

УДК 612.82:613.815

## КОРРЕЛЯЦИЯ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРЫС ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ АБСТИНЕНЦИИ

\*ЭДМОНДС Х. Л. (мл.), \*\*СЫТИНСКИЙ И. А., \*\*\*СИЛЬВЕСТЕР Д. М.,  
\*\*\*БЕЛЛИН С. И.

Изучена взаимосвязь между показателями уровней ГАМК, глутаминовой кислоты и глутаминна в целом мозгу крыс и поведенческими тестами, индексами шкалы субъективной оценки поведения и величиной средней мощности ЭЭГ при алкогольной абстиненции. Концентрация глутаминна снижалась в 2 раза в мозгу крыс в период лишения этанола после хронической алкоголизации по сравнению с его уровнем у контрольных животных. Спустя 24 ч после лишения этанола изменений в уровнях глутаминовой кислоты и ГАМК в головном мозгу крыс, получавших различный рацион пищи, не было обнаружено. Во время алкогольной абстиненции у животных возникала гиперактивность ЦНС, которая проявлялась в увеличении индекса субъективных показателей их поведения и снижении величины начального порога на раздражение электрическим током. Величина средней мощности электроэнцефалограммы (ЭЭГ) крыс возрастала на 75% в течение первых 24 ч после прекращения приема этанола. Выраженность симптомов лишения этанола была значительно меньше у крыс, получавших дополнительно сахарозу (25,2 ккал/кг, per os) сразу после каждой инъекции этанола. Симптомы гиперактивности ЦНС и возникновение судорожных явлений, присущих алкогольному абстинентному синдрому, не связаны с изменением уровня ГАМК и глутаминовой кислоты в целом мозгу подопытных животных.

Выяснение взаимоотношений между этанолом, оказывающим депрессивный эффект на функциональную активность нервных структур, и ГАМК, медиатором торможения в ЦНС, обуславливает интерес исследователей к показателям обмена ГАМК в нервных клетках головного мозга при алкогольной интоксикации. Однако данные о ее концентрации в головном мозгу животных при действии этанола весьма противоречивы: однократное его введение вызывало увеличение содержания ГАМК, снижение или отсутствие изменений в ее уровне [1—3]. Сходная противоречивость показателей содержания ГАМК в нервных структурах мозга была установлена и при хронической алкогольной интоксикации. В большинстве работ не учитывалось значение фаз нервной возбудимости и не принималось во внимание появление симптомов первичных нарушений деятельности систем кровообращения и дыхания. В наших исследованиях [4, 5] было показано, что уровень ГАМК в головном мозгу крыс при действии этанола зависит от его дозы и фазности изменения функционального состояния ЦНС. Наличие проти-

воречий в данных различных авторов о концентрации ГАМК в головном мозгу в связи с эффектами этанола в значительной степени объясняется отсутствием общепринятой методики моделирования острой или хронической алкогольной интоксикации (разные виды или линии лабораторных животных, дозы этанола и способы его введения, сроки взятия ткани мозга для исследования и т. д.). В какой-то степени эти различия могут быть обусловлены питанием подопытных животных и (или) калорийностью их диеты, что может способствовать центральным эффектам этанола и выражаться как в изменении функции медиатора торможения, так и в его уровне в головном мозгу. В большинстве исследований не проводили соответствующего контроля калорийности питания подопытных животных, а также уделяли мало внимания нейрохимическим коррелятам поведенческих реакций при алкогольной абстиненции.

В работе с целью установления роли указанных факторов особое внимание обращено на изучение функционального состояния животных в период лишения этанола после хронической интоксикации при разных уровнях калорийности их пищевого рациона, а также на исследование показателей биоэлектрической активности головного мозга, поведенческих реакций и физиологических тестов, свидетельствующих о гипервозбудимости ЦНС как основном симптоме алкогольного абстинентного синдрома.

### Материалы и методы

В опытах использовали взрослых крыс-самцов линии Sprague-Dawley (300—500 г). Каждая крыса содержалась в индивидуальной клетке при постоянной температуре и 12-часовом цикле освещенности в сутки. Физическую зависимость от этанола воспроизводили посредством его внутрибрюшинного введения, согласно методике Majchrowicz [6] в нашей модификации [7]. В течение 4 дней через каждые 8 ч вводили 10%-ный раствор этанола в дозах, определяемых состоянием животных согласно шкале субъективной оценки его поведения (табл. 1). Потеря установочного рефлекса возникала у животных после введения им в течение дня 10,8 г/кг этанола (75,6 ккал/кг/день). При наличии остаточных симптомов интоксикации животные при очередной инъекции получали дозу этанола меньше, чем 3,6 г/кг. Для сохранения калорийности суточного рациона (75,6 ккал/кг/день) крысам орально вводили раствор сахарозы сразу же после инъекции этанола. Подопытные животные были распределены на 4 группы. В 1-й группе (контроль) животные получали в течение 4 дней рацион питания (ad lib) общей калорийностью 75,6 ккал/кг/день. Через каждые 8 ч вводили 3 мл физиологического раствора (внутрибрюшинно, всего 13 введений) для контроля стрессового эффекта инъекции; животные

2-й группы («сахароза») получали через каждые 8 ч (всего 13 раз) раствор сахарозы (25,2 ккал/кг, рег ос, без витаминов и минеральных веществ); в 3-й группе («этанол») животным через каждые 8 ч вводили этанол (3,6 г/кг, внутривенно, 25,2 ккал/кг). Всего в течение суток крыса получала за счет этанола 75,6 ккал/кг; в 4-й группе («этанол+сахароза») животные дополнительно получали сахарозу (25,2 ккал/кг, рег ос) сразу после каждой инъекции этанола. Эта группа животных получала в 2 раза больше калорий по сравнению с другими группами крыс. На 5-й день в 8 ч утра после введения последней, 13-й дозы, животные всех групп лишались своего калорийного рациона. Наблюдение за ними проводили в течение суток, начиная с 8 ч, для установления у них тремора и проявления аудиогенных судорог. Максимальное проявление симптомов алкогольной абстиненции (16—24 ч после инъекции последней дозы этанола) соответствовало активной фазе суточного цикла крысы (24 ч — 8 ч). Аудиогенные судороги вызывали через каждые 4 ч воздействием звука электрического зуммера (100 дБ/1 мл/мин). Достоверность различия в степени развития аудиогенных судорог у животных разных групп устанавливали статистической обработкой, употребляя критерий Фишера [8].

Таблица 1

| Шкала субъективной оценки поведения                                         |                                          |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----|
| П а р а м е т р ы                                                           | Последующая доза введения этанола (г/кг) |     |
| Индексы возбудимости                                                        |                                          |     |
| 8 Генерализованные судороги, приводящие к гибели                            | 3,6                                      |     |
| 7 Генерализованные миоклонические судороги с потерей установочного рефлекса |                                          |     |
| 6 Генерализованный миоклонус без потери установочного рефлекса              |                                          |     |
| 5 Односторонний миоклонус                                                   |                                          |     |
| 4 Фокальная клоническая активность                                          |                                          |     |
| 3 Треморы                                                                   |                                          |     |
| 2 Гиперреакция                                                              |                                          |     |
| 1 Гиперактивность                                                           | 2,7                                      |     |
| 0 Норма                                                                     |                                          |     |
| Индексы интоксикации                                                        |                                          |     |
| —1 Атаксия                                                                  |                                          | 1,8 |
| —2 В течение 10 с не удерживаются на перекладине (2,2 см)                   |                                          |     |
| —3 Не могут передвигаться                                                   |                                          |     |
| —4 Потеря установочного рефлекса                                            |                                          |     |
|                                                                             | 0,9                                      |     |
|                                                                             | 0,0                                      |     |

Через 24 ч после введения последней дозы этанола крыс декапитировали, и выделенный мозг замораживали в жидком азоте в течение 30 с. Исследования нашей лаборатории [9] показали, что посмертное увеличение уровня ГАМК в ткани мозга [10—13] незначительно, если мозг замораживается в течение 30 с. Замороженный мозг гомогенизировали в 9 объемах охлажденного 10%-ного раствора ТХУ, центрифугировали



30 мин при 30 000 об/мин; рН супернатанта доводили до 7 посредством 5 н. КОН. Уровни аминокислот в ткани головного мозга крыс определяли с помощью ферментативного анализа: 1) для определения концентрации ГАМК применяли метод Jakoby, Scott [14] с использованием Gabase (фирма «Sigma Chemical», США); 2) содержание глутаминовой кислоты определяли посредством сочетания ферментативного анализа с флуориметрическим методом [15]; 3) глутамин—по методике Bergmeyer [16]. Статистическую обработку результатов биохимических определений проводили с помощью ЭВМ (Digital Equipment Corporation PDP 11/40), программы UCLA BMDP [17] и анализом ковариантности (ANOCOVAR) [18].

Концентрацию этанола в крови животных определяли в пробах из хвостовой вены с помощью газового хроматографа с пламенно-ионизационным детектором (модель 5750 Hewlett-Packard, температура колонки—180°, сорбент—Porapak Q, газ-носитель—гелий) по методике Раупе и соавт. [19]. Достоверность различия данных устанавливали статистической обработкой [20].

За неделю до начала инъекций этанола крысам под нембуталовым наркозом (50 мг/кг внутривенно) вводили электроды с резьбой из нержавеющей стали в кости черепа над левой и правой зонами сенсомоторной коры больших полушарий (3 мм сбоку от средней линии, 2 мм сзади от соединения венечного и стреловидного швов на черепе) и над лобной пазухой. Электроды закрепляли на специальной панели (Cam-bion integral circuit socket), которую приклеивали к черепу пластиче-ской массой, используемой для зубных протезов. Биоэлектрическую активность головного мозга наблюдали на экране двухлучевого осцилло-скопа с запоминающим устройством («Tektronix» 5103) и записывали с помощью электроэнцефалографа Grass Model 7. Функциональное состояние ЦНС животных в период алкогольной абстиненции характери-зовали показателем величины амплитуды ЭЭГ. Для количественной оценки возбудимости ЭЭГ был применен интегрированный показатель средней мощности ЭЭГ. Суммирующий интегратор электроэнцефало-графа (Grass 7P10B) учитывал площадь под кривой, соответствую-щую ее мощности (энергии), и преобразовывал эту величину в серию им-пульсов, частота которых была пропорциональна общему вольтажу ЭЭГ в соответствии со временем [21]. Среднюю мощность ЭЭГ выра-жали средним числом интегративных импульсов за 4 последователь-ных 15-секундных отрезка записи, свободных от артефактов. Запись ЭЭГ для каждой крысы с электродами была сделана до введения им этанола (контроль) и затем через 4-часовые интервалы после инъек-ции его последней дозы. Спустя 4, 8, 12, 16, 20 и 24 ч после введения последней дозы этанола поведение каждого животного описывали со-гласно шкале субъективной оценки поведения (табл. 1) с одновремен-ной записью ЭЭГ длительностью до 2 мин и оценкой чувствительности к аудиогенным судорогам. Величину начального порога измеряли по-средством удара электрического тока по лапам от электрифицирован-

ной решетки (Lafayette Instrument Operant Chamber), на которую помещали животных. Ток пропускали в течение 5 с и увеличивали его силу с 0,5 мА на последующие 0,5 мА с 30-секундными интервалами, пока животные не отдергивали одновременно более чем одну лапу от решетки или же применяли максимальную силу тока в 10 мА. В случае изменения чувствительности к аудиогенным судорогам определение величины начального порога откладывали на 2 ч. Ежедневно в 8 ч животных взвешивали. Для сравнения ряда показателей (величина средней мощности ЭЭГ, показатели шкалы субъективной оценки поведения и начального порога и т. д.) применяли статистический анализ с тестом Mann-Whitney U и тестом кратного ряда Duncan [22].

### Результаты исследований

**Нейрохимические данные.** В табл. 2 приведены показатели содержания ГАМК, глутаминовой кислоты и глутамин в целом мозгу крыс, лишенных этанола после его хронического введения. Уровень ГАМК был достоверно выше ( $p < 0,01$ ) в ткани мозга тех животных, которым вводили лишь этанол или сахарозу. Не установлена разница между показателями контрольной группы и групп животных, получавших одновременно этанол и сахарозу, не выявлено различий между данными об уровне ГАМК в целом мозгу крыс, которым орально вводили только сахарозу или же внутрибрюшинно лишь этанол. Это увеличение концентрации ГАМК в целом мозгу животных, вероятно, обусловлено ограниченной калорийной ценностью их рациона (до 75,6 ккал/кг/день).

Таблица 2

Содержание ГАМК, глутаминовой кислоты и глутамин (мкмоль/г ткани) в головном мозгу крыс в период 24-часовой алкогольной абстиненции

| Группы животных         | ГАМК            | Глутаминовая кислота | Глутамин           |
|-------------------------|-----------------|----------------------|--------------------|
| Контроль (5)            | $1,6 \pm 0,4$   | $9,7 \pm 1,8$        | $5,6 \pm 0,6$      |
| «Сахароза» (5)          | $2,6 \pm 0,2^*$ | $11,1 \pm 0,3$       | $4,6 \pm 0,5$      |
| «Этанол» (6)            | $2,3 \pm 0,1^*$ | $11,2 \pm 1,5$       | $2,8 \pm 0,3^*$    |
| «Этанол + сахароза» (7) | $1,7 \pm 0,2$   | $8,3 \pm 0,3$        | $2,3 \pm 0,1^{**}$ |

Примечание: \* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,001$ , в скобках указано число опытов

Ни разница в калорийности и составе пищевого рациона животных, ни предварительное введение им этанола в течение 4 дней не оказывали эффекта на уровень глутаминовой кислоты в целом мозгу крыс в состоянии алкогольной абстиненции. Содержание глутамин в головном мозгу крыс было отчетливо выше ( $p < 0,001$ ) в тех группах животных, которым ранее не вводили этанол, по сравнению с крысами, лишенными этанола после их хронической алкоголизации. По-видимому, резкое прекращение приема этанола вызывает уменьшение уровня глутамин в целом мозгу крыс, которое не связано с калорийностью пищевого рациона и функциональным состоянием ЦНС. Животные, получавшие лишь са-

харозу или этанол, потребляли одинаковое количество калорий, но уровень содержания глутаминна в головном мозгу крыс первой группы («сахароза») был почти в 2 раза выше по сравнению с таковым у животных, которым вводили этанол. В свою очередь, животные, получавшие только этанол, потребляли лишь половину того количества калорий, которое имели крысы другой группы («этанол+сахароза»), но содержание глутаминна было одинаковым в целом мозгу животных этих двух групп в период алкогольной абстиненции.

Показатели концентрации этанола в крови крыс равны  $2,74 \pm 0,22$  и  $2,28 \pm 0,24$  мг/мл соответственно для животных, получавших только этанол, и для группы крыс, которым после инъекции этанола давали сахарозу. Скорость исчезновения этанола из крови для этих двух групп крыс равна соответственно  $3,72 \pm 0,21$  и  $3,70 \pm 0,28$  мг/мл/ч.

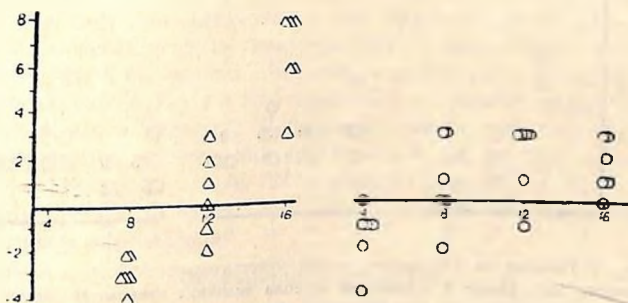


Рис. 1. Влияние рациона с добавлением сахарозы (группа «этанол+сахароза», O) на субъективные индексы поведения при алкогольной интоксикации и проявление гиперактивности ЦНС при лишении этанола. 4 ч последней дозы этанола группа животных «этанол», (Δ) показала выраженную степень интоксикации (потеря установочного рефлекса); у большинства крыс группы «этанол+сахароза», (O)—лишь средняя степень интоксикации. Спустя 16 ч абстиненции судорожная активность по шкале субъективной оценки поведения  $>3$  отмечена у 5 из 6 крыс (группа «этанол»), но не у животных группы «этанол+сахароза». По оси абсцисс—время абстиненции (ч); по оси ординат—шкала субъективной оценки поведения

**Показатели поведенческих реакций.** Данные о потере массы тела были для 3 групп животных примерно сходными: этанол— $10 \pm 3\%$ , этанол+сахароза— $10 \pm 2\%$  и сахароза— $11 \pm 2\%$ . Наблюдения нашей лаборатории свидетельствуют, что потеря массы тела крыс на 10—15% даже при наличии пищи *ad lib* является функцией общих экспериментальных условий: нарушение нормального питания и обычного привычного сна, значительного стресса при проведении поведенческих реакций. На рис. 1 представлены показатели шкалы субъективной оценки поведения (табл. 1) для животных двух групп («этанол» и «этанол+сахароза») в период лишения этанола после его хронического приема. Животные группы «сахароза» не имели каких-либо признаков интокси-



кации или гипервозбудимости ЦНС. У животных, получавших этанол и сахарозу, проявления интоксикации и гипервозбудимости ЦНС ( $p < 0,01$ ) во время алкогольной абстиненции были менее выражены по сравнению с теми, калорийность рациона которых обеспечивалась введением одного этанола. Тремор обнаруживали лишь у крыс, получавших этанол, спустя 12—24 ч после введения последней дозы. У 17 из 19 крыс, получавших этанол, возникали аудиогенные судороги, то же самое наблюдалось только у 1 из 9 крыс, которым вводили этанол с последующим приемом сахарозы.

Результаты объективной оценки поведения животных разных групп посредством измерения величины начального порога при их раздражении электрическим током, представлены на рис. 2.

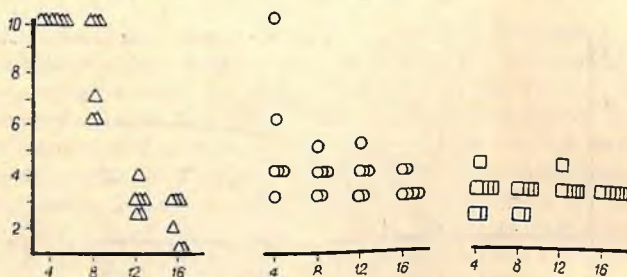


Рис. 2. Показатели начального порога чувствительности крыс к электрическому току. После 8 ч лишения этанола величина начального порога у всех крыс, получавших только этанол, была выше контроля (2—4 мА). Лишь у 1 из 6 крыс группы «этанол+сахароза» показано увеличение показателя начального порога. После 16 ч лишения этанола при состоянии животных с гипервозбудимостью ЦНС показатель начального порога утрачивает чувствительность: у 4 из 6 крыс величина начального порога была в пределах нормы (2—4 мА), но эти животные имели отчетливые симптомы эпилептиформной активности. В течение всего периода лишения величина начального порога была в пределах нормы у крыс группы «сахароза», □. По оси ординат—начальный порог (мА); остальные обозначения те же, что и на рис. 1

Все крысы до введения им первой дозы этанола показали величину начального порога в пределах 2—4 мА. У крыс, получавших этанол, отчетливо проявлялись симптомы интоксикации вплоть до потери установочного рефлекса (—1 по шкале субъективной оценки поведения), а величина их начального порога была  $> 10$  мА. В случае дополнительной калорийной добавки к приему этанола (группа «этанол+сахароза») 5 из 6 этих крыс имели гораздо меньшую степень интоксикации, которая, главным образом, выражалась в атаксии (—1 или —2 по шкале субъективной оценки поведения), и иную величину начального порога, равную 3—4 мА. Спустя 16 ч после лишения этанола величина начального порога у крыс из группы «этанол» несколько уменьшалась по сравнению с таковой у животных двух других групп, но это различие не было значительным.

**Показатели биоэлектрической активности.** В связи с индивидуальными различиями в абсолютных величинах и для выявления изменений, происходящих во время алкогольной абстиненции, величину амплитуды импульсов для каждой крысы выражали в процентах от ее показателя для периода спустя 4 ч после лишения этанола. Для всех животных, подвергнутых хронической интоксикации (группа «этанол»), было характерно значительное увеличение величины амплитуды импульсов в период лишения этанола с отсутствием таковых изменений у представителей двух групп («сахароза» и «этанол+сахароза») (рис. 3). Величина средней мощности ЭЭГ для контрольных крыс была постоянной в течение суток. Увеличение этого показателя по сравнению с контролем происходило у животных групп, подвергнутых ранее хронической интоксикации, в течение первых 16 ч после прекращения приема этанола: на 75% для группы «этанол» и на 25% для группы «этанол+сахароза» (рис. 4). Картина спонтанной ЭЭГ у всех крыс группы «этанол» спустя 24 ч после лишения этанола свидетельствует о проявлении судорожной, эпилептиморфной активности. Видимые подергивания передних лап и мышц морды наблюдали у 5 из 6 животных, а 3 крысы даже погибли после судорожного приступа. Добавка к рациону сахарозы отчетливо уменьшала степень алкогольной интоксикации. У группы животных «этанол+сахароза» спустя 16—24 ч лишения этанола не происходило увеличения средней мощности ЭЭГ, обусловленной продромальной эпилептиморфной активностью.

### Обсуждение результатов

Эффект хронического введения повторных высоких доз ( $>2$  г/кг) этанола на содержание аминокислот в целом мозгу крыс после прекращения его приема пока еще мало изучен [23—26]. Данные настоящей работы свидетельствуют, что симптомы гипервозбудимости ЦНС и возникновение судорожных явлений, присущих алкогольной абстиненции, не связаны с изменением уровня ГАМК в целом мозгу подопытных животных. Однако это положение не является абсолютным утверждением для отрицания роли системы ГАМК в этиологии алкогольного абстинентного синдрома. Изменения в уровне ГАМК при этом состоянии могут происходить в отделах головного мозга, связанных с генерацией судорожной активности [23, 27]. Анализ целого мозга не позволяет также обнаружить сдвиги в содержании ГАМК и глутаминовой кислоты в пресинаптических нервных окончаниях или в постсинаптических рецепторах.

Уровень глутамината был примерно в 2 раза меньше в целом мозгу крыс в период лишения этанола после предварительного его хронического введения. Не исключено, что это снижение содержания глутамината в мозгу крыс, получавших этанол, обусловлено активизацией обмена веществ в нервных структурах вследствие гипервозбудимости ЦНС и возникновения судорог во время алкогольной абстиненции. Функциональное значение падения уровня глутамината в мозгу животных и его обусловленность хроническим приемом этанола предстоит еще установить.



но следует отметить способность введенного глутамина снижать добровольное потребление этанола у крыс [28] и оказывать лечебный эффект у людей [29].

Важным следствием, вытекающим из настоящей работы, является установление, что выраженность симптомов алкогольного абстинентного синдрома связана с калорийностью пищевого рациона во время хронической алкоголизации подопытных животных. Отсутствие разницы в скорости исчезновения этанола из крови животных двух групп («этанол» и «этанол+сахароза») подтверждает, что влияние калорийности диеты не связано с увеличением процесса выведения этанола.

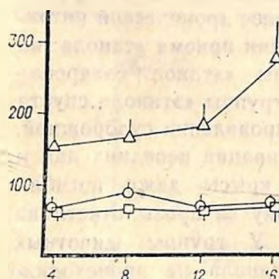


Рис. 3

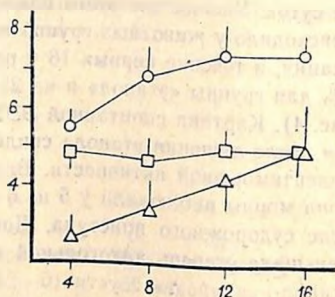


Рис. 4

Рис. 3. Показатели величины двойной амплитуды (мкВ) ЭЭГ подопытных крыс в период алкогольной абстиненции. Данные выражены к показателю 4 ч лишения этанола. Значительное увеличение величины амплитуды ЭЭГ обнаружено лишь у крыс группы «этанол», Δ: добавление к рациону сахарозы способствовало стабильности показателя величины амплитуды ЭЭГ у животных в период абстиненции. По оси ординат—двойная амплитуда; обозначения те же, что и на рис. 2

Рис. 4. Изменения показателя средней мощности ЭЭГ у крыс разных групп в период алкогольной абстиненции. Величина средней мощности ЭЭГ у крыс группы «этанол+сахароза» (○) до введения первой дозы этанола была выше таковых у представителей двух других групп. Следовательно, статистически достоверное увеличение ( $p < 0,01$ ) показателя средней мощности ЭЭГ у крыс группы «этанол+сахароза» по сравнению с таковыми у животных группы «этанол» (Δ) и «сахароза» (□) спустя 8, 12 и 16 ч алкогольной абстиненции не может быть связано с действием этанола и (или) различием в диете. Применение анализа ковариантности (ANOVA) подтвердило, что статистически достоверный прирост ( $p < 0,01$ ) показателя средней мощности ЭЭГ в течение каждые 4 ч происходил только у крыс, получавших лишь этанол. Группа крыс, получавших одну сахарозу, не имела изменений величины средней мощности ЭЭГ. По оси ординат—средняя мощность ЭЭГ (интегративные импульсы/15 с); обозначения те же, что и на рис. 2

Поскольку величина калорийности диеты определялась введением раствора сахарозы, то, тем самым, исключается возможная роль витаминов, минеральных и биологически активных веществ в процессе купирования симптомов алкогольного абстинентного синдрома. Мы лишь подчеркиваем важность соответствующих контролей режима питания в

нейротоксических исследованиях, так как объяснить механизм защитного эффекта калорийности пищевого рациона довольно затруднительно.

Показатели шкалы субъективной оценки поведения животных и параметры величины начального порога к действию электрического тока оказались полезными для установления степени интоксикации и выраженности симптомов абстиненции. Следует также подчеркнуть ценность использования интегрированного показателя средней мощности ЭЭГ для количественной оценки возбудимости ЦНС, который впервые был применен нами в исследованиях хронической интоксикации и алкогольной абстиненции.

## NEUROCHEMICAL AND BEHAVIOURAL PARAMETERS OF ETHANOL WITHDRAWAL REACTIONS IN RATS

EDMONDS H. L. Jr\*, SYTINSKY I. A\*\*, SYLVESTER D. M\*\*\*,  
BELLIN S. I\*\*\*

\*School of Medicine, University of Louisville, USA

\*\*Chair of Biochemistry, Lesgaft Institute of Physical Education,  
Leningrad, USSR

\*\*\*College of Pharmacy, Washington State University, USA

The relationship between the whole brain amino acid levels (GABA, glutamate and glutamine) and electroencephalographic (average energy content of EEG) and behavioural (subjective behaviour assesment scale and basic threshold of electric stimulation) parameters of ethanol withdrawal reactions has been studied in rats. Four dietary (Rat Chow, ad lib; Sucrose 25.2 Kcal/kg $\times$ 3 doses/day; Ethanol 25.2 Kcal/kg $\times$ 3 doses/day; Ethanol 25.2 Kcal/kg+Sucrose 25.2 Kcal/kg $\times$ 3 doses/day) animal groups were used to evaluate the effects of chronic ethanol administration on the above mentioned parameters. The only significant change in amino acid content was a decrease in glutamine in both the ethanol and ethanol+sucrose groups. Integrated EEG activity increased during withdrawal for 75% in ethanol and for 28% in ethanol+sucrose groups compared to control rats. Only the ethanol group animals manifested signs of withdrawal hyperexcitability: a significant increase in the subjective behavioural index and a slight decrease in the basic threshold of electric stimulation. Sucrose diminished the severity of ethanol withdrawal reactions. The amount of GABA and glutamate in the whole brain didn't affect the severity of ethanol withdrawal reactions.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сытинский И. А. Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему. М., Медицина, 191 с., 1980.
2. Сытинский И. А.—В кн.: Этанол и обмен веществ (под ред. Ю. А. Островского), Минск, Наука и техника, с. 161—174, 1982.
3. Noble E. P., Tewari S.—In: Metabolic Aspects of Alcoholism. (Ed. C. S. Lieber), London, MTP Press Limited, p. 149—185, 1977.
4. Sytinsky I. A. Abstract book 9th Int. Cong. Biochem., Stockholm, p. 447, 1973.
5. Sytinsky I. A., Priyatkina T. N. Fed. Proc. Trans. Suppl. 23, 879—880, 1964.

6. *Majchrowicz E.* Psychopharmacology, 43, 245—254, 1975.
7. *Edmonds H. L., Jr., Bellin S. I.* Pharmacologist, 23, 486, 1976.
8. *Sokal R. T., Rohlf F. J.* Biometry, San Francisco, W. H. Freeman, 1969.
9. *Sylvester D. M., Edmonas H. L., Jr., Medina M. A.* Proc. Epilepsy Int. Symp. 10, 191, 1978.
10. *Авенирова Е. Л., Маслова М. Н., Розенгарт В. И., Сытинский Н. А.* Вопросы мед. химии, 12, 633—636, 1966.
11. *Shank R. P., Aprison M. H.* J. Neurobiology, 2, 145—151, 1971.
12. *Lajtha A., Toth J.* Brain Res., 76, 546—551, 1974.
13. *Alderman J. L., Shellenberger M. K.* J. Neurochem., 22, 937—940, 1974.
14. *Jakoby W. B., Scott E. M.* J. Biol. Chem., 234, 937—940, 1959.
15. *Graham L. T., Aprison M. H.* Analyt. Biochem., 15, 487—497, 1966.
16. *Bergmeyer H. U.* (ed.) Methods of Enzymatic Analysis. New York, Academic Press, 4, 1720—1721, 1974.
17. *Dixon W. J.* (ed.) Biomedical Computer Programs. Berkley: University of California Press, 653—734, 1975.
18. *Kirk R. E.* Experimental Design: Procedures for Behavioral Science. Belmont, CA Brooks/Cole, 1968.
19. *Payne J. P., Hill D. W., Wood J. C. L.* Nature, 217, 903—904, 1968.
20. *Goldstein A.* Biostatistics. New York, Mac Millan, 1964.
21. *Goldstein L., Beck R. A.* Int. Rev. Neurobiol., 8, 266—309, 1965.
22. *Lyczak R. A.* Elementary Programming for Statistics. North Scituate, MA. Duxbury Press, 1980.
23. *Cooper B. R., Viik A., Gerris R. M., White H. L.* J. Pharmacol. Exp. Ther., 209 396—403, 1979.
24. *Hemmingsen R., Chapman A. G.* J. Neurochem., 34, 1561—1566, 1980.
25. *Эдмондс Х. Л. (мл.), Сильвестер Д. М., Беллин С. И., Благова О. Е., Никитина З. С., Сытинский Н. А.* Физiol. ж. СССР, 96, 1298—1306, 1980.
26. *Edmonds H. L., Jr., Sytinsky I. A., Sylvester F. M., Bellin S. I.* Neurobehav. Toxicol. Teratol., 4, 34—41, 1982.
27. *Volicer L., Hurter B. P.* J. Pharmac. Exp. Ther., 200, 298—305, 1977.
28. *Rodgers L. L., Pelton R. B., Williams R. J.* J. Biol. Chem., 214, 503—506, 1955.
29. *Rodgers L. L., Pelton R. B.* J. Stud. Alcohol., 18, 581—587, 1957.

\* Медицинский колледж Луизвиляского  
университета, Кентукки;

Поступила 7. IX 1982

\*\* Кафедра биохимии ГДОИФК им. П. Ф. Лесгафта,  
Ленинград

\*\*\* Фармацевтический колледж государственного  
университета, Пуллман, Вашингтон,