



УДК 612.821.6+612.822.1+613.83

ЭФФЕКТ ОКСИТОЦИНА, МИКРОИНЪЕЦИРОВАННОГО В ГИППОКАМП ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ВЛЕЧЕНИЯ К ГЕРОИНУ

ГАСАНОВ Г. Г., ИБРАГИМОВ Р. Ш., *КОВАЧ Г.,
*САБО Дж., *ТЕЛЕГДИ Г.

Институт физиологии им. А. И. Карасва АН АзССР, Баку

*Институт патофизиологии Сегедского медицинского университета, ВНР

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что окситоцин (ОКТ; нейропептид задней доли гипофиза) ослабляет развитие толерантности к различным наркотическим анальгетикам [1, 2]. Ряд биохимических и поведенческих данных [3—5] указывает на то, что этот эффект нейропептида связан с функциями ЦНС и, в частности, лимбических структур мозга. Было показано, что микроинъекция малых доз ОКТ в дорзальный гиппокамп и прилегающее ядро мезолимбической области ослабляет морфиновую толерантность, подобно системным инъекциям этих пептидов в больших дозах [6]. Однако участие лимбических структур в этих процессах до сих пор остается не выясненным.

В связи с вышесказанным нами поставлена задача изучить влияние ОКТ микроинъектированного в вентральный гиппокамп, на приобретение навыка внутривенного самовведения героина у крыс с целью выяснения зависимости от наркотика в условиях свободного поведения.

Крысам линии CFY массой 200—240 г в вентральный гиппокамп вживляли канюлю для микроинъекции ОКТ ** ($F=4$, $L=4$, $N=9$).

Методика внутривенного вживления катетера для самоинъекции героина, а также реакция внутривенной самостимуляции в свободном поведении животного описаны в работе венгерских исследователей [7].

Героин растворяли в стерильном солевом растворе. Окситоцин («Gedeon Richter», ВНР) и анти-окситоциновая сыворотка (Институт

** Авторы выражают свою признательность Г. Рихтеру (Фармакологическая лаборатория, Будапешт, ВНР) за предоставление окситоцина и Т. Барту (Институт химии и биохимии, АН ЧССР) за предоставление анти-окситоциновой сыворотки для проведения наших исследований.

химии АН ЧССР) растворяли в 0,9%-ном изотоническом растворе NaCl. Контрольной группе животных вводили физиологический солевой раствор.

Полученные данные подвергали статистическому анализу по методам *t*-критерия Стьюдента и Крускала-Уоллиса. По окончании эксперимента локализацию канюли определяли гистологически.

Процесс обучения крыс самовведению героина представлен на рис. 1, 2. При введении NaCl на 6-й день обучения было установлено, что регистрируемое в течение 2-х ч общее количество нажатий на педаль, санкционирующую подачу героина, достоверно ($p < 0,05$) превышало значения, соответствующие первым двум дням (рис. 1). Одновременно наблюдали незначительное увеличение длительности нажатия на педаль (рис. 2).

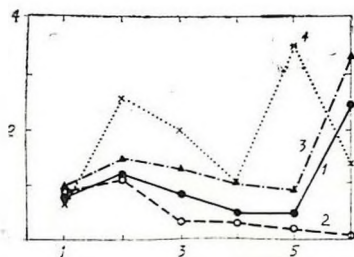


Рис. 1. Изменение общего количества нажатий на педаль, санкционирующую подачу героина. По оси абсцисс—дни обучения навыку; по оси ординат—общее количество нажатий. 1—NaCl, 2—ОКТ (окситоцин), 3—АНТ (антиокситоциновая сыворотка), 4—АНТ+ОКТ

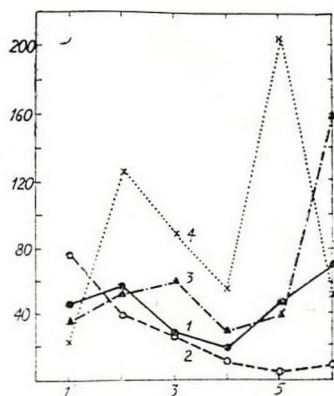


Рис. 2. Изменение общего параметра длительности нажатия на педаль, санкционирующую подачу героина. По оси ординат—длительность нажатия на педаль; остальные обозначения те же, что и на рис. 1

Микроинъекция ОКТ в вентральный гиппокамп способствовала торможению приобретения навыка, что проявлялось в достоверном ($p < 0,05$) снижении показателей, отражающих количество и длительность нажатия на педаль (рис. 1, 2).

С целью изучения специфичности полученного эффекта ОКТ, следующая серия экспериментов была направлена на изучение влияния его антагониста антиокситоциновой сыворотки (АНТ) на обучение внутривенному самовведению героина. Были получены противоположные эффектам ОКТ данные, приближающиеся по своим значениям к результатам, полученным при микроинъекции NaCl (рис. 1, 2). Наблюда-

лось достоверное ($p < 0,05$) увеличение значений характеристик общего количества и длительности нажатия на санкционирующую героин педаль (рис. 1, 2).

Для выявления характера воздействия ОКТ (эндогенный или экзогенный) в ЦНС следующая серия экспериментов была нацелена на изучение действия ОКТ после микроинъекции ANT на реакцию самостимуляции у крыс. Процесс обучения самовведению героина, как это представлено на рис. 1, 2, отражался в виде зигзагообразных кривых, общее значение характеристик которых было более высоким, чем значения, полученные в предыдущих сериях. Так, регистрируемое в течение 2-х ч общее количество и длительность нажатия на педаль, санкционирующую подачу героина, значительно ($p < 0,05$) превышали значения, соответствующие ОКТ группе животных (рис. 1, 2).

Введение ОКТ в гиппокамп способствовало торможению формирования навыка внутривенного самовведения героина, что выражалось в уменьшении показателей количества и длительности нажатия на педаль.

Полученные результаты подтверждают данные [7] о том, что страстное влечение к наркотику развивается не только у толерантных, но и у животных, не обученных к героину. В то же время было показано, что интрацеребровентрикулярное введение ОКТ тормозит приобретение и сохранение навыка внутривенного самовведения героина.

На специфичность полученного факта указывают данные, полученные при введении ANT. В отличие от эффектов ОКТ, микроинъекция ANT в вентральный гиппокамп способствовала значительному увеличению показателей, характеризующих процесс самостимуляции героинном.

Так как нейтрализация ОКТ путем микроинъекции ANT в гиппокамп приводила к облегчению процесса обучения самостимуляции героинном, то можно предположить, что нейрональный субстрат этих процессов находится под тоническим контролем эндогенного ОКТ. Правомерность этого предположения подтверждается полученными нами данными о том, что введение ОКТ после микроинъекции ANT не приводило к уменьшению значений характеристик процесса обучения внутривенному самовведению героина, а, напротив, увеличивало их. В то же время известно [8], что нейтрализация ОКТ при внутривенной инъекции ANT приводила к увеличению активности лимбических клеток, генерирующих тета-ритм [8].

Полученные факты свидетельствуют о том, что действие ОКТ на склонность к героину опосредуется лимбическими структурами мозга, в частности гиппокампом.

EFFECT OF OXYTOCIN MICROINJECTED IN HIPPOCAMPUS AND FORMATION OF HEROIN ADDICTION

GASANOV G. G., IBRAGIMOV R. Sh., *KOVACS G., *SABO G.,
*TELEGDY G.

A. I. Karaev Institute of Physiology, Azerbaidjan Academy of Sciences,
Institute of Pathophysiology, Szeged Medical University, Hungary

The effect of oxytocin (OXT) and its antagonist—antioxytocin serum (ANT) microinjected in ventral hippocampus on learning of intravenous heroin selfadministration and tolerance in rats was studied.

It has been established that OXT weakens the processes of heroin selfadministration in animals, while ANT in contrast improves learning.

The investigation and data analysis suggest that OXT is involved in mechanisms of behavioral reactions, mediating its action through the structures of limbic system, hippocampus in particular.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kovacs G. L., Faludi M., Telegdy G. Psychopharmacology, v. 86, № 1, p. 377—379, 1985.
2. Van Ree J. M., De Wied D. Eur. J. Pharmacol., v. 43, № 2, p. 199—202, 1977.
3. Ашмарин Н. П., Крузников Р. И. Нейрохимия, т. 2, № 3, с. 327—341, 1983.
4. Чепурнов С. А., Чепурнова Н. Е.—В кн.: Нейропептиды и миндалина, с. 5—20, М., МГУ, 1985.
5. Kovacs G. H., Izbeki F., Horvath Zs., Telegdy G. Behav. Brain Res., v. 14, № 1, p. 1—8, 1984.
6. Telegdy G., Kovacs G. H.—In: From the single neuron to man. (ed. Brazier M., A. B.), p. 249—268, N. Y., Raven Press, 1979.
7. Kovacs G. H., Borthatser Z., Telegdy G. Life Sci., v. 37, № 1, p. 17—26, 1985.
8. Urban I. J. A. Exp. Neurol., v. 74, № 1, p. 131—141, 1981.

Поступила 26. II 1987