

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
ХАРЬКОВСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

на правах рукописи

БЕРЧЕНКО ОЛЬГА ГРИГОРЬЕВНА  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИХ  
ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ АЛКОГОЛИЗМА И РОЛИ  
В НИХ БАЗИСНЫХ СОСТОЯНИЙ ОРГАНИЗМА

I4.00.17 - нормальная физиология

А в т о р е ф е р а т  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Харьков - 1992

Работа выполнена в Харьковском научно-исследовательском институте неврологии и психиатрии им. В.Л.Протопопова  
МЗ Украины

Научный консультант - доктор биологических наук,  
профессор Т.М.Воробьева

Официальные оппоненты - доктор медицинских наук,  
профессор Ф.П.Ведяев  
доктор биологических наук,  
профессор А.Я.Могилевский  
доктор медицинских наук,  
профессор В.И.Полтавец

Ведущая организация - Харьковский институт  
усовершенствования врачей

Защита состоится "22" октября 1992 года в 14  
часов на заседании Специализированного совета Д 088.23.04  
в Харьковском медицинском институте / 310022, Харьков, 22,  
пр.Ленина, 4 /.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ХМИ  
Автореферат разослан "22" сентября 1992 года

Ученый секретарь  
Специализированного совета  
кандидат биологических наук

Л.А.Жубрикова

ЛННБ України ім.В.Стефаніка



00816154 (P)

Актуальность исследования. Важным аспектом в проблеме алкоголизма является изучение нейробиологических механизмов формирования патологического влечения к алкоголю и разработка на этой основе эффективных методов патогенетической терапии.

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о существенных изменениях функциональной активности и структурной организации деятельности мозга в условиях острой и хронической алкоголизации, что обусловлено не только токсическим действием алкоголя и его метаболитов, но и хроническим абстинентным стресс-синдромом / З.Н.Болотова, 1967; И.Н.Пятницкая, 1968; Т.М.Воробьева с соавт., 1981, 1983, 1988, 1990; К.А.Никольская с соавт., 1978, 1984; И.П.Анохина, 1981, 1988; Э.Н.Попова, 1984; Ю.В.Буров, Н.Н.Ведерникова, 1965; И.К.Сосин с соавт., 1986; Е.И.Скугаревская, 1987; Т.И.Гармаш, 1988/.

Исследованиями последних лет установлена интегративная роль структур лимбической системы мозга, ее центральных звеньев положительных и отрицательных эмоциогенных "центров" гипоталамуса в нейрофизиологических механизмах организации патологического влечения к алкоголю / В.М.Сегал, 1969; Т.М.Воробьева, 1977; К.В.Судаков с соавт., 1979; Э.Э.Звартау 1982, 1988; Л.П.Бакуменко 1983, 1986; Л.Н.Пайкова 1963, 1985, 1991; Т.Н.Сулима, 1985; А.В.Котов, Л.Ф.Келешева, 1988; К.В.Судаков, А.В.Котов, 1988, 1990; В.В.Гейко, 1990; В. Hunter et al., 1978; R. Wise, A. Routtenberg, 1983; D. Atrens, 1983 / Эти же структуры лимбической системы мозга являются и нейрофизиологическим субстратом естественных биологических мотиваций, входят в мозговые системы обеспечения адаптивных функций организма, прежде всего цикла бодрствование-сон / К.В.Судаков, 1971; А.М.Вейн, 1974; Л.П.Латаш, 1975; Т.М.Воробьева, 1978; Ю.А.Макаренко, 1960; Т.Н.Ониани, 1980; П.В.Сигунов, 1982; Ф.П.Ведиев, Т.М.Воробьева, 1983; А.Я.Могилевский, Д.А.Романов, 1989; J. Perez, 1937; C. Clement, M. Serman, 1963; M. Jouvet, 1967/. Вместе с тем, данная литература свидетельствует о том, что алкоголь

как токсический фактор меняет состояние адаптивных процессов. Выявлены при алкоголизме нарушения процессов бодрствование-сон, временной динамики экскреции катехоламинов - универсальных гормонов-регуляторов адаптационных процессов, суточных ритмов активности ряда функциональных систем организма /И.А. Коломейцева, О.Л. Левина, 1985, 1987, 1989; Л.П. Латенков, Г.Д. Гусин, 1985; А.М. Вейн с соавт., 1986; М.Ю. Игнатов, 1986; И.А. Виглинская, Н.В. Власова, 1987; L. Nilakivi, 1985; S. Snyder, 1985; K. Nonaka et al., 1988/. Эти нарушения базисных функций организма при алкоголизации, по всей вероятности, соучаствуют в патогенезе алкоголизма. Однако, несмотря на имеющиеся в литературе сведения, вопросы патогенеза алкоголизма изучены недостаточно и являются весьма актуальными. Учитывая интегративный характер патологического влечения к алкоголю важно исследовать значение и место в этом процессе адаптивных функций организма, в числе которых особое место занимают эмоции, бодрствование-сон, биоритмы. В связи с этим, представляет интерес изучение особенностей формирования патологической доминанты на алкоголь в зависимости от фаз эмоционального гомеостаза и суточного ритма эмоциональной активности, нарушений цикла бодрствование-сон, от эмоциональных стрессов и их медиаторного обеспечения. Самостоятельное значение имеет исследование роли микросоциальных факторов в возникновении и развитии алкогольной мотивации. Крайне важным является изучение не только этиопатогенетических факторов, но и выявление новых форм адаптивных процессов, способствующих сохранению жизнедеятельности организма в условиях алкогольной интоксикации. Наряду с этим, важным вопросом в изучении нейробиологических основ алкоголизма является теоретическое обоснование и разработка медикаментозных и немедикаментозных методов подавления патологического влечения к алкоголю, коррекция нарушений ряда функциональных систем организма. Разработка методов коррекции должна определяться не только тера-

певтическим эффектом на уровне отдельных функциональных систем организма, а также быть направленной на управление всей биосистемой в целом.

Цель работы и основные задачи исследования. Целью настоящего исследования явилось изучение нейробиологических закономерностей формирования хронического алкоголизма, роли в них базисных состояний организма и разработка на этой основе новых терапевтических подходов к лечению.

Теоретическим обоснованием постановки экспериментальных исследований послужила рабочая гипотеза о том, что в патогенезе алкоголизма особая роль принадлежит нарушению механизмов таких базисных состояний как - временная организация физиологических процессов, эмоционально-мотивационная деятельность, бодрствование-сон. В определенных условиях / алкогольной интоксикации, стресса, перенапряжения функциональных систем, десинхроноза/ они создают фундамент формирования функциональной системы влечения к алкоголю, лежат в основе развития абстинентного синдрома в ситуациях лишения алкоголя, в условиях их структурно-морфологических повреждений, вследствие алкогольной интоксикации, являются одним из механизмов необратимости патологического влечения к алкоголю, а у высококортикализированных животных приводят к развитию и социально-биологической дезадаптации.

В задачи работы входило:

- 1/ исследование нейрофизиологических механизмов хронического алкоголизма, сформированного в зависимости от уровня временной организации эмоциональных реакций;
- 2/ исследование роли нарушений процессов бодрствование-сон в патогенезе хронического алкоголизма;
- 3/ исследование роли эмоционального стресса в нейрофизиологических механизмах формирования патологического влечения к алкоголю;

4/исследование роли микросоциальных факторов в формировании алкоголизма на модели зоосоциальных отношений у приматов;

5/исследование механизмов терапевтических эффектов биоадаптивного регулирования при хроническом алкоголизме: а/ исследование влияния самостимуляции позитивных 'эмоциогенных' систем мозга на течение экспериментального алкоголизма; б/ исследование влияния транскраниальной анодной микрополяризации мозга и поверхностной анодной микрополяризации надпочечников на течение экспериментального алкоголизма.

Научная новизна исследования заключается в том, что экспериментально подтверждена рабочая гипотеза о том, что одним из основных патогенетических механизмов формирования патологического влечения к алкоголю является нарушение деятельности новой коры ретикуло-лимбической системы обеспечения базисных адаптивных функций организма: бодрствования-сна, эмоций, временной организации положительных эмоциональных реакций. Впервые установлено, что морфо-функциональная система положительного эмоционального подкрепления мозга выступает в роли эндогенного механизма организации новых форм адаптивных реакций при хронической алкоголизации. Выявлено три типа адаптивных ответов системы положительного эмоционального подкрепления, обусловленные особенностями эмоционального реагирования на алкогольную интоксикацию, что выражается в сохранении прежнего высокого уровня влечения к положительной эмоции в фазу повышенного суточного ритма эмоциональной активности, в формировании нового высокого уровня ее функционирования в фазу пониженного суточного ритма, в торможении ее деятельности вследствие истощения морфо-функционального субстрата обеспечения ее активности: в фазы пониженного и повышенного суточного ритма эмоциональной активности.

Получены новые факты о влиянии острого и хронического стресс-воздействия в условиях алкоголизации на процессы мобилизации защитных механизмов мозга, обеспечивающих активацию функциональной сис-

темы положительного эмоционального подкрепления и компенсаторно - приспособительных механизмов перестройки ее биоритмической организации с повышением активности системы положительного эмоционального подкрепления в фазу пониженного суточного ритма эмоциональных реакций, что является отражением активного характера адаптации, способствующему сохранению жизнедеятельности организма в условиях сочетанного действия алкоголизации и стресса.

Установлено, что в условиях алкоголизации у высокоорганизованных животных - приматов наиболее уязвимыми структурами мозга является кора головного мозга, что приводит к нарушению зоосоциальных взаимоотношений, коллективной целенаправленной деятельности и формирует групповую зоосоциальную мотивацию к алкоголю с последующим развитием зоосоциальной дезадаптации.

Экспериментально обосновано применение направленной активации системы положительного эмоционального подкрепления в восстановлении нормального функционирования базисного механизма адаптации цикла бодрствование-сон. Впервые изучено регулирующее и модулирующее влияние транскраниальной анодной микрополяризации мозга и поверхностной анодной микрополяризации надпочечников на лимбико-ретикулярные и симпатoadренергические системы обеспечения цикла бодрствование-сон в условиях алкоголизации.

На защиту выносятся следующие положения:

1/ нейробиологическим субстратом формирования патологического влечения к алкоголю являются ретикуло-лимбические системы мозга и новая кора, обеспечивающие адаптивные функции организма - бодрствование-сон, эмоции, биоритмы;

2/ функциональная система положительного эмоционального подкрепления является основным механизмом адаптации к алкогольной интоксикации; выявленные формы адаптивной организации системы положительного эмоционального подкрепления с сохранением прежнего ее высокого уровня

влечения к положительной эмоции в фазу повышенного суточного ритма эмоциональной активности и формирование ее высокого уровня влечения к положительной эмоции в фазу пониженного суточного ритма являются фактором сохранения жизнедеятельности организма в условиях хронической алкоголизации;

3/временное рассогласование цикла бодрствование-сон, наиболее выраженное при хронической алкоголизации в фазу повышенного суточного ритма эмоциональной активности, отражает напряженное функционирование системы положительного эмоционального подкрепления в бодрствовании, что является одним из патогенетических механизмов алкоголизма.

4/острый и хронический стресс-воздействия, осуществляемые на фоне хронической алкоголизации, являются факторами мобилизации защитных механизмов мозга, что приводит к компенсаторно-приспособительной перестройке временной организации системы положительного эмоционального подкрепления, свидетельствующей об активном, однако неустойчивом характере адаптации, поскольку затем наступает истощение системы положительного эмоционального подкрепления;

5/наиболее уязвимой структурой мозга у высококортикализованных животных - приматов является кора головного мозга, что приводит к нарушению зоосоциальных отношений, выполнению групповой целенаправленной деятельности и формирует зоосоциальную мотивацию к алкоголю;

6/теоретическое и экспериментальное обоснование применения аффективных методов купирования патологического влечения к алкоголю посредством активации естественных процессов саморегуляции.

Высказанные положения определяют теоретическое значение работы.

Практическое значение работы. Данные исследования и их интерпретация способствуют пониманию патогенетических механизмов хронического алкоголизма и выбору патогенетически направленной терапии, прежде всего регуляции эмоциональной сферы процессов бодрствование-

сон и биоритмической организации функций; показывают перспективу использования в клинике алкоголизма таких немедикаментозных методов как биоадаптивное регулирование и транскраниальная анодная микрополяризация мозга и поверхностная анодная микрополяризация надпочечников, которые направлены на активацию естественных процессов саморегуляции.

Апробация результатов исследования. Материалы докладывались на XIV съезде Всесоюзного физиологического общества /Баку, 1983/; II Всесоюзной конференции "Хронобиология и хрономедицина" /Уфа, 1985/; VII Всесоюзном семинаре "Развитие общей теории функциональных систем" /Системные механизмы подкрепления/ /Дагомыс, 1986/; XII съезде Украинского физиологического общества /Львов, 1986/; XV съезде Всесоюзного физиологического общества /Кишинев, 1987/; III Всесоюзной конференции "Хронобиология и хрономедицина" /Ташкент, 1990/; Всесоюзном рабочем совещании и конференции невропатологов Узбекистана /Ташкент, 1991/; научно-практических конференциях ХНИИП /1985-1989 /; заседаниях Харьковского физиологического общества /1986, 1992/.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на \_\_\_\_\_ страницах машинописного текста и состоит из введения и пяти глав /1, 2 - обзор литературы, 3 - материал и методы исследования, 4 - нейробиологические механизмы хронического алкоголизма, включает четыре подглавы, 5 - исследование терапевтических эффектов биоадаптивного регулирования при алкоголизме, включает три подглавы/, заключения и выводов. Работа содержит 44 рисунка и 40 таблиц. Список используемой литературы включает \_\_\_\_\_ научных работ, из них \_\_\_\_\_ работ отечественных и зарубежных авторов.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на 130-ти беспородных крысах-самцах в возрасте 12-15 месяцев, массой 350-450 г в условиях хронического эксперимента и на 7-ми приматах /макаки-яванские/ в условиях свободного поведения с сохранением естествен -

ной иерархической организации. Всего выполнено более 2430 исследований. Для решения поставленных задач применялись следующие методы:

1/стереотаксическая техника ориентации электродов с помощью карт мозга крыс В.Фифковой и Д.Маршала /Я.Буреш с соавт., 1962/;

2/метод самостимуляции мозга по Олдсу и Милнеру /J.Olds, P.Milner, 1954/. Длительность послышки одного раздражения составляла 0,5 с. Раздражение проводилось током прямоугольной формы, частотой 50-100 Гц, силой 50-100 мкА. Частоту реакции самостимуляции регистрировали с помощью автоматического счетчика за каждые 5-ти минутные интервалы в течение 30 мин и одного часа;

3/безусловно-рефлекторную реакцию избегания вызывали путем электрической стимуляции отрицательных эмоциогенных зон вентромедиального ядра гипоталамуса. Минимальная сила тока 10 мкА, максимальная-190 мкА, частота 50 Гц, длительность импульса 0,5 мс;

4/электрическую активность неокортекса, дорзального гиппокампа, миндалевидного комплекса, латерального и медиального гипоталамуса записывали биполярным способом на 8-ми канальном электроэнцефалографе ЕЕЕ - 85 фирмы "Медикор";

5/полиграфическую регистрацию процессов бодрствование-сон проводили в течение 4-6 часов в дневное время с 12 до 18 час на 8-ми канальном электроэнцефалографе ЕЕЕ - 85 фирмы "Медикор". При этом частоту сердечных сокращений и миграму регистрировали с помощью стальных электродов, вживленных под кожу передних конечностей и в область шейных мышц. По электрографическим, электромиографическим и поведенческим характеристикам выделяли бодрствование, поверхностную и глубокую стадии медленного сна, парадоксальный сон /И.Т.Карманова с соавт., 1978/;

6/систолическое артериальное давление регистрировали электроплетизмографическим методом с хвостовой артерии крыс с использованием ртутного манометра и с регистрацией пульсовой волны на экране ин-

дикатора импульсов "ИМ 789" / В.Г.Пинелис с соавт., 1982/;

7/формирование сложного пространственно-временного условно-рефлекторного стереотипа соподчиненных взаимоотношений приматов в процессе выполнения целенаправленной деятельности осуществлялось поэтапно: 1-й этап - формирование прочного индивидуального условно-рефлекторного стереотипа пищевых реакций лидера; 2-й этап - формирование условно-рефлекторного стереотипа первой, затем второй субдоминирующих особей, 3-й этап - формирование условно-рефлекторного стереотипа соподчиненных особей. Сформированный сложный пространственно-временной условно-рефлекторный стереотип соподчиненных взаимоотношений включал последовательное выполнение индивидуальных программ условно-рефлекторного поведения в заданном месте вольера. При анализе условно-рефлекторной деятельности каждого подопытного животного учитывали латентный период условных реакций, время побежки к подкреплению, время преодоления преграды и добывания пищи /открытие банок с пищевым подкреплением/, время съедания. Учитывали поведенческие реакции во время действия условного сигнала и в межсигнальный период.

Экспериментальную модель хронического алкоголизма у крыс создавали путем длительного приема алкоголя в периоды пониженного / с 10 до 12 час / и повышенного / с 16 до 18 час / суточного ритма эмоциональной активности / Берченко О.Г., 1980/, в течение 8-12 месяцев. В первые 6 месяцев алкоголизации животные в состоянии голодной мотивации получали алкоголизированный 15% раствором этанола корм в дозе 1 г/кг, в последующие месяцы концентрацию этанола повышали до 25%, доза составляла 1,2 г/кг.

Приматы в состоянии голодной мотивации принимали /пили/ 15% раствор этанола в течение 21-го дня. Разовая доза составляла 0,5-0,7 г/кг веса животных.

Модель эмоционального стресса у животных создавали путем длительного, в течение часа, в режиме 15 с стимуляции и 10 с перерыва

электрокожного раздражения конечностей на протяжении 40-60 дней и 180 дней.

Немедикаментозную коррекцию функциональных нарушений, вызванных алкоголизацией, осуществляли путем самостимуляции положительных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса и анодной микрополяризации мозга и надпочечников. Самостимуляция мозга осуществлялась в течение 1-го часа на протяжении 7-ми опытных дней в периоды пониженного и повышенного суточного ритма эмоциональной активности. Транскраниальную анодную микрополяризацию мозга осуществляли через парные накожные электроды из нержавеющей стали диаметром 1-2 мм. Во время стереотаксической операции электроды размещали на латеральных участках лобной кости и фиксировали пластмассой. Индифферентный электрод располагали в мышце передней конечности крысы. Анодную микрополяризацию надпочечников осуществляли силой тока 70 мкА в течение 30 минут через накожные поверхностные пластины-электроды из нержавеющей стали площадью 80 мм<sup>2</sup>, расположенные в области надпочечников. Каждому животному ежедневно в течение 5-ти дней проводили последовательные сеансы анодной микрополяризации надпочечников и мозга. Содержание адреналина и норадреналина у этих крыс определяли триоксидиндоловым флуориметрическим методом /А.М.Бару, Т.П.Бойко, 1979/. Исследования проводили совместно с Т.П.Бойко.

После завершения нейрофизиологического эксперимента эвтаназию крыс осуществляли летальной дозой 10% барбитала, электролитически маркировали локализацию электродов в мозгу, верификацию электродов осуществляли на срезах мозга фотоконтактным способом.

Материалы исследований подвергали статистической обработке с использованием критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона /Е.А.Гублер, А.В.Генкин, 1973/. Математический анализ внутрициклической организации показателей бодрствование-сон интактных животных, подвергшихся алкоголизации, а также после направленного влия-

ния на процессы саморегуляции при самостимуляции латерального гипоталамуса и после влияния анодных микрополяризационных токов осуществляли на ЭВМ ДМК-ЭМ по программе корреляционного анализа, разработанной в лаборатории математического моделирования и вычислительной техники НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### I. Нейробиологические механизмы хронического алкоголизма, сформированного в зависимости от уровня временной организации эмоциональных реакций.

Исследования выполнены в хроническом эксперименте на двух сериях животных. Первую серию составили 37 крыс, у которых формирование патологического влечения к алкоголю осуществлялось в фазу пониженного суточного ритма эмоциональной активности, вторую - 27 крыс, у этих животных патологическое влечение к алкоголю формировалось в фазу повышенного суточного ритма. В результате исследований установлено, что длительный прием алкоголя в течение 8-12 мес приводит к дифференцированным изменениям возбудимости эмоциогенных центров латерального гипоталамуса. В связи с этим животные были разделены на группы: с высоким уровнем влечения к положительной эмоции, у которых частота реакции самостимуляции латерального гипоталамуса была свыше 250 посылок за 5 минут, и низким уровнем влечения, с частотой самостимуляции до 250 посылок за 5 минут.

У животных I группы I серии экспериментов вследствие хронической алкоголизации сформировался высокий уровень влечения к положительной эмоции, о чем свидетельствовала высокая частота реакции самостимуляции -  $363,8 \pm 27,2$  посылок за 5 минут. У животных 2 группы I серии экспериментов прием алкоголя вызывал торможение системы положительного эмоционального подкрепления. Реакция самостимуляции латерального гипоталамуса протекала с выраженным ориентировочно-исследовательским компонентом, с паузами, частота нажатий на пе-

даль составляла  $179,7 \pm 24,2$  посылки за 5 минут.

Хроническая алкоголизация, осуществляемая в фазу повышенного суточного ритма эмоциональной активности, не изменила возбудимость эмоциогенных центров латерального гипоталамуса у животных I группы 2 серии экспериментов. У этих животных также, как и у интактных крыс, в данный временной период в естественных условиях жизнедеятельности отмечался высокий уровень влечения к положительной эмоции. Частота реакции самостимуляции латерального гипоталамуса составляла  $350,7 \pm 21,2$  нажатий за 5 минут. У животных 2 группы 2 серии экспериментов отмечалось торможение системы положительного эмоционального подкрепления. Реакция самостимуляции латерального гипоталамуса протекала с выраженным ориентировочно-исследовательским компонентом, с снижением эмоциональной памяти в процессе закрепления и реализации инструментального рефлекса самостимуляции, частота нажатий на педаль составляла  $157,2 \pm 19,4$  посылки за 5 минут.

Следовательно, формирование патологического влечения к алкоголю в зависимости от уровня временной организации положительных эмоциональных реакций приводит к поиску новых форм эмоционального реагирования в условиях алкогольной интоксикации. Полученные экспериментальные данные позволяют выделить три вида эмоционального адаптивного ответа на хронический прием алкоголя, которые включают как сохранение прежнего характера эмоционального реагирования /животные I группы 2 серии экспериментов/, так и формирование новых форм адаптивности, а именно, формирование высокого уровня влечения к положительной эмоции /животные I группы I серии экспериментов/ и торможение деятельности системы положительного эмоционального подкрепления при хронической алкоголизации в фазе пониженности /животные 2 группы I серии экспериментов/ и повышенного суточного ритма эмоциональной активности /животные 2 группы 2 серии экспериментов/.

Выявлено, что в условиях хронической алкоголизации прием очередной дозы этанола как в период пониженной, так и в период повышенной эмоциональной активности не оказывает существенного модулирующего влияния на систему положительного эмоционального подкрепления, вместе с тем подавляет отрицательно-эмоциональные компоненты амбивалентной самостимуляции. Так, частота реакции самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после хронической алкоголизации в фазу пониженного суточного ритма эмоциональной активности составляла: в состоянии лишения этанола  $363,8 \pm 27,2$  посылки за 5 минут /крысы I группы/ и  $179,7 \pm 24,2$  посылки за 5 минут /крысы 2 группы/; после приема очередной дозы этанола, соответственно,  $393,6 \pm 37,3$  и  $179,7 \pm 21,0$  посылки за 5 минут /  $P > 0,05$  /; при алкоголизации в фазу повышенного суточного ритма: в состоянии лишения этанола -  $350,7 \pm 21,2$  посылки за 5 минут /крысы I группы/ и  $157,2 \pm 20,0$  посылки за 5 минут /крысы 2 группы/, после приема очередной дозы этанола, соответственно,  $375,0 \pm 40,4$  и  $160,1 \pm 19,4$  посылки за 5 минут /  $P > 0,05$  /. Вероятно, "угашение" подкрепляющих свойств алкоголя в результате длительной алкоголизации, выявленное в наших исследованиях, обусловлено не только развитием толерантности к алкоголю системы положительного эмоционального подкрепления, но и токсическими эффектами алкоголя, это подтверждается экспериментальными данными В.Е.Слезина, Л.Д.Табулиной, /1984; Л.Н.Пайковой /1988/. С другой стороны можно думать, что адаптивная перестройка функциональной системы положительных эмоций в условиях хронической алкоголизации, в течение 8-12 месяцев, оказывает модулирующее влияние на лимбико-неокортикальные механизмы влечения к алкоголю.

Снижение после приема алкоголя выраженности безусловно-рефлекторной реакции избегания, а также отрицательно-эмоциональных реакции агрессии, страха, тревожности, болевых реакций, характерных для состояния лишения этанола, и особенно четко проявляющихся после приема

очередной дозы алкоголя в фазу пониженного суточного ритма эмоциональной активности, возможно, также является проявлением адаптивных свойств положительных эмоций, предотвращающих организм от чрезмерного эмоционального возбуждения.

Исследования особенностей электрогенеза мозга показали, что хроническая алкоголизация, осуществляемая в фазу пониженного суточного ритма эмоциональной активности, вызывает изменения электрической активности структур лимбико-неокортикальной системы мозга, приводит к синхронизации биопотенциалов на ЭЭГ новой коры и к гипервозбудимости, вплоть до судорожной активности в структурах лимбической системы мозга: гиппокампе, гипоталамусе, миндалевидном комплексе с последующим вовлечением в судорожный процесс новой коры. Характерным в состоянии лишения этанола является развитие монотропной гиперсинхронной альфа-подобной активности. Прием очередной дозы этанола приводит к кратковременному купированию пароксизмальной и судорожной активности. Ведущими структурами в развитии пароксизмальной и судорожной активности являются гиппокамп и гипоталамус.

Хроническая алкоголизация, осуществляемая в фазу повышенного суточного ритма эмоциональной активности, приводит к развитию судорожных проявлений изначально в гипоталамусе с последующим распространением на гиппокамп и новую кору, а иногда и миндалевидный комплекс. Очередной прием алкоголя подавляет пароксизмальную и судорожную активность с последующей ее экзальтацией, динамичностью, миграцией фокуса. Выявленные в условиях хронической алкоголизации стойкие проявления гиперсинхронной судорожной активности мы рассматриваем как крайнюю форму выражения напряженного функционирования структур лимбико-неокортикальной системы мозга / Ф.П.Ведяев, 1975/, как электрографический коррелят формирования патологического влечения к алкоголю, что согласуется с представлениями Т.М.Воробьевой /1977/ о гиперсинхронной электрической активности как электрографическом

миркере формирования патологического влечения к алкоголю. Отличительной особенностью электрогенеза мозга животных с низким уровнем влечения к положительной эмоции вследствие хронической алкоголизации являлось развитие депрессии на ЭЭГ гипоталамуса, что свидетельствует об истощении гипоталамических механизмов активации в условиях алкоголизации.

## 2. Исследование роли нарушений процессов бодрствование-сон в механизмах хронического алкоголизма.

Учитывая то обстоятельство, что цикл бодрствование-сон и эмоции являются базисными в адаптивных реакциях организма, можно предположить, что их срыв в условиях хронической алкоголизации является одним из узловых механизмов в патогенезе алкоголизма. В связи с этим нами были изучены нейрофизиологические механизмы организации цикла бодрствование-сон в условиях хронического экспериментального алкоголизма, сформированного в различные фазы суточного ритма эмоциональной активности крыс.

Детальный анализ полиграмм 26 крыс, зарегистрированных после хронической алкоголизации, осуществляемой в фазу пониженного суточного ритма эмоциональной активности, выявил изменения структуры цикла бодрствование-сон. Общая продолжительность бодрствования составляла 38,7%, в то время как у интактных животных - 30,5%. Длительные периоды активного бодрствования чаще всего возникали после стадии глубокого медленного сна и парадоксального сна. Обнаружено снижение циклов сна за 3 часа непрерывной регистрации до  $6,0 \pm 0,6$ ; у интактных животных за данный период регистрации количество циклов составляло  $9,2 \pm 0,2$  / P < 0,05/. Увеличился латентный период сна до  $34,4 \pm 5,7$  мин, у интактных крыс составлял  $20,3 \pm 7,8$  мин. Фаза медленного сна составляла 52,3%, у интактных животных - 58,7%. Представленность поверхностного медленного сна была 20,5%, глубокого - 31,8%, у интактных животных - соответственно 17,6% и 41,1%. При этом обращает

внимание значительное снижение стадии глубокого медленного сна. Фаза парадоксального сна в сравнении с интактными животными снизилась до 9,0%, в то время как в состоянии нормы составляла 10,8%. Выявлены структурные изменения медленноволнового сна в виде "мозаичности", т.е. вкраплений парадоксального сна длительностью 10-20 с в стадию глубокого медленного сна.

Анализ полиграмм бодрствование-сон 19 крыс, зарегистрированных после хронической алкоголизации, проводимой в фазу повышенного суточного ритма эмоциональной активности, выявил значительное повышение фазы бодрствования, которая составляла 47,9%. Увеличение фазы бодрствования сочеталось с проявлением чрезмерной возбудимости в поведении животных и обусловлено активацией ретикуло-кортикальных и гипоталамокортикальных механизмов мозга. Отмечается снижение количества циклов сна за 3 часа непрерывной регистрации до  $4,8 \pm 0,5$ , в сравнении с контрольными животными -  $9,2 \pm 0,2$  /P < 0,05/. Эпизоды активного бодрствования чаще всего возникали после стадии поверхностного медленного сна, которая составляла 17,1%. Отмечалось резкое подавление стадии глубокого медленного сна, которая составляла 28,1%. Угнетение стадии глубокого медленного сна, по-видимому, обусловлено истощением механизмов генерации "дельта-сна" как одного из звеньев пассивной защиты вследствие их длительного перенапряжения при хронической алкогольной интоксикации /Латаш Л.П., 1965/, причем, напряженное функционирование систем, регулирующих "дельта-сон", происходит при приеме алкоголя в фазу повышенной эмоциональной активности животных.

У животных, получавших алкоголь в фазу повышенного суточного ритма эмоциональной активности, выявлено значительное подавление фазы парадоксального сна до 6,9%. Часто регистрировались короткие фрагменты парадоксального сна или же чередование коротких фаз медленного и парадоксального сна, что является показателем дезорга-

низации адаптивных механизмов мозга в условиях хронической алкоголизации, одним из проявлений нарушений возбудимости ретикулярной формации мозга и заднего гипоталамуса, регулирующих ритmicность сна / М. Kawakami et al., 1972; Т. Radil - Weiss, 1977 /. Средняя продолжительность эпизода парадоксального сна снизилась до  $2,0 \pm 0,11$  мин в сравнении с ее значениями у интактных крыс -  $2,7 \pm 0,11$  мин и у животных после хронической алкоголизации -  $2,4 \pm 0,08$  мин /Р  $\leq 0,05$ /. В связи с этим, необходимо отметить проявления полска механизмов развития парадоксального сна, о чем свидетельствовало падение тонуса миограммы в глубоком медленном сне перед развитием парадоксального сна. Возможно, такой опережающий характер проявлений тонического компонента является облегчающим фоном для развития фазы парадоксального сна. Исходя из положения о роли парадоксального сна в сохранении нормального функционирования эмоциональных структур мозга в течение цикла бодрствование-сон /Т. Н. Ониани, 1980/ редукция фазы парадоксального сна при приеме алкоголя в период повышенной эмоциональной активности является проявлением нарушений механизмов регуляции эмоций в бодрствовании. Заслуживают внимания изменения электрографических характеристик сна. В фазе бодрствования на ЭЭГ лимбико-неокортикальных структур регистрировались частые всплески тета- и альфа-подобной активности. Выявлено развитие пароксизмальной активности сложной структуры в фазе медленного сна, преимущественно в стадии поверхностного медленного сна у животных, получавших алкоголь в фазу повышенного суточного ритма эмоциональной активности. В стадии глубокого медленного сна отмечались элементы судорожной электрической активности в миндалевидном комплексе и гипоталамусе в виде одиночных и групп острых волн и комплексов пик-волна. Развитие пароксизмальной активности обнаружено в переходных состояниях от медленноволнового к парадоксальному сну с миграцией ее фокуса на ЭЭГ. Выявлена депрессия ЭЭГ гипоталамуса как

в фазе медленноволнового, так и парадоксального сна у животных с повышением артериального давления до  $133,6 \pm 3,8$  мм рт.ст. вследствие хронической алкоголизации.

В фазе парадоксального сна регистрировались комплексы пароксизмальной активности сложной структуры на ЭЭГ гиппокампа, гипоталамуса, миндалевидного комплекса с вовлечением новой коры. Усиление пароксизмальной электрической активности у животных после хронической алкоголизации в фазу повышенного суточного ритма эмоционального реагирования выявлено в последних циклах сна. Представленные данные свидетельствуют о взаимосвязи лимбико-неокортикальных механизмов формирования патологического влечения к алкоголю, пароксизмальной и судорожной активности в цикле бодрствование-сон, что согласуется данными Т.М.Воробьевой /1977/, Л.Н.Пайковой /1985/, В.В.Гейко /1990/. Выделять значение той или иной фазы сна в возникновении эпилептиформной активности представляется сложным. Так, ее проявления зафиксированы в бодрствовании, переходных состояниях от бодрствования ко сну, а также медленноволнового сна к парадоксальному, в фазах медленноволнового и парадоксального сна. При этом обращает внимание различный характер структуры пароксизмальной и судорожной активности и степень ее проявления. Как показали исследования, нарушения баланса между синхронизирующими и десинхронизирующими механизмами мозга, что имеет место в переходных состояниях, является благоприятным фоном для проявления пароксизмальной и судорожной активности. Представляет интерес факт, обнаруженный нами, что при алкоголизации, осуществляемой в фазу повышенной эмоциональной активности, развитию фазы парадоксального сна предшествует возникновение пароксизмальной активности с включением судорожных разрядов на ЭЭГ гипоталамуса что является одним из механизмов редукции парадоксального сна и согласуется с данными М.Г.Коридзе и соавт. /1977/. Обращает внимание диссоциированные изменения электро-

графических коррелятов парадоксального сна в виде: десинхронизации электрической активности новой коры, гиппокампа, гипоталамуса и синхронизации биопотенциалов миндалевидного комплекса; десинхронизации в новой коре и гиппокампа и синхронизации электрической активности гипоталамуса или же гипоталамуса и миндалевидного комплекса. Наблюдалась синхронизация электрической активности структур лимбической системы и новой коры, характерная для фазы медленноволнового сна, сочетающаяся с резким снижением тонуса миограммы шейных мышц. Описанные изменения отражают разобщение деятельности механизмов регуляции сна в условиях хронической алкоголизации.

### 3. Исследование роли эмоционального стресса в нейрофизиологических механизмах формирования патологического влечения к алкоголю.

Учитывая то обстоятельство, что стрессы являются инициирующим фактором усиленного потребления алкоголя, так как этанол снижает эмоциональную напряженность, вызывает восстановление изменений сердечно-сосудистой системы, нейромедиаторных функций /С.А.Егорсенко, А.Б.Кампов-Полевой, 1980; Л.П.Бакуменко, 1985, 1987; Н.Н.Власова, 1987; В.А.Громова, 1986; Nach Frank, 1987; M.Sparrow, 1987/, мы посвятили специальные исследования нейрофизиологическим особенностям формирования патологического влечения к алкоголю в условиях длительного действия эмоционального стресса.

Как показали результаты исследований, проведенные на 22 крысах, острое стресс-воздействие в виде электрокожного раздражения конечностей животных, осуществляемое на фоне хронической алкоголизации, приводит к повышению частоты реакции самостимуляции латерального гипоталамуса как в фазу пониженного, так и в фазу повышенного суточного ритма эмоциональной активности крыс. Значения частоты самостимуляции в фазу пониженного суточного ритма составляли в состоянии лишения этанола -  $246,5 \pm 30,3$  посылок за 5 минут, после стресс-воздействия -  $360,2 \pm 29,0$  посылок за 5 минут / $P < 0,05$  /; в фазу повы-

шенного суточного ритма эмоциональной активности в состоянии лишения этанола -  $220,9 \pm 28,2$  посылки за 5 минут; после стресс-воздействия -  $285,0 \pm 37,4$  посылки за 5 минут. Прием этанола в этой ситуации оказывает облегчающее действие на течение реакции самостимуляции латерального гипоталамуса. Значения частоты реакции самостимуляции в фазу пониженного суточного ритма после приема очередной дозы этанола составляли  $262,7 \pm 42,9$  посылки за 5 минут, после стресс-воздействия и приема этанола -  $351,4 \pm 28,4$  посылки за 5 минут /P < 0,05/ в фазу повышенного суточного ритма - соответственно,  $193,1 \pm 28,2$  посылки за 5 минут и  $251,7 \pm 21,7$  посылки за 5 минут. Отмечается активация электрической активности новой коры и лимбических образований мозга, частичное подавление пароксизмальной активности. Таким образом, острый стресс на фоне хронической алкоголизации является фактором мобилизации защитных механизмов мозга, обеспечивающих адаптивное поведение с активацией функциональной системы положительных эмоциональных реакций и механизмов регуляции общей физиологической активности. Обращает внимание, что острый стресс повышает чувствительность эмоциогенных "центров" гипоталамуса к введению алкоголя, в связи с этим можно думать, что подкрепляющие, стимулирующие эффекты алкоголя возможны лишь в условиях, когда система положительного эмоционального подкрепления находится в функционально активном состоянии.

В условиях хронического стресс-воздействия повышалась активность системы положительного эмоционального подкрепления как в состоянии лишения алкоголя, так и после приема его очередной дозы в фазу пониженного суточного ритма эмоциональной активности. Это проявлялось не только в повышении частоты реакции самостимуляции, которая составляла на 5-, 10-, 15-, 20-е стресс-воздействие в состоянии лишения этанола / $335,2 \pm 38,0$ ;  $272,6 \pm 22,8$ ;  $379,2 \pm 62,5$ ;  $317,6 \pm 42,6$  посылки за 5 минут и достоверно /P < 0,1/ отличалась на 15-е стресс-воздействия от исходных значений -  $246,5 \pm 30,3$  посылки за 5

минут, а после приема этанола соответственно  $353,6 \pm 46,9$ ;  $331,0 \pm 17,8$ ;  $343,9 \pm 49,0$ ;  $231,1 \pm 48,5$  посылки за 5 минут и достоверно  $P < 0,05$  отличались на 10-е стресс-воздействие от исходных значений -  $262,7 \pm 42,9$  посылки за 5 минут, но и в возникновении реакции самостимуляции при электрическом раздражении других "нейтральных" структур лимбической системы мозга.

Хроническое стресс-воздействие при алкоголизации животных в фазу повышенного суточного ритма эмоциональной активности приводило к фазовым изменениям активности положительных эмоциональных реакций. Первый этап в течение 10-ти дней характеризовался высоким уровнем активности системы положительного эмоционального подкрепления. Частота реакции самостимуляции латерального гипоталамуса на 5- и 10-е дни стрессового воздействия в состоянии лишения этанола составляла  $275,8 \pm 35,0$  и  $269,9 \pm 24,3$  посылки за 5 минут, после приема этанола - соответственно  $285,5 \pm 10,4$  и  $301,3 \pm 36,7$  посылки за 5 минут и достоверно  $P < 0,05$  отличалась на 10-е стресс-воздействие от исходных значений -  $193,1 \pm 28,2$  посылки за 5 минут. Второй этап характеризовался истощением, при этом частота реакции самостимуляции латерального гипоталамуса на 15- и 20-е стресс-воздействие в состоянии лишения этанола была  $228,4 \pm 56,4$  и  $236,8 \pm 58,2$  посылки за 5 минут, после приема алкоголя - соответственно  $255,6 \pm 29,0$  и  $227,3 \pm 56,5$  посылки за 5 минут.

Таким образом, хроническое стресс-воздействие на фоне хронической алкоголизации инициирует процессы биоритмической адаптации, что проявляется в адаптивной перестройке режима деятельности системы положительного эмоционального подкрепления: в повышении ее тонуса в фазу пониженного суточного ритма эмоциональной активности и в восстановлении активности с последующим ее истощением в фазу повышенного суточного ритма положительных эмоциональных реакций, что страшает активный характер процесса адаптации, направленный на

формирование и становление новых форм адаптивного ответа в условиях действия двух возмущающих факторов алкоголизации и стресса.

Изменения электрической активности новой коры и структур лимбической системы мозга в процессе стрессового воздействия животных, подвергшихся ранее хронической алкоголизации, характеризовались развитием десинхронизации биопотенциалов новой коры и усилением судорожных и пароксизмальных реакций на ЭЭГ лимбических структур. По мере нарастания стрессового воздействия происходило усложнение структуры пароксизмальной активности, обогащение элементами судорожных реакций, проявление медленных колебаний с острыми вершинами, развитие гиперсинхронной электрической активности. Спустя 10-15 дней стрессового воздействия отмечалось стойкое повышение артериального давления, показатели которого в фазу пониженного суточного ритма эмоциональной активности составляли  $140,6 \pm 4,6$  мм рт. ст., в фазу повышенного суточного ритма -  $142,0 \pm 8,5$  мм рт. ст., то есть происходило формирование сосудистого синдрома эмоционального стресса. Введение этанола на этом фоне приводило к последующему усугублению нарушений электрогенеза мозга и гемодинамики.

Таким образом, в условиях хронической алкоголизации и хронического стресс-воздействия происходит интеграция функциональных систем патологического влечения к алкоголю и эмоционального стресса, вследствие чего формируется стойкий очаг ревербирующего возбуждения на уровне лимбической системы мозга и новой коры, с последующим нарушением регуляции сосудистых функций.

#### 4. Исследование структуры иерархического пространственно-временного стереотипа условных рефлексов в норме и при алкоголизации.

Существует точка зрения, что изменение поведения, особенно сложных форм целенаправленной деятельности, ее программирование и оценка наиболее полно отражают нарушения психической адаптации в

ответ на стресс воздействие, алкоголизацию / М.М.Хананашевли, 1978,1983; Е.А. Хасабов,1978;Т.Г.Урмачеева с соавт.,1987; А.М. Чирков с соавт. 1987,1989 /. Поэтому возникла необходимость в исследовании высших корковых функций,определяющих как психофизиологические особенности индивидуального поведения, так и характер микросоциальных отношений в группе при выполнении целенаправленной деятельности в условиях алкоголизации. Исследования проведены на 7-ми приматах макаках-яванских в условиях сохранения естественной иерархической организации.

Как показали результаты исследований, алкоголизация,проводимая в течение 21-го дня,изменила высшую нервную деятельность животных,что проявилось в нарушении выполнения программ индивидуального пространственно-временного стереотипа условных рефлексов а также пространственно-временного стереотипа группового целенаправленного поведения,двигательных,эмоциональных реакций, внутригрупповых отношений,вследствие которых происходили изменения иерархических отношений в группе. Выявлена зависимость изменений индивидуального поведения и условно-рефлекторной деятельности от рангового положения в группе, а также от сроков алкоголизации.

Наиболее выраженные изменения поведения лидера и его условнорефлекторной деятельности отмечались в ранние сроки алкоголизации. Острая алкогольная интоксикация вызывала развитие поведенческих,двигательных,эмоциональных реакций по тормозному типу. На второй день после приема алкоголя у лидера отмечалось торможение латентных периодов условных рефлексов,которые составляли  $6,7 \pm 0,5$  с, исходные значения их были  $2,47 \pm 0,36$  с /  $P < 0,01$ /. Дифференцировки полностью растормаживались. Однако, в процессе алкоголизации условно-рефлекторная деятельность лидера восстанавливалась.Средние значения латентных периодов условных рефлексов в течение 20-ти дней приема алкоголя составляли  $3,65 \pm 0,88$  с в

сравнении с исходными показателями -  $2,47 \pm 0,56$  с. Практически не изменились величины временных побегов к подкреплению и реакции преодоления преграды и открывания банок с подкреплением. Со стороны эмоциональной сферы у лидера в процессе алкоголизации происходило усиление реакций положительного эмоционального знака, что приводило к снижению доминирующей роли лидера и изменению иерархии отношений в группе. Данные, полученные на приматах в исследованиях А.М. Чиркова с соавт. /1989/, J. Winslow, K. Miczek, /1985/, также указывают на снижение агрессивного поведения доминирующего самца и ослабление его доминирующей роли после приема алкоголя.

Отклонения в поведении в процессе алкоголизации выявлены у I-й субдоминирующей особи, что проявлялось в развитии общей психической заторможенности, снижении двигательных реакций, торможении условно-рефлекторной деятельности, выпадении ее индивидуальной программы условных рефлексов в цикле пространственно-временного стереотипа.

Условно-рефлекторный стереотип пищевого поведения 2-й субдоминирующей особи в процессе алкоголизации оставался сохранным. Средние значения латентных периодов условных рефлексов в течение алкоголизации составляли  $4,1 \pm 0,7$  с, время побегов к условному раздражителю -  $2,2 \pm 0,1$  с, время преодоления преграды и добывания пищи -  $18,7 \pm 4,1$  с, исходные значения до алкоголизации составляли соответственно  $4,04 \pm 2,6$  с;  $2,24 \pm 1,2$  с;  $7,8 \pm 2,3$  с, то есть после алкоголизации достоверно /  $P < 0,05$  / увеличилось время преодоления преграды и добывания пищи. Это обусловлено нарушением иерархической организации приматов и проявлялось в активном включении лидера и детеныша I-й субдоминирующей особи в программу условных рефлексов 2-й субдоминирующей самки. Включение детеныша в выполнение программы пространственно-временного группового стереотипа услов-

них рефлексов обусловлено тем, что имея доступ к этанолу, животное растормаживалось за счет подавления пассивно-оборонительных реакций страха и реализовывало программу доминирующих особей. Очевидно, алкоголь на ранних сроках алкоголизации выступает как антистрессорный фактор для животных со слабым возбудительным процессом, что согласуется с данными А.М. Чиркова с соавт. /1989 / о появлении агрессивных реакций со стороны субдоминантных и низкоранговых особей в отношении доминантного животного после однократного приема алкоголя.

Таким образом, алкоголизация приводит к изменениям внутривидовых взаимоотношений приматов при выполнении целенаправленной деятельности. Наиболее уязвимым звеном в организации структуры иерархии является система доминирования, срыв которой приводит к этапным изменениям звеньев иерархии. Начальный этап нарушения иерархии формируется в процессе алкоголизации, что проявляется в снижении доминирующей роли лидера и I-й субдоминирующей самки, в растормаживании поведения субдоминирующих особей, формировании групповой зоосоциальной мотивации к алкоголю. Второй этап формируется в посталкогольном периоде и проявляется в притяжении прежде соподчиненных особей на доминирующее положение в группе; а также перемещении субдоминирующих и соподчиненных особей на низший ранговый уровень иерархической организации.

Тонким критерием изменения поведения животных при выполнении группового пространственно-временного стереотипа условных рефлексов пищевого поведения в условиях алкоголизации является нарушение индивидуальных стереотипов условно-рефлекторной деятельности, что обусловлено не только алкоголизацией, но и особенностями индивидуального типологического реагирования приматов на нарушение микросоциальных отношений в группе.

5. Влияние самостимуляции положительных эмоциогенных систем мозга на течение экспериментального алкоголизма у крыс.

Учитывая обоснованные многими клиническими и экспериментальными работами выводы о риске применения психофармакологических препаратов в лечении алкоголизма, которые могут выступать в качестве замещающих алкоголь средств, а также известный дефицит высокоэффективных препаратов, их разнообразие побочных эффектов, важным аспектом проблемы алкоголизма является поиск и разработка биологических подходов повышения устойчивости к алкогольной интоксикации на основе активации процессов адаптации. Основываясь на наших данных о том, что важную роль в патогенезе алкоголизма играет нарушение временной организации цикла бодрствование-сон и структуры сна, представляло интерес исследовать каким образом возможно управление этими процессами без лекарственных средств. Принимая во внимание тот факт, что система положительного эмоционального подкрепления имеет суточную периодику своей активности /О.Г. Берченко, 1980/ и является универсальным механизмом самоадаптации /Т.М. Воробьева, 1987, 1990/, была поставлена задача изучить регуляторные возможности системы положительного эмоционального подкрепления в обеспечении уровня бодрствования и сна.

Исследования выполнены на 20-ти крысах, которые получали алкоголь в фазу пониженного /10 крыс/ и повышенного /10 крыс/ суточного ритма эмоциональной активности. Как показали результаты экспериментов, положительные эмоциональные реакции животных, получавших алкоголь в период пониженной эмоциональной активности /I группа крыс/, характеризовались высоким уровнем влечения к положительной эмоции в процессе сеансов самостимуляции латерального гипоталамуса. Средние значения частоты реакции самостимуляции в группе в состоянии лишения алкоголя составляли  $307,1 \pm 29,8$  посылка за 5 минут. В процессе сеансов самостимуляции отмечалось достоверное

повышение частоты реакции самостимуляции на 3-, 4-, 6-, 7-е опытные дни. При этом значения частоты реакции самостимуляции составляли  $433,7 \pm 49,5$  посылок за 5 минут /  $P < 0,05$  /;  $406,4 \pm 38,7$  посылок за 5 минут /  $P < 0,1$  /;  $398,3 \pm 18,8$  и  $315,6 \pm 26,1$  посылок за 5 минут /  $P < 0,05$  / соответственно.

Количественный анализ полиграмм бодрствования-сна этих животных показал изменения в сравнении с структурой бодрствования-сна после хронической алкоголизации. Общая продолжительность бодрствования составляла 27,8%, у интактных животных - 30,5%. Представленность стадии поверхностного медленного сна не изменилась и составляла 20,9%, после хронической алкоголизации - 20,5%; доля глубокого медленного сна возросла и составляла 39,0%, после хронической алкоголизации - 31,9%. Фаза парадоксального сна увеличилась до 12,3% в то время как после хронической алкоголизации составляла 9,0%. Вместе с тем, средняя продолжительность эпизода парадоксального сна после сеансов самостимуляции не изменилась и составляла  $2,3 \pm 0,3$  мин, после хронической алкоголизации -  $2,4 \pm 0,08$  мин. Очевидно, представленность фазы парадоксального сна после сеансов самостимуляции латерального гипоталамуса увеличилась за счет количества циклов сна, которое восстановилось до уровня интактных животных и составляло  $8,9 \pm 0,7$ , у интактных крыс -  $9,2 \pm 0,2$ , после хронической алкоголизации  $6,0 \pm 0,1$ . Обращает внимание подавление структурных изменений сна, проявляющихся в виде "мозаичности" в условиях хронической алкоголизации. Таким образом, самостимуляция латерального гипоталамуса улучшает ритмичность сна, что согласно гипотезе К.Гехта /1985/ является важным критерием в оценке качества сна.

Качественный анализ полиграмм бодрствование-сон, зарегистрированных после сеансов самостимуляции латерального гипоталамуса, выявил подавление гиперсинхронной пароксизмальной активности, регистрируемой после хронической алкоголизации, на ЭЭГ новой коры и струк-

тур лимбической системы мозга. В переходных состояниях от глубокого медленного сна к парадоксальному отмечалась качественная перестройка электрической активности на ЭЭГ гиппокампа, где высокоамплитудная альфа-подобная активность замещалась участками тета-ритма. В фазе парадоксального сна регистрировался регулярный тета-ритм с его распространением на ЭЭГ новой коры, гипоталамуса, миндалевидного комплекса. Необходимо отметить развитие в фазе парадоксального сна пароксизмальной и судорожной активности, доминирование ее на ЭЭГ гиппокампа, где регистрировались пароксизмальные комплексы с включением острых волн и быстрых колебаний. Обращает внимание проявления "амигдаллярного" ритма, частотой 16-24 Ц, элементов судорожной активности на ЭЭГ миндалевидного комплекса, что коррелировало с увеличением представленности фазы парадоксального сна. С учетом данных об активирующем влиянии гипоталамуса на миндалевидный комплекс /Т. Tokizane, 1965; A. Kreindler, M. Steriade, 1966/, а также принимая во внимание значение миндалевидного комплекса в регуляции баланса эмоций /П. В. Симонов, 1981/, возникновение амигдаллярного ритма на ЭЭГ парадоксального сна у крыс-алкоголиков после сеансов самостимуляции латерального гипоталамуса является проявлением активации функциональной системы положительного эмоционального подкрепления.

Изучение влияния самостимуляции латерального гипоталамуса на механизмы регуляции цикла бодрствование-сон животных, получавших алкоголь в период повышенной эмоциональной активности, проведено на 2-х группах крыс / 2 и 3 группы животных /. Вторую группу составили крысы, у которых в процессе алкоголизации и сеансов самостимуляции сохранился высокий уровень влечения к положительной эмоции. Третью группу составили животные, у которых уровень влечения к положительной эмоции вследствие алкоголизации и сеансов самостимуляции оказался низким.

В состоянии лишения этанола средние значения частоты реакции самостимуляции латерального гипоталамуса 2-й группы крыс составляли  $370,6 \pm 46,5$  посылок за 5 минут. В течение семи последовательных сеансов самостимуляции отмечалось достоверное повышение ее частоты на 2-, 3-, 4-, 5-, 7-е дни, которым соответствовали значения  $521,7 \pm 51,7$  посылок за 5 минут /  $P < 0,1$  /;  $570,3 \pm 70,8$  посылок за 5 минут /  $P < 0,05$  /;  $498,1 \pm 38,6$  посылок за 5 минут /  $P < 0,1$  /;  $525,9 \pm 36,7$  и  $492,2 \pm 29,6$  посылок за 5 минут /  $P < 0,05$  /.

Анализ структуры цикла бодрствование-сон этих животных показал снижение фазы бодрствования до 43,5%, после хронической алкоголизации - 47,9%. Представленность стадий поверхностного и глубокого медленного сна не изменилась в сравнении с ее значениями после хронической алкоголизации и составляла 19,4% и 28,1%, после хронической алкоголизации - 17,1% и 28,6% соответственно. Существенное влияние оказала самостимуляция положительных эмоциогенных "центров" латерального гипоталамуса на представленность фазы парадоксального сна. Доля фазы парадоксального сна составляла 9,0%, после хронической алкоголизации - 6,9%. Увеличение представленности фаз произошло за счет возрастания длительности эпизодов. Средняя продолжительность эпизода парадоксального сна после сеансов самостимуляции латерального гипоталамуса составляла  $2,5 \pm 0,3$  мин, после хронической алкоголизации -  $2,0 \pm 0,2$  мин. Отмечается также и улучшение циклической организации сна. Количество циклов сна после сеансов самостимуляции латерального гипоталамуса увеличилось до  $6,2 \pm 1,2$  за 3 часа непрерывной регистрации, в то время как после алкоголизации за данный период регистрации количество циклов составляло  $4,8 \pm 0,5$ . Полученные факты подтверждают положение о вхождении системы неспецифического эмоционального подкрепления в систему парадоксального сна / Л.П.Латаш, 1975; Т.Н.Ониани, 1976; Э.М.Меликов с соавт., 1990; S. Steiner et al., 1972 / . А с другой сторо-

ны, увеличение фазы парадоксального сна свидетельствует о повышении адаптивных возможностей организма крыс-алкоголиков вследствие активации системы положительного эмоционального подкрепления, что согласуется с представлениями В.С.Ротенберга, В.В.Аршавского, /1979/ об адаптивной функции фазы парадоксального сна.

Качественный анализ полиграмм бодрствования-сна животных 2-й группы показал подавление пароксизмальной гиперсинхронной активности на ЭЭГ бодрствования после сеансов самостимуляции латерального гипоталамуса. Вместе с тем на ЭЭГ-картине поверхностного медленного сна отмечалась диффузная судорожная активность, на ЭЭГ гипоталамуса регистрировались комплексы пик-волна, медленные колебания, модулированные острыми волнами. В парадоксальном сне доминировала тета-активность на ЭЭГ новой коры, гиппокампа, гипоталамуса, с волнообразными изменениями частотных характеристик тета-ритма на ЭЭГ новой коры и его модуляцией острыми волнами на ЭЭГ гипоталамуса, что свидетельствует о высоком эмоциональном напряжении организма в обеспечении процессов саморегуляции. Показателями напряженного функционирования регуляторных механизмов являются проявления элементов пароксизмальной и судорожной активности, а также регулярного низкоамплитудного бета-ритма на ЭЭГ лимбико-неокортикальных структур мозга в бодрствовании и во сне. Отмечая регуляторное влияние активации функциональной системы положительного эмоционального подкрепления, следует сказать, что наряду с нормализацией количественных и качественных показателей сна имеют место диссоциированные изменения фазы парадоксального сна. Однако, превалирование у этих животных элементов адаптации над элементами дезадаптации позволяет в целом положительно оценить эффекты направленной активации системы положительного эмоционального подкрепления на механизмы саморегуляции цикла бодрствование-сон.

Подтверждением положительного влияния самостимуляции латерального гипоталамуса на процессы регуляции цикла бодрствования-сон у животных, подвергшихся хронической алкоголизации / крысы I и 2 группы/, являются данные корреляционного анализа. С его помощью установлено, что самостимуляция латерального гипоталамуса приводит к снижению числа положительных корреляционных связей между показателями внутрициклической организации бодрствования-сна, вызывает восстановление характера связей, проявляющееся не только в повышении или снижении значений коэффициента корреляции, но и в восстановлении знака направленности корреляционных отношений. Обращает внимание соответствие динамического характера перестроек корреляционных отношений профилю корреляционных отношений между показателями бодрствование-сон интактных животных. Особенно четко проявляется регулирующее влияние активации системы положительного эмоционального подкрепления у животных, подвергшихся хронической алкоголизации в фазу пониженного суточного ритма эмоциональной активности. Феномен изменения числа, направления и характера корреляционных связей, как считает Моисеева Н.И. /1978/, является одним из проявлений механизмов регуляции сна. В связи с этим, выявленный характер перестроек корреляционных отношений между показателями бодрствование-сон после сеансов самостимуляции латерального гипоталамуса является отражением регуляторных влияний активации системы положительного эмоционального подкрепления на процессы бодрствование-сон животных, подвергшихся хронической алкоголизации.

У животных 3-й группы с низким уровнем влечения к положительной эмоции вследствие хронической алкоголизации, осуществляемой в фазу пониженного суточного ритма эмоциональной активности, реакция самостимуляции латерального гипоталамуса протекала вяло, имела амбивалентный характер с выраженным отрицательно-эмоциональным

компонентом. Средние значения частоты самостимуляции в состоянии лишения этанола составляли  $175,7 \pm 27,1$  посылка за 5 минут. В течение семи опытных дней самостимуляция латерального гипоталамуса приводила к активации системы положительного эмоционального подкрепления. Значения частоты самостимуляции на 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-е дни составляли  $210,5 \pm 34,5$  посылка за 5 минут;  $184,4 \pm 55,2$  посылка за 5 минут;  $269,2 \pm 52,5$  посылка за 5 минут;  $221,0 \pm 48,7$  посылка за 5 минут;  $262,9 \pm 50,9$  посылка за 5 минут;  $232,7 \pm 36,4$  и  $321,6 \pm 71,0$  посылка за 5 минут, соответственно. Однако, в связи с большим разбросом значений частоты реакции самостимуляции изменения оказались не достоверными /  $P > 0,05$  /.

Анализ полиграмм бодрствование-сон животных 3 группы после сеансов самостимуляции латерального гипоталамуса не выявил существенного ее влияния на улучшение характеристик сна. Так, общая продолжительность бодрствования увеличилась и составляла 59,6%, после хронической алкоголизации - 47,9%. Значительно увеличилась продолжительность эпизодов бодрствования, возникающих после фаз медленноволнового и парадоксального сна. Средняя продолжительность эпизода бодрствования составляла  $14,9 \pm 5,2$  мин, в то время как после хронической алкоголизации -  $6,7 \pm 1,3$  мин, а у интактных крыс -  $3,2 \pm 0,8$  мин. Представленность фазы медленноволнового сна уменьшилась до 35,2%, после хронической алкоголизации составляла 45,2%. Стадия поверхностного медленного сна составляла 24,4%, после хронической алкоголизации - 17,1%, в то время как представленность стадии глубокого медленного сна снизилась до 10,8%, после хронической алкоголизации - 28,1%. Представленность фазы парадоксального сна составляла 5,2%, после хронической алкоголизации - 6,9%, сократилось и время длительности эпизода парадоксального сна до  $1,6 \pm 0,2$  мин, после хронической алкоголизации -  $2,0 \pm 0,2$  мин.

Качественный анализ полиграмм бодрствования-сна этих живот-

ных выявил в фазе бодрствования выраженную пароксизмальную активность с включением элементов судорожных проявлений на ЭЭГ лимбико-неокортикальной системы. Фокус пароксизмальной активности находился на ЭЭГ гиппокампаде наблюдалась динамическая перестройка структуры пароксизмов с включением участков бета-активности. В стадии поверхностного медленного сна отмечалось усиление представленности и степени выраженности пароксизмальной активности. В стадии глубокого медленного сна наблюдались длительные до 3-х минут, эпохи мономорфной дельта-активности на ЭЭГ гипоталамуса, развитию которой предшествовала выраженная судорожная активность типа одиночных и групп острых волн на ЭЭГ гиппокампа. В фазе парадоксального сна на фоне тета-ритмии отмечалась пароксизмальная и судорожная активность в виде локальных пароксизмов альфа-подобной активности, пароксизмальных комплексов острая-медленная волна, полиморфных дельта-колебаний с включением в структуру пароксизмов бета-веретен.

Таким образом, как показали наши исследования, проведенные на трех группах крыс с высоким и низким уровнем влечения к положительной эмоции, регуляторный эффект направленной стимуляции положительных эмоциогенных "центров" гипоталамуса на механизмы организации бодрствования и сна зависит от функциональной сохранности системы положительного эмоционального подкрепления в условиях хронической алкоголизации.

#### 6. Влияние анодной транскраниальной микрополяризации мозга и поверхностной анодной микрополяризации надпочечников на течение экспериментального алкоголизма.

Среди методов немедикаментозной терапии успешное применение находит метод электрического воздействия на мозг слабыми постоянными токами. Это обусловлено тем, что анодная микрополяризация мозга изменяет функциональное состояние новой коры и структур лимбической системы мозга, участвующих в обеспечении процессов актив-

ности и покоя, эмоциональных реакций, памяти, адаптации /Г.В.Гальдинов, 1979 ;Г.А.Вартанян с соавт., 1980;Л.П.Бакуменко, 1988;Т.М.Воробьева, В.И.Шеверева, 1990/. В связи с этим представляют интерес исследования влияния анодной микрополяризации мозга на процессы восстановления структуры цикла бодрствование-сон при хронической алкоголизации с учетом фаз пониженного и повышенного суточного ритма эмоциональной активности. Логично предположить, что в восстановлении процессов адаптации определенное значение должна иметь активация ее периферического звена, а именно, адrenomедулярного аппарата адренергической системы. Поэтому применение анодной микрополяризации может быть адекватным приемом стимуляции адаптационно-трофического аппарата.

Анализ полиграмм бодрствования-сна 5-ти крыс после хронической алкоголизации, осуществляемой в фазу пониженного суточного ритма эмоциональной активности и сеансов анодной микрополяризации мозга и надпочечников, показал, что после действия поляризационных токов происходит улучшение количественных характеристик бодрствования-сна. При этом общая продолжительность бодрствования составлял 28,4%, в то время как после хронической алкоголизации 38,7%, у интактных животных - 30,4%. Выявлены существенные перестройки в структуре медленноволнового сна, что проявляется в снижении поверхностного медленного сна до 10,9% /после хронической алкоголизации - 20,5%/ и значительном повышении представленности глубокого медленного сна до 47,1% /после хронической алкоголизации - 31,8%.

Отмечается значительное повышение представленности фаз парадоксального сна /до 13,6%/ в сравнении с значениями после хронической алкоголизации и интактных животных /которые составляли 9,0% и 10,8% соответственно/. Необходимо отметить восстановление уровня нормы средней продолжительности эпизодов парадоксального сна, которая составляла  $2,7 \pm 0,4$  мин, после хронической алко-

лизации -  $2,4 \pm 0,8$  мин, у интактных животных -  $2,7 \pm 0,2$ . Наблюдается также восстановление циклической организации сна: так, количество циклов сна за 3 часа непрерывной регистрации составляло после сеансов анодной микрополяризации  $9,5 \pm 0,5$ , после алкоголизации -  $6,0 \pm 0,6$  /  $0,05$  /, у интактных животных -  $9,2 \pm 0,2$ .

Количественный анализ полиграмм бодрствования-сна, зарегистрированных после сеансов анодной микрополяризации мозга и надпочечников, выявил подавление гиперсинхронной электрической активности на ЭЭГ новой коры и структур лимбической системы мозга, имевшей место на ЭЭГ бодрствования крыс после хронической алкоголизации. На ЭЭГ-картине глубокого медленного сна отмечалось снижение представленности и выраженности пароксизмальных вспышек на ЭЭГ гиппокампа и миндалевидного комплекса, то есть структур мозга с низким порогом судорожной готовности. Обращает внимание развитие фаз парадоксального сна без переходных состояний, проявляющихся у интактных животных и имевших место у крыс после хронической алкоголизации в виде высокоамплитудных, до 250-300 мкВ, веретенообразных вспышек, острых волн и пароксизмальных разрядов сложной структуры. Подавление высокоамплитудной веретенообразной активности в переходных состояниях от медленноволнового к парадоксальному сну отмечено также в исследованиях И.В. Даниловой с соавт., /1973/ и обусловлено торможением таламокортикальных механизмов мозга, генерирующих веретенообразную активность /J. Dempsey, K. Morrison, 1942 / . На ЭЭГ-картине парадоксального сна отмечалось значительное подавление пароксизмальной активности, доминировал тета-ритм на ЭЭГ гиппокампа, регистрировалась десинхронизация электрической активности в новой коре, гипоталамусе, миндалевидном комплексе. Наблюдались диссоциированные изменения парадоксального сна в виде проявлений синхронизированной активности на ЭЭГ гипоталамуса и миндалевидного комплекса и десинхронизации

на ЭЭГ новой коры и тета-ритмии в гиппокампе.

Анализ полиграмм бодрствование-сон 5-ти крыс, зарегистрированных после хронической алкоголизации в фазу повышенной эмоциональной активности и сеансов анодной микрополяризации мозга и надпочечников, выявил снижение до 24,9% фазы бодрствования, после хронической алкоголизации фаза бодрствования составляла 47,9%. Отмечалось снижение времени засыпания, значения латентного периода сна составляли  $9,2 \pm 6,3$  мин, в то время как после хронической алкоголизации -  $56,2 \pm 5,4$  мин / P  $\leq 0,01$  /. Обращает внимание восстановление циклической организации сна до уровня интактных животных. Количество циклов сна за 3 часа непрерывной регистрации после сеансов анодной микрополяризации составляло  $8,8 \pm 0,4$ ; после хронической алкоголизации -  $4,8 \pm 0,5$  / P  $\leq 0,05$  /, у интактных животных -  $9,2 \pm 0,2$ . Отмечается восстановление стадий поверхностного и глубокого медленного сна, которые после сеансов анодной микрополяризации составляли 21,7% и 40,8% соответственно, после хронической алкоголизации 17,1% и 28,1% соответственно. Выявлено значительное повышение представленности фазы парадоксального сна до 12,6% в сравнении с значениями зарегистрированными после хронической алкоголизации - 6,9%. При этом наблюдается восстановление средней продолжительности эпизодов парадоксального сна до  $2,6 \pm 0,4$  мин, после хронической алкоголизации -  $2,0 \pm 0,1$  мин, у интактных животных -  $2,7 \pm 0,2$  мин.

На ЭЭГ бодрствования-сна отмечалось подавление полиморфной пароксизмальной активности в бодрствовании и в медленноволновом сне, регистрируемой после хронической алкоголизации. Перехонные состояния от медленноволнового к парадоксальному сну не выражены, отмечалось развитие парадоксального сна без переходных состояний. Фаза парадоксального сна характеризовалась хорошо выраженной тета-ритмией на ЭЭГ новой коры, гиппокампа, гипоталамуса и десинхрониз-

защией электрической активности на ЭЭГ мидалевидного комплекса. При этом регистрировалась пароксизмальная активность с ее фокусом на ЭЭГ гиппокампа, реже гипоталамуса. После сеансов анодной микрополяризации следует отметить проявления диссоциированных изменений электрографических характеристик сна, наблюдаемых и после хронической алкоголизации.

Таким образом, применение анодной микрополяризации мозга и надпочечников у животных с хронической алкоголизацией приводит к изменению их функционального состояния организма, что обусловлено влиянием анодных микрополяризационных токов на лимбико-ретикулярные механизмы регуляции цикла бодрствование-сон. Об этом свидетельствуют данные об его облегчающем влиянии на механизмы запуска и циклической организации сна, а также изменения соотношений фаз в цикле бодрствование-сон с восстановлением фазы бодрствования и стадии глубокого медленного сна у животных после хронической алкоголизации, осуществляемой в фазу пониженного суточного ритма эмоциональной активности, потенцирующее влияние на представленность фазы парадоксального сна в фазу повышенного суточного ритма эмоциональной активности.

Выявлены активирующие влияния анодной микрополяризации мозга и надпочечников на состояние симпатoadренальной системы. Это прежде всего проявляется в повышении содержания адреналина в плазме крови и норадреналина в надпочечниках. Так, после поляризационного воздействия содержание адреналина в плазме крови крыс-алкоголиков составляло  $7,37 \pm 1,7$  нг/мл, в то время как после хронической алкоголизации значения его были  $5,49 \pm 1,3$  нг/мл, у контрольных животных -  $8,42 \pm 0,94$  нг/мл. Однако в надпочечниках содержание адреналина не изменилось, то есть оставалась на уровне значений медиатора, выявленных у крыс после хронической алкоголизации, и сос-

составляло  $27,94 \pm 1,78$  мкг и  $26,87 \pm 1,4$  мкг соответственно у контрольных животных -  $31,23 \pm 1,47$  мкг. Содержание норадреналина в надпочечниках у крыс-алкоголиков после сеансов анодной микрополяризации увеличилось до  $4,3 \pm 1,36$  мкг в сравнении с значениями после алкоголизации /  $1,2 \pm 0,86$  мкг -  $P < 0,1 = 0,05$  / и превышало уровень медиатора контрольных животных /  $3,36 \pm 0,77$  мкг / Наряду с этим содержание норадреналина в плазме крови после поляризационного воздействия изменилось незначительно и составляло  $4,17 \pm 1,51$  нг/мл, у крыс-алкоголиков -  $3,28 \pm 0,69$  нг/мл, у интактных животных -  $5,63 \pm 0,87$  нг/мл /  $P > 0,05$  /.

Формирование нового функционального состояния под влиянием анодной микрополяризации показывают результаты корреляционного анализа внутрициклической организации показателей бодрствование-сон. При этом выявлено снижение положительных корреляционных связей, прежде всего умеренных, нивелирование положительного знака корреляционных отношений, сформировавшихся не только в процессе хронической алкоголизации, но и установленных у интактных животных, резко возрастание числа отрицательных корреляционных взаимозависимостей. Таким образом, под влиянием анодной микрополяризации мозга и надпочечников происходит формирование новой модели организации функций, способствующей оптимальному функционированию процессов саморегуляции, обеспечивающих нормализацию общего функционального и эмоционального состояния организма.

#### ВЫВОДЫ

1. Экспериментально доказано, что нейробиологическим субстратом формирования патологического влечения к алкоголю являются ретикуло-лимбические системы обеспечения адаптивных функций бодрствования-сна, эмоций, биоритмов, тесно взаимодействующих с корой мозга.
2. Выявлено, что функциональная система положительного эмоционального подкрепления мозга является основным механизмом адаптации

к изменяющимся условиям жизнедеятельности при хронической алкоголизации. Установлено три типа ее адаптивных ответов при хронической алкоголизации: 1/ сохранение прежнего, характерного для интактных животных в естественных условиях жизнедеятельности высокого уровня ее возбудимости / высокого уровня влечения к положительной эмоции/; 2/ формирование нового высокого уровня ее функционирования в фазу пониженного суточного ритма эмоциональной активности; 3/ торможение деятельности системы положительного эмоционального подкрепления в фазы пониженного и повышенного суточного ритма эмоциональной активности.

3. Показан избирательный характер влияния этанола у крыс с экспериментальным алкоголизмом на систему отрицательного эмоционального реагирования, особенно в фазу пониженного суточного ритма эмоциональной активности.

4. Установлено, что хроническая алкоголизация приводит к временному рассогласованию цикла бодрствование-сон, что проявляется в увеличении фаз бодрствования, нарушении цикличности сна и подавлении фаз медленноволнового и парадоксального сна, в диссоциированных изменениях электрографических характеристик сна, в доминировании гиперсинхронной и судорожной активности на ЭЭГ новой коры и лимбической системы мозга в бодрствовании и во сне. Наиболее выраженные изменения организации цикла бодрствование-сон выявлены при алкоголизации, осуществляемой в фазу повышенного суточного ритма эмоциональной активности, что является отражением напряженного функционирования системы положительного эмоционального подкрепления в бодрствовании.

5. Острый стресс на фоне хронической алкоголизации, осуществляемой в зависимости от фаз суточного ритма эмоциональной активности, является фактором мобилизации защитных механизмов мозга, обеспечивающих активацию функциональной системы положительных эмоций и

механизмов регуляции общей физиологической активности. Острый стресс восстанавливает чувствительность эмоциогенных центров латерального гипоталамуса к позитивно-подкрепляющим свойствам алкоголя, что проявляется в облегчающем влиянии алкоголя на процесс самостимуляции латерального гипоталамуса как в период повышенной, так и в период пониженной эмоциональной активности крыс.

6. Хроническое стресс-воздействие у крыс с экспериментальным алкоголизмом перестраивает процессы биоритмической организации системы положительного эмоционального подкрепления: в фазу пониженного суточного ритма повышает, а в фазу повышенного суточного ритма восстанавливает функциональную активность системы положительного эмоционального подкрепления, что отражает активный характер адаптации, однако неустойчивый, поскольку затем наступает истощение деятельности этой системы.

7. У высококортикализированных животных - приматов наиболее уязвимыми структурами мозга в условиях алкоголизации является кора головного мозга, что лежит в основе ломки зоосоциальной адаптации, коллективной целенаправленной деятельности и формирования групповой зоосоциальной мотивации к алкоголю.

8. Доказано, что одним из способов восстановления нормального функционирования базисных механизмов адаптации является направленная активация системы положительного эмоционального подкрепления. У животных с высоким уровнем влечения к положительной эмоции при алкоголизации в фазы пониженного и повышенного суточного ритма эмоциональной активности самостимуляция положительных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса оказывает нормализующее влияние на организацию цикла бодрствование-сон, подавляет гиперсинхронную электрическую активность на ЭЭГ бодрствования, снижает его представленность, увеличивает медленный и парадоксальный сон.

9. Регулирующее и модулирующее влияние на неокортико-лимбико-реги-

кулярные и симпатoadреналовые механизмы адаптации / процесс бодрствование-сон, эмоции, биоритмы, общую возбудимость / в условиях алкоголизации оказывает анодная микрополяризация мозга и надпочечников.

10. Высокий терапевтический эффект применения направленной стимуляции системы позитивного эмоционального подкрепления и анодных микрополяризационных токов открывает перспективу их использования в клинике алкоголизма для купирования абстинентного синдрома и подавления патологического влечения к алкоголю в периоде ремиссии.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности функциональной асимметрии эмоциогенных механизмов гипоталамуса при формировании доминантных влечений // Материалы XIV съезда Всесоюзного физиологического общества. - Л.: Наука, 1983. - Т. 2. - С. 70 / в соавт. с Воробьевой Т.М., Бакуменко Л.П., Гармаш Т.И. /
2. Нейрофизиологический анализ механизмов алкоголизма, сочетанного с нарушением гемодинамики в условиях эмоционального стресса // Актуальные вопросы наркологии. - Тезисы докладов областной научно-практической конференции 24 января 1985 года. - Харьков, 1985. - С. 5-6 / в соавт. с Воробьевой Т.М., Слепак В.В. /
3. The Role of the positive reinforcement system (PRS) the stabilization of vasomotor reactions in experimental alcoholism // The XXX Congress of Neurology. - Bucuresti, 1985. - P. 32-33.
4. Биоритмические закономерности гемодинамических сдвигов под влиянием стресса в условиях хронической алкоголизации // Тезисы докладов конференции "Хронобиология и хрономедицина". - Уфа, 26-33 ноября 1985 года. - Уфа, 1985. - Т. I. - С. 58-59 / в соавт. с Воробьевой Т.М. /
5. Особенности формирования алкогольной мотивации в период повышенной эмоциональной активности // Актуальные проблемы, современные достижения психоневрологии, их медико-технические аспекты в основных разделах и практике медицины. - Тезисы обл. научно-практической конференции, декабрь 1985. - Харьков, 1985. - С. 289-291.
6. Влияние алкоголизации на условно-рефлекторный пространственно-временной стереотип иерархических отношений у приматов // Там же. - С. 291-294 / в соавт. с Воробьевой Т.М. /
7. Новый экспериментальный подход к изучению психофизиологических

- механизмов влияния алкоголя на внутригрупповое поведение // Психиатрические аспекты наркологии. - Тезисы областной научно-практической конф., 28 декабря 1985 года. - Харьков, 1985. - С. 71-73 / в соавт. с Воробьевой Т.М. /.
8. Вплив алкоголізації на внутрігньюгруппову поведінку приматів // Тези доповідей XII з'їзду Українського фізіологічного товариства. - Львів, 1986. - С. 31 / в соавт. с Воробьевой Т.М. /.
9. Особенности иерархической организации внутрігньюгрупповой поведінки приматів в умовах стресу // Там же. - С. 72 / в соавт. с Воробьевой /.
10. Экспериментальное исследование нейрофизиологических механизмов развития алкоголизма, сочетанного с нарушением сосудистых функций // Неврология и психиатрия. - Киев: Здоров'я, 1986. - В. 15. - С. 65-69 / в соавт. с Воробьевой Т.М., Слепак В.В. /.
11. Нейрофизиологические аспекты тяжелых форм алкоголизма и поиска новых подходов к терапии // Актуальные вопросы наркологии. - Тезисы областной научно-практической конф. - Полтава, 1986. - С. 78-79 / в соавт. с Воробьевой Т.М., Бакуменко Л.П. /.
12. Значение системы позитивного подкрепления в механизмах саморегуляции психофизиологического состояния у приматов // Материалы VII Всесоюзного семинара "Развитие общей теории функциональных систем". - М., 1986. - С. 15-16 / в соавт. с Воробьевой Т.М. /.
13. Значение системы позитивного подкрепления в стабилизации сосудистых реакций в условиях алкоголизации // Материалы VI Всесоюзной конференции по физиологии вегетативной нервной системы. - Ереван: Изд-во Арм. ССР, 1986. - С. 67 / в соавт. с Воробьевой Т.М., Слепак В.В. /.
14. ЗЭГ-критерии прогноза и течения абстинентного синдрома, сочетанного с нарушением гемодинамики // Информационное пись. - Киев, 1987 / в соавт. с Воробьевой Т.М., Бакуменко Л.П., Слепак В.В. /.
15. Зоосоциальные отношения у приматов в условиях экстремальных воздействий // Материалы XV съезда Всесоюзного физиологического общества. - Л.: Наука, 1987. - Т. 2. - С. 237-238 / в соавт. с Воробьевой Т.М. /.
16. Физиологический анализ последствий нейрогенного стресса и алкоголизации у приматов // Неврология и психиатрия. - Киев: Здоров'я, 1988. - С. 110-113.
17. Нейробиологические закономерности формирования алкоголизма у разных видов животных // Материалы Всесоюзной научной конф. "Медико-биологические проблемы алкоголизма". - М., 1988. - С. 21-26.
18. Особенности системной и церебральной гемодинамики при хронической алкоголизации крыс // Материалы VII научной конф. ЦНИЛ Тбилис-

ского ИУВ "Центральная регуляция вегетативных функций"-Тбилиси, 1989.-С.99.

19. Лимбико-неокортикальные механизмы организации цикла бодрствование-сон при хроническом алкоголизме крыс // Проблемы физиологии гипоталамуса.-Киев: ЛибІдь, 1990.-В. 24.-С. 75-82.

20. Экспериментальный анализ роли гемодинамических изменений в организации цикла сон-бодрствование при алкоголизме // Неврология и психиатрия.-Киев: Здоров'я, 1990.-В. 19.-С. 129-132.

21. Нефизиологическая организация цикла бодрствование-сон при алкоголизме крыс, сформированном в различные фазы эмоциональной активности // Физиол. журн. СССР.-1990.-Т. 76, №6.-С. 713-719.

22. Участие мозговой системы позитивного эмоционального подкрепления у процесса регуляции гемодинамики при хроническом алкоголизме у крыс // УІІІ з'їзд невропатологів, психіатрів та неврологів Української РСР. Тези доповідей.-Харків, 1990.-Ч. I.-С. 385.

23. Значение системы позитивного эмоционального подкрепления в механизмах саморегуляции сна-бодрствования при экспериментальном алкоголизме, сформированном в периоды пониженной и повышенной эмоциональной активности крыс // Материалы III Всесоюзной конференции "Хронобиология и хрономедицина".-Ташкент, 1990.-С. 82/в соавт. с Воробьевой Т.М./

24. Значения системы позитивного эмоционального подкрепления в механизмах саморегулирования сна-непання при экспериментальному алкоголізмі // Тези доповідей XIII з'їзду Українського фізіологічного товариства.-Київ: Наукова думка, 1990.-Т. I.-С. 50/ в соавт. с Воробьевой Т./

25. Влияние самостимуляции латерального гипоталамуса на цикл сон-бодрствование у крыс при алкоголизации // Журн. высш. нервн. деят.-1992.- В. 5 / в соавт. с Воробьевой Т.М./

Подп. в печ. 28.07.92. Формат 60 x 84 1/16.  
Объем 2,0 уч.-изд. л. Тираж 100. Заказ 184.

Участок оперативной печати Харьковского ГАУ,  
312131, п/с "Коммунист-1", учт. ордок.



Работа выполнена в Харьковском институте  
истории, литературы и языка им. И. П. Кошового  
г. Харьков

Исследования выполнены по заказу  
Института истории, литературы и языка  
им. И. П. Кошового

Содержание  
1. Введение  
2. Глава I  
3. Глава II  
4. Глава III  
5. Заключение

Исследования выполнены по заказу  
Института истории, литературы и языка  
им. И. П. Кошового

Содержание  
1. Введение  
2. Глава I  
3. Глава II  
4. Глава III  
5. Заключение

Исследования выполнены по заказу  
Института истории, литературы и языка  
им. И. П. Кошового

467392

AB 25.607

AB 25.607