенциальной зависимости. В первом случае она будет достаточно низкой (5–10–20 мг/кг), во втором — более 4 г/кг, что соответствует «глубокому» опьянению с нарушением всех поведенческих реакций. Таким образом, такой показатель не всегда объективен, так как расчетные эквивалентные дозы веществ, сравниваемых с эталоном (в этом случае важно выбрать эталонное вещество, или препарат сравнения), могут быть весьма высокими и вызывать больше нежелательных эффектов, чем реальное влияние на подкрепляющие системы мозга.

«КОЭФФИЦИЕНТ АДДИКТИВНОСТИ»

Целью данного раздела была разработка и апробация дополнительного объективного количественного метода оценки активации подкрепляющих систем мозга (показателя аддитивности) на основе анализа влияния фенмина, морфина и этанола на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс.

На 78 крысах-самцах Вистар массой 200–220 г, содержащихся в группе по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария ФГБНУ ИЭМ и инвертированного света в период 08:00–20:00 при температуре воздуха 20–22 °С и относительной влажности 50–70 %

при обеспечении свободного доступа к воде и пище, изучали самостимуляцию латерального гипоталамуса. Использовали классический вариант самораздражения мозга в виде pedalной самостимуляции в камере Скиннера. С этой целью под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) в мозг крысам вживляли электроды с помощью стереотаксического прибора фирмы Medicor (Венгрия). Применяли нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода — 0,25 мм, длина оголенного кончика — 0,25–0,30 мм, его толщина — 0,12 мм), которые имплантировали билатерально в латеральное гипоталамическое ядро по следующим координатам: AP = 2,5 мм назад от брегмы, SD = 2,0 мм латерально от сагиттального шва, Н = 8,4 мм от поверхности черепа [17]. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Все электроды выводили и коммутировали на микроразъеме, который фиксировали на черепе самотвердеющей пластмассой.

Через 10 дней после вживления электродов в мозг крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для 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. Частоту и длительность нажатий регистрировали автоматически. На основании этих результатов вычисляли «коэффициент рассогласования», как описано выше. Фармакологические препараты начинали вводить на 3-й день эксперимента после стабилизации реакции при фиксированном значении силы тока. Регистрировали число нажатий на педаль и «коэффициент рассогласования»

в течение 10 мин эксперимента, затем производили внутрибрюшинную инъекцию препарата и через 30 мин фиксировали те же показатели за 10-минутный интервал. Дополнительно рассчитывали «коэффициент аддиктивности» как отношение прироста числа нажатий на педаль к «коэффициенту рассогласования», который выражали в условных единицах.

По окончании всех опытов выполняли морфологический контроль локализации кончиков электродов на серии фронтальных срезов мозга, которые окрашивали по методу Ниссля, предварительно осуществляли коагуляцию через вживленные электроды током силой 1 мА в течение 30 с.

Для фармакологического анализа использовали:

- 1) изотонический раствор натрия хлорида (контроль; 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 мл на крысу);
- 2) психомоторный стимулятор фенамина (амфетамина) гидрохлорид (0,5; 1; 2; 4 мг/кг);
- 3) наркотический анальгетик морфина гидрохлорид (1; 2; 4; 8 мг/кг);
- 4) этанол (0,5; 1; 2; 4 г/кг), которые вводили внутрибрюшинно.

Статистическую обработку полученных количественных данных проводили с использованием программного обеспечения Graph Pad Prizm v.6. Все данные были представлены как среднее ± стандартное отклонение. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения только между двумя группами применяли *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Согласно анализу действия разных доз фенамина на самостимуляцию латерального гипоталамуса (табл. 1),

Таблица 1. Влияние фенамина в разных дозах на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс

Table 1. Effect of amphetamine at different doses on the assessing of the lateral hypothalamus in rats

Вещество, доза	Число нажатий на педаль за 10 мин (доля)		«Кoeffициент рассогласования», отн. ед.		«Кoeffициент аддиктивности», отн. ед.
	до	после	до	после	
Контрольная группа I (0,9 % раствор NaCl)	147 ± 16	161 ± 12 (1,10 ± 0,08)	0,21 ± 0,02	0,20 ± 0,01 (0,95)	1,15 ± 0,02
Контрольная группа II (0,9 % раствор NaCl)	156 ± 13	142 ± 19 (0,91 ± 0,12)	0,31 ± 0,03	0,25 ± 0,05 (0,81)	1,12 ± 0,05
Фенамин 0,5 мг/кг	245 ± 33	325 ± 23* [#] (1,33 ± 0,09)	0,15 ± 0,03	0,09 ± 0,02* [#] (0,60)	2,22 ± 0,03* ^{\$}
1 мг/кг	234 ± 17	322 ± 29* [#] (1,38 ± 0,12)	0,25 ± 0,05	0,11 ± 0,02* [#] (0,44)	3,14 ± 0,05*** ^{\$\$\$}
2 мг/кг	214 ± 16	307 ± 23* [#] (1,43 ± 0,11)	0,21 ± 0,04	0,12 ± 0,03* [#] (0,57)	2,51 ± 0,05*** ^{\$\$\$}
4 мг/кг	203 ± 31	337 ± 26* ^{##} (1,66 ± 0,13)	0,32 ± 0,10	0,11 ± 0,03* [#] (0,34)	4,88 ± 0,09*** ^{\$\$\$}

Примечание: **p* < 0,05; ***p* < 0,01; ****p* < 0,001 в сравнении с группой контроля I; \$*p* < 0,05; \$\$*p* < 0,01; \$\$\$*p* < 0,001 в сравнении с группой контроля II; #*p* < 0,05 в сравнении с показателями до введения наркотика.

Note: **p* < 0.05; ***p* < 0.01; ****p* < 0.001 compared with control group 1; \$*p* < 0.05; \$\$*p* < 0.01; \$\$\$*p* < 0.001 compared with control group 2; #*p* < 0.05 compared with values before drug administration.

число нажатий на педаль дозозависимо увеличивалось от +33 % после введения 0,5 мг/кг до +66 % после введения 4 мг/кг. Параллельно снижался «коэффициент рассогласования» с 0,60 до 0,34. Данные указывают на то, что фенамин активирует подкрепляющие системы мозга. Однако наиболее показательными были значения «коэффициента аддиктивности», которые градуально возрастали с $2,22 \pm 0,03$ (0,5 мг/кг) до $4,88 \pm 0,09$ (4 мг/кг) в сравнении с контролем I ($1,15 \pm 0,02$) и контролем II ($1,12 \pm 0,05$), демонстрируя, что с повышением дозы психостимулятора подкрепляющие системы мозга вовлекаются все больше и больше. В исследование мы включили две контрольные группы, одна из которых (I) характеризовалась возрастанием числа нажатий на 10 %, а другая (II) — снижением (на 9 %) этого показателя после введения 0,9 % раствора NaCl.

Выбор двух контрольных групп определялся особенностями экспериментов с самостимуляцией, которая заключается в том, что одно животное (крыса) используют в эксперименте неоднократно. При включении животного в эксперимент исходили из того, что электроды вживляются в головной мозг на длительный период (в наших опытах это не менее 1–1,5 мес). После прохождения карантинного периода (10 дней) крысу обучают нажимать на педаль для получения электрического раздражения (подкрепления) в течение нескольких дней (3–4 дня) до стабилизации реакции самостимуляции латерального гипоталамуса. В дальнейшем перед введением фармакологического вещества у каждой крысы регистрировали контрольные значения самостимуляции за период 10 мин, затем вводили фармакологическое вещество и повторно через 30 мин фиксировали реакцию самостимуляции за 10-минутный

интервал времени. Эффект вещества сравнивали с данными контрольного тестирования (до введения вещества). Подобные сеансы с введением фармакологического вещества повторяли с интервалом 4–5 дней, то есть каждую крысу использовали неоднократно, предоставляя ей перерыв между введением и, следовательно, тестированием фармакологического вещества 4–5 дней. Таким образом, каждую крысу тестировали не менее 7–10 раз (проводили 7–10 сеансов), а в статистический обсчет брали результаты, полученные на всех сеансах с введением конкретного фармакологического вещества.

Если обратиться к табл. 1, видно, что контрольные группы I и II отличаются направленностью эффектов повторного тестирования: в случае контрольной группы I это повышение самостимуляции на 10 %, в случае контрольной группы II, напротив, снижение самостимуляции на 9 %. «Коэффициенты рассогласования» в контрольной группе I практически не менялись, уменьшались лишь на 5 % с $0,21 \pm 0,02$ до $0,20 \pm 0,01$. Расчетный «коэффициент аддиктивности» как отношение прироста числа нажатий на педаль к «коэффициенту рассогласования» в контрольной группе I составил $1,15 \pm 0,02$. В контрольной группе II изначально наблюдали небольшое (–9 %) снижение самостимуляции, но значимое уменьшение «коэффициента рассогласования» на 19 % с $0,31 \pm 0,03$ до $0,25 \pm 0,05$. В итоге «коэффициент аддиктивности» составил $1,12 \pm 0,05$, то есть мало отличался от аналогичного результата в контрольной группе I. На первый взгляд можно было заключить, что вне зависимости от направленности изменения по числу нажатий на педаль (возрастания или уменьшения) «коэффициент аддиктивности» меняется мало.

Таблица 2. Влияние морфина в разных дозах на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс

Table 2. Effect of morphine at different doses on the assessing of the lateral hypothalamus in rats

Вещество, доза	Число нажатий на педаль за 10 мин (доля)		«Коэффициент рассогласования», отн. ед.		«Коэффициент аддиктивности», отн. ед.
	до	после	до	после	
Контрольная группа I (0,9 % раствор NaCl)	166 ± 19	182 ± 12 (1,10 ± 0,09)	0,23 ± 0,03	0,24 ± 0,04 (1,04)	1,06 ± 0,04
Контрольная группа II (0,9 % раствор NaCl)	153 ± 12	144 ± 23 (0,94 ± 0,15)	0,34 ± 0,03	0,26 ± 0,05 (0,76)	1,24 ± 0,05
Морфин 1 мг/кг	211 ± 19	242 ± 18 [§] (1,15 ± 0,09)	0,28 ± 0,03	0,23 ± 0,06 (0,82)	1,40 ± 0,07* [§]
2 мг/кг	215 ± 21	247 ± 15 [§] (1,18 ± 0,11)	0,22 ± 0,02	0,13 ± 0,04* ^{§#} (0,59)	2,00 ± 0,07** ^{§\$}
4 мг/кг	203 ± 31	257 ± 13* ^{§#} (1,27 ± 0,06)	0,20 ± 0,03	0,18 ± 0,05 (0,90)	1,41 ± 0,06* [§]
8 мг/кг	178 ± 19	232 ± 25* ^{§#} (1,31 ± 0,14)	0,20 ± 0,05	0,16 ± 0,03 [§] (0,80)	1,64 ± 0,04** [§]

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой I; $^{\circ}$ $p < 0,05$; $^{\circ\circ}$ $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой II; $^{\#}$ $p < 0,05$ в сравнении с показателями до введения наркотенов.

Note: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ compared with control group 1; $^{\circ}$ $p < 0,05$; $^{\circ\circ}$ $p < 0,01$ compared with control group 2; $^{\#}$ $p < 0,05$ compared with values before drug administration.

Иную картину наблюдали при изучении действия морфина на самостимуляцию латерального гипоталамуса (табл. 2). Для сравнения с эффектами препарата также были выбраны две контрольные группы, одна из которых (группа I) характеризовалась небольшим увеличением числа нажатий на педаль (+10 %), а вторая — уменьшением этого показателя (–6 %). «Коэффициент рассогласования» в контрольной группе I на 4 % возрстал с $0,23 \pm 0,03$ до $0,24 \pm 0,04$, а в контрольной группе II, напротив, значимо снижался на 24 % с $0,34 \pm 0,03$ до $0,26 \pm 0,05$. В результате «коэффициент аддиктивности» в контрольной группе I составил $1,06 \pm 0,04$, а в группе II — $1,24 \pm 0,07$.

Оценка эффектов морфина на самостимуляцию зависела от исходных контрольных значений. Если сравнивать с контрольной группой I, число нажатий на педаль при введении препарата в дозе 1–2 мг/кг статистически не отличалось от контрольных значений, возрастая только при введении в дозах 4 мг/кг (+27 %) и 8 мг/кг (+31 %). При сравнении с контрольной группой II все дозы морфина (1–2–4–8 мг/кг) оказывали достоверный активирующий подкрепление эффект по этому показателю. «Коэффициент рассогласования» значимо снижался с $0,22 \pm 0,02$ до $0,13 \pm 0,04$ ($p < 0,01$) только после введения морфина в дозе 2 мг/кг и до $0,16 \pm 0,03$ после дозы 8 мг/кг. Но более отчетливо вовлечение подкрепляющих систем мозга видно при расчете «коэффициента аддиктивности», который умеренно возрастал при введении морфина во всех дозах (1–2–4–8 мг/кг) независимо от исходных значений контрольных групп I ($1,06 \pm 0,04$) и II ($1,24 \pm 0,05$), хотя в целом значения «коэффициента аддиктивности» были невысокими в сравнении с действием фенамина (от $1,40 \pm 0,07$ до $2,00 \pm 0,07$).

Более сложно оценить действие этанола на подкрепляющие системы мозга (табл. 3). В исследование были включены две контрольные группы, исходно отличающиеся увеличением (+9 % в контрольной группе I) или уменьшением (–11 % в контрольной группе II) числа нажатий на педаль после введения 0,9 % раствора NaCl. «Коэффициент рассогласования» в контрольной группе I умеренно снижался на 8 % с $0,24 \pm 0,02$ до $0,22 \pm 0,03$, а в контрольной группе II, напротив, значимо (на 28 %) возрастал (с $0,14 \pm 0,03$ до $0,18 \pm 0,06$). Среди исследованных доз этанола (от 0,5 до 4 г/кг) только одна (2 г/кг) вызывала небольшой прирост (+22 %) нажатий на педаль, хотя «коэффициент рассогласования» достоверно уменьшался уже после введения 0,5 и 1 г/кг. Однако предлагаемый нами «коэффициент аддиктивности» в контрольной группе I составил $1,18 \pm 0,04$, а в группе II — $0,70 \pm 0,05$. Первое значение (контрольная группа I) вполне укладывалось в данные предыдущих опытов, когда «коэффициент аддиктивности» составлял от 1,06 до 1,24, а второе резко отличалось в сторону уменьшения от обычных значений (0,70). Этанол только в дозе 2 г/кг достоверно увеличивал число нажатий на педаль в сравнении с обоими контрольными группами I и II. «Коэффициент рассогласования» достоверно уменьшался при оценке действия этанола только в дозе 1 г/кг также относительно обоих контрольных групп. Более наглядным оказался «коэффициент аддиктивности», который достоверно возрастал после введения этанола в дозах 0,5–1–2 г/кг относительно контрольной группы I и во всех дозах (0,5–1–2–4 г/кг) относительно контрольной группы II. Следовательно, вне зависимости от исходного контроля «коэффициент аддиктивности» остается наиболее информативным показателем

Таблица 3. Влияние этанола в разных дозах на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс

Table 3. Effect of ethanol at different doses on the assessing of the lateral hypothalamus in rats

Вещество, доза	Число нажатий на педаль за 10 мин (доля)		«Коэффициент рассогласования», отн. ед.		«Коэффициент аддиктивности», отн. ед.
	до	после	до	после	
Контрольная группа I (0,9 % раствор NaCl)	141 ± 16	153 ± 14 (1,09 ± 0,12)	0,24 ± 0,02	0,22 ± 0,03 (0,92)	1,18 ± 0,04
Контрольная группа II (0,9 % раствор NaCl)	161 ± 11	145 ± 24 (0,89 ± 0,15)	0,14 ± 0,03	0,18 ± 0,06 (1,28)	0,70 ± 0,05
Этанол 0,5 г/кг	156 ± 21	167 ± 17 (1,07 ± 0,11)	0,33 ± 0,11	0,21 ± 0,07 [#] (0,64)	1,67 ± 0,11 ^{**\$}
1 г/кг	135 ± 13	148 ± 20 (1,10 ± 0,15)	0,21 ± 0,02	0,14 ± 0,05 ^{*\$#} (0,67)	1,64 ± 0,07 ^{**\$}
2 г/кг	157 ± 14	192 ± 16 ^{*\$#} (1,22 ± 0,10)	0,25 ± 0,05	0,21 ± 0,12 (0,84)	1,45 ± 0,14 ^{**\$}
4 г/кг	148 ± 16	162 ± 12 (1,10 ± 0,08)	0,21 ± 0,02	0,20 ± 0,01 (0,95)	1,16 ± 0,03 ^{\$}

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой I; \$ $p < 0,05$; \$\$ $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой II; # $p < 0,05$ в сравнении с показателями до введения наркогенов.

Note: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ compared with control group 1; \$ $p < 0,05$; \$\$ $p < 0,01$ compared with control group 2; # $p < 0,05$ compared with values before drug administration.

активации подкрепляющих систем по реакции самостимуляции латерального гипоталамуса.

Резюмируя полученные данные, следует отметить, что предложенный нами «коэффициент аддиктивности» во всех группах животных и практически во всех исследованных дозах психоактивных веществ достоверно возрастал, демонстрируя вовлечение подкрепляющих систем мозга в их действие. «Коэффициент аддиктивности» легко рассчитывается на основании других количественных показателей самостимуляции латерального гипоталамуса, не заменяет, а учитывает их, имеет ясное смысловое содержание и конкретные и понятные числовые значения.

Возвращаясь к реакции самостимуляции латерального гипоталамуса, нужно подчеркнуть, что она является надежным методом изучения подкрепляющих систем головного мозга и в определенной степени отражает психический компонент зависимости. На последнее указывает постепенное возрастание «коэффициента аддиктивности» при увеличении доз исследованных психоактивных веществ. Ранее и мы, и другие специалисты влияние психотропных средств на самостимуляцию латерального гипоталамуса рассматривали исключительно как первично-подкрепляющее (безусловно рефлекторные), имея в виду способность мозговой ткани специфически реагировать на электрическое раздражение двигательной реакцией и снижением порога раздражения при повторном раздражении [4, 6, 8]. Однако градуальный возрастающий характер ответа на повышение дозы наркотика, особенно при введении психостимуляторов типа фенамина, позволяет рассматривать и саму самостимуляцию, и особенно «коэффициент аддиктивности» как некий эквивалент психической зависимости, то есть, говоря наркологическим языком, «желание повторно употреблять вещество для достижения специфической эйфории» [18].

В исследовании были включены три психоактивных вещества с разным аддиктивным потенциалом — этанол (0,5–4 г/кг), морфин (1–8 мг/кг) и фенамин (0,5–4 мг/кг). Начальные дозы были подобраны как пороговые для влияния на самостимуляцию латерального гипоталамуса. Однако, прежде всего, следует рассмотреть данные, полученные при введении 0,9 % раствора хлорида натрия (изотонического раствора натрия хлорида) на самостимуляцию. В половине всех контрольных групп повторное введение изотонического раствора натрия хлорида приводило к изменениям в виде возрастания самостимуляции, в другой половине — к ее снижению. Именно поэтому в каждой из таблиц (см. табл. 1–3) в качестве контрольных групп представлены соответствующие данные: контрольная группа I (повышение самостимуляции) и контрольная группа II (снижение самостимуляции). В любом случае степень отклонения от исходного состояния при повторной самостимуляции не превышала 11 %. Это позволило рассчитать прежде всего «коэффициент рассогласования», который не менялся, снижался или возрастал. Стало быть, ориентироваться только на «коэффициент

рассогласования» при оценке действия психотропных веществ не следует, но нужно учитывать его исходное значение, которое в значительной мере и определяет расчет «коэффициента аддиктивности». Если на основании наших экспериментальных данных условно верхний уровень «коэффициента аддиктивности» принять за величину, меньшую 1,25 или близкую к ней, то возрастание «коэффициента аддиктивности» под влиянием психоактивного препарата можно трактовать как некий количественный эквивалент психической зависимости. Следует сразу оговориться, что «коэффициент аддиктивности» нужно сравнивать с таковым при введении изотонического раствора натрия хлорида (контроль), поскольку исходные значения «коэффициента рассогласования» существенно колеблются (в наших опытах от 0,70 до 1,24). В любом случае, согласно нашим исследованиям, «коэффициент аддиктивности» стал самым показательным и, главное, однонаправленным из всех трех поведенческих индексов (прирост нажатий на педаль, «коэффициент рассогласования» и «коэффициент аддиктивности»).

Еще одна особенность «коэффициента аддиктивности» состоит не только в его прогрессивном возрастании при увеличении дозы психоактивного вещества, как, например, в случае психостимулятора фенамина (см. табл. 1), а в увеличении в сравнении с контрольными значениями. Таким образом, конечный результат расчетного «коэффициента аддиктивности» зависит от исходных контрольных значений, которые могут снижаться, не меняться или возрастать при повторной самостимуляции на введение изотонического раствора натрия хлорида (активный контроль). В случае контроля для этанола данные получены как при высоких значениях исходной самостимуляции (+9 %), так и при низких уровнях исходной самостимуляции (–11 % исходного). «Коэффициент рассогласования» в этом случае либо снижался (контрольная группа I), либо возрастал (контрольная группа II). В первом случае он составил 0,92, во втором — 1,28, единственное положительное значение из всех полученных данных по этому показателю. Отсюда «коэффициент аддиктивности» в группе активного контроля составил 0,70, то есть глубокую отрицательную величину. Тогда на этом фоне, если разобрать подкрепляющие эффекты этанола (0,5–1–2–4 г/кг), «коэффициент аддиктивности» возрастал приблизительно в 2,4 раза при использовании доз 0,5 и 1 г/кг и значительно в меньшей степени при применении доз 2 и 4 г/кг, хотя все значения «коэффициента аддиктивности» достоверно были выше контрольных (см. табл. 3). И это очень важно, поскольку дозы этанола 2 и 4 г/кг соответствуют состоянию «выраженного» и «глубокого» опьянения, когда нарушаются в том числе и двигательные навыки животного. И ожидать от этих доз значимого увеличения «коэффициента аддиктивности» не приходится. Данный вывод подкрепляется сравнением «коэффициента аддиктивности» при введении этанола в дозе

4 г/кг ($1,16 \pm 0,03$) с соответствующими показателями контрольной группы I ($1,18 \pm 0,04$), то есть отсутствуют различия в сравниваемых показателях.

Аналогичную картину наблюдали и в случае оценки подкрепляющих свойств морфина. Максимальную степень возрастания «коэффициента аддиктивности» при использовании дозы 2 мг/кг можно оценить как +61 %, дозы 8 мг/кг — как +32 %, а доз 1 и 4 мг/кг — только +13–14 % при сравнении с контрольной группой II. Эти данные тоже следует оценивать исходя из контрольных значений «коэффициента аддиктивности», который в данной группе (II) составил $1,24 \pm 0,05$, то есть почти вдвое больше, чем в группе контроля к этанолу. Именно поэтому из полученных данных нельзя сделать вывод, что аддиктивный потенциал морфина в дозах 1–2–4–8 мг/кг меньше, чем таковой этанола (0,5–1–2–4 г/кг), когда «коэффициенты аддиктивности» составляли +68–142 % контрольных значений (контрольная группа II), так как в случае сравнения с контрольной группой I «коэффициенты аддиктивности» составляли только +23–42 %. В данном случае «коэффициент аддиктивности» более реально отражает влияние этанола и морфина на подкрепляющие системы головного мозга.

Таким образом, «коэффициент аддиктивности» следует рассматривать как надежный, простой и удобный количественный метод оценки аддиктивного потенциала психоактивных соединений. Больше всего он подходит для оценки аддиктивного потенциала психостимулирующих средств, но не только. Сам коэффициент целесообразнее сравнивать внутри группы аналогичных психоактивных соединений, нежели между разными группами, например между морфином, фентанилом, тримеперидином, но не между морфином и амфетамином, фентанилом и кокаином, тримеперидином и фенциклидином. Если проводить сопоставление между разными группами психоактивных веществ, то важно использовать соответствующие контрольные величины, на основании которых можно проводить подобные исследования. Судя по нашим данным, контрольные значения «коэффициента аддиктивности» должны укладываться в значения 1,00–1,25. Уменьшение величины «коэффициента аддиктивности» будет формально указывать на более высокие подкрепляющие свойства психоактивного вещества, как мы наблюдали при применении этанола в сравнении с контрольной группой II (см. табл. 3). В этом случае следует добрать контрольные показатели путем увеличения числа наблюдений. Такой подход поможет правильнее оценить наркогенность разных психоактивных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о целесообразности расчета «коэффициента аддиктивности» психоактивного вещества как соотношения доли

изменений нажатий на педаль к величине «коэффициента рассогласования» при использовании метода самостимуляции латерального гипоталамуса. Для многих психоактивных групп веществ, например, психостимуляторов, этот показатель демонстрирует наглядность и прямо пропорциональную зависимость от дозы, вероятно, потому, что он является неким эквивалентом психической зависимости. Однако такую закономерность можно наблюдать не всегда. В группах, в которых самостимуляция воспроизводится не на высоком уровне (анальгетики опийной группы, снотворные из группы производных барбитуровой и изобарбитуровой кислот, транквилизаторы группы бензодиазепинов), «коэффициент аддиктивности», по-видимому, не так показателен, поскольку для этих наркогенов в большей степени характерна физическая зависимость. «Коэффициент аддиктивности» наряду с другими количественными показателями (число нажатий на педаль, «коэффициент рассогласования») может отражать реальный наркогенный потенциал психоактивного вещества. Большое значение при расчете этого показателя имеют соответствующие контрольные величины, которые, по нашим данным, должны укладываться в диапазон 1,00–1,25. Кроме того, при применении метода самостимуляции латерального гипоталамуса «коэффициент аддиктивности» лучше использовать для сравнения прежде всего внутри группы аналогичных психоактивных соединений, например, среди опиатов, барбитуратов, бензодиазепинов, психостимуляторов, а не между разными группами соединений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. П.Д. Шабанов, Я.Б. Лихтман, А.А. Лебедев — анализ данных, написание статьи; П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2022-0004 на 2022–2025 гг. «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Института экспериментальной медицины протокол № 2/23 от 15.06.2023.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. All authors made significant contributions to the conception and preparation of the article, and read and approved the final version before publication. P.D. Shabanov, Ya.B. Likhtman, A.A. Lebedev — data analysis, article writing; P.D. Shabanov — development of the general concept.

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2022-0004 for 2022–2025 “Search of molecular

targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders and the creation of new pharmacologically active substances acting on CNS receptors”.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine Protocol No. 2/23 of 06.05.2023.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Velley L. Effects of ibotenic acid lesion in the basal forebrain on electrical self-stimulation in the middle part of the lateral hypothalamus // *Behav Brain Res*. 1986. Vol. 20, N 3. P. 303–311. doi: 10.1016/0166-4328(86)90230-5
2. Björklund A., Lindvall O. Dopamine-containing systems in the CNS. Classical neurotransmitters in the CNS. In: Björklund A., Hökfelt T., editors. Part I. Handbook of chemical neuroanatomy. Vol. 2. Amsterdam-New York-Oxford: Elsevier; 1984. P. 55–122.
3. Koob G.F. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways // *Trends Pharmacol Sci*. 1992. Vol. 13, N 5. P. 177–180. doi: 10.1016/0165-6147(92)90060-J
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Угнетение самостимуляции латерального гипоталамуса опиатами и опиоидами, вводимыми в центральное ядро миндалина у крыс // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2011. Т. 97, № 2. С. 180–188. EDN: NUWRXT
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Яклашкин А.В. Значение системы ГАМК и дофамина в ядре ложа конечной полоски для подкрепляющих эффектов наркогенов опиоидной и неопиоидной структуры на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс // *Наркология*. 2011. Т. 10, № 1. С. 36–43. EDN: WTIBKJ
6. Roik R.O., Lebedev A.A., Shabanov P.D. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure // *Res Results Pharmacol*. 2019. Vol. 5, N 3. P. 11–19. doi: 10.3897/rrpharmacology.5.38389
7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Дофаминергический и серотонинергический компоненты реакции самостимуляции латерального гипоталамуса крыс с разрушением медиальной префронтальной коры // *Физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 1994. Т. 80, № 1. С. 19–25. EDN: VLLIDZ
8. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Шевелева М.В., и др. Участие прилежащего ядра в механизмах условного подкрепления у крыс // *Наркология*. 2014. Т. 13, № 7. С. 52–59. EDN: SJXQFD
9. Дробленков А.В., Федоров А.В., Шабанов П.Д. Структурные особенности дофаминергических ядер вентральной покрышки среднего мозга // *Наркология*. 2018. Т. 17, № 3. С. 41–45. EDN: XPLLBZ doi: 10.25557/1682-8313.2018.03.41-45
10. Григорьян Г.А. Исследование механизмов избегания при самостимуляции у крыс // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 1976. Т. 26, № 6. С. 1180–1187.
11. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. Санкт-Петербург: Лань, 2002. 268 с.
12. Базян А.С., Григорьян Г.А. Молекулярно-химические основы эмоциональных состояний и подкрепления // *Успехи физиологических наук*. 2006. Т. 37, № 1. С. 68–83. EDN: HSXTXJ
13. Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Сопоставление реакции самостимуляции и условного предпочтения места при введении фенамина у крыс // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 1992. Т. 42, № 4. С. 692–698. EDN: TOTBIX
14. Цикунов С.Г. Эмоциогенный принцип подкрепления в формировании поведения // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2000. № 1. С. 26–29.
15. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Любимов А.В., Корнилов В.А. Динамика реакции самостимуляции мозга у крыс после форсированного введения психоактивных веществ // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2009. Т. 9, № 1. С. 2524–2529.
16. Звартау Э.Э. Методология изучения наркотоксикомании: научный обзор / под ред. А.Е. Успенского. Москва: ВИНТИ, 1988. 166 с.
17. König J.F.R., Klippel R.A. The rat brain: a stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Baltimore: Williams and Wilkins; 1963. 162 p.
18. Шабанов П.Д. Наркология: руководство для врачей. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 829 с.

REFERENCES

1. Velley L. Effects of ibotenic acid lesion in the basal forebrain on electrical self-stimulation in the middle part of the lateral hypothalamus. *Behav Brain Res*. 1986;20(3):303–311. doi: 10.1016/0166-4328(86)90230-5
2. Björklund A, Lindvall O. Dopamine-containing systems in the CNS. Classical neurotransmitters in the CNS. In: Björklund A, Hökfelt T, editors. *Part I. Handbook of chemical neuroanatomy*. Vol. 2. Amsterdam-New York-Oxford: Elsevier, 1984. P. 55–122.
3. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci*. 1992;13(5):177–180. doi: 10.1016/0165-6147(92)90060-J
4. Shabanov PD, Lebedev AA. The extended amygdala system and self-stimulation of the lateral hypothalamus in rats: modulation with opiates and opioids. *Russian journal of physiology*. 2011;97(2):180–188. EDN: NUWRXT
5. Shabanov PD, Lebedev AA, Yaklashkin AV. Significance of the GABA and dopamine system in the bed nucleus of the terminal striatum for the reinforcing effects of opioid and non-opioid narcogens on lateral hypothalamic self-stimulation in rats. *Narcology*. 2011;10(1):36–43. EDN: WTIBKJ (In Russ.)
6. Roik RO, Lebedev AA, Shabanov PD. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse

- chemical structure. *Res Results Pharmacol.* 2019;5(3):11–19. doi: 10.3897/rpharmacology.5.38389
7. Shabanov PD, Lebedev AA. Dopaminergic and serotonergic components of the self-stimulation response of the rat lateral hypothalamus with destruction of the medial prefrontal cortex. *Russian journal of physiology.* 1994;80(1):19–25. EDN: VLLIDZ (In Russ.)
8. Shabanov PD, Lebedev AA, Sheveleva MV, et al. Participation of the contiguous nucleus in the mechanisms of conditioned reinforcement in rats. *Narcology.* 2014;13(7):52–59. EDN: SJXQFD (In Russ.)
9. Droblenkov AV, Fedorov AV, Shabanov PD. Structural features of midbrain dopaminergic nuclei. *Narcology.* 2018;17(3):41–45. EDN: XPLLZB doi: 10.25557/1682-8313.2018.03.41-45
10. Grigoryan GA. Study of avoidance mechanisms during self-stimulation in rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 1976;26(6):1180–1187. (In Russ.)
11. Shabanov PD, Lebedev AA, Mescherov ShK. *Dopamine and reinforcing systems of the brain.* Saint Petersburg: Lan; 2002. 268 p. (In Russ.)
12. Bazyan AS, Grigoryan GA. Molecular and chemical basis of emotional states and reinforcement. *Progress in physiological science.* 2006;37(1):68–83. EDN: HSXTXJ (In Russ.)

13. Lebedev AA, Shabanov PD. Comparison of self-stimulation and conditioned place preference responses to phenamine administration in rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* EDN: TOTBIX 1992;42(4):692–698. (In Russ.)
14. Tsikunov SG. Emotiogenic principle of reinforcement in the formation of behaviour. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2000;(1):26–29. (In Russ.)
15. Shabanov PD, Lebedev AA, Lyubimov AV, Kornilov VA. Dynamics of brain self-stimulation reaction in rats after forced administration of psychoactive substances. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2009;9(1):2524–2529. (In Russ.)
16. Zwartau EE. *Methodology of the study of drug intoxication: a scientific review.* Uspensky AE, editor. Moscow: VINITI, 1988. 166 p. (In Russ.)
17. König JFR, Klippel RA. *The rat brain: a stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem.* Baltimore: Williams and Wilkins, 1963. 162 p.
18. Shabanov PD. *Narcology: a manual for doctors. 2nd ed.* Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 829 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Петр Дмитриевич Шабанов**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Санкт-Петербург, Россия, 197022, ул. Академика Павлова, 12; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

Ян Борисович Лихтман,
e-mail: yanlikhtman@mail.ru

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

AUTHORS INFO

***Petr D. Shabanov**, Dr. Sci. (Medicine, Pharmacology), Professor;
address: 12 Acad. Pavlov st., Saint Petersburg, 197022, Russia;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

Yan B. Likhtman,
e-mail: yanlikhtman@mail.ru

Andrei A. Lebedev, Dr. Sci. (Biology, Pharmacology), Professor;
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author