

УДК 612:159.929:591.147:547.262:577.175.8

DOI 10.29039/2413-1725-2023-9-2-12-28

ВЛИЯНИЕ КОФЕИНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДВУХНЕДЕЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ДЕПРЕССИВНОСТИ

Балакирева Г. А., Балакирева Е. А.

*ФГБОУ ВО «Донецкий государственный университет», Донецк, Россия
E-mail: gal_alex_frolova@mail.ru*

В модельных экспериментах на самцах белых крыс исследовано влияние кофеина на эффекты двухнедельной алкоголизации у самцов белых крыс, отличающихся по исходному уровню депрессивности. Установлено, что алкоголизация оказывает антидепрессивный эффект на экспериментальных животных, не зависимо от их исходного уровня депрессивности, а кофеин нивелирует данный эффект на среднедепрессивных самцов и приводит к увеличению депрессивности у низкодепрессивных особей в тесте Порсолта. В открытом поле кофеин усиливает угнетающие эффекты этанола на двигательную и исследовательскую активность животных, не зависимо от их исходного уровня депрессивности. В приподнятом крестообразном лабиринте кофеин усиливает анксиогенный эффект алкоголизации у исходно средне- и высокодепрессивных животных и увеличивает тревожность низкодепрессивных особей, не проявивших чувствительности к изолированному воздействию этанола.

Ключевые слова: депрессивность; эмоциональность; активность; тревожность; алкоголизация; кофеин.

ВВЕДЕНИЕ

Одними из самых известных общедоступных психоактивных веществ являются этанол и кофеин. Их изолированные влияния на функции организма известны [1, 2], однако результаты их сочетанного воздействия изучены не так подробно. Имеющиеся противоречия в результатах уже имеющихся данных относительно комбинированного действия этанола и кофеина на аффективную сферу обуславливают необходимость дальнейших исследований в данной области.

Общеизвестно, что основной мишенью действия психоактивных веществ в головном мозге является система подкрепления, стимулируемая данными веществами [3]. Возможно, противоречивость имеющихся в литературе данных относительно влияния кофеина и этанола на аффективную сферу зависят от способа введения веществ и их дозы. Так, известно, что низкодозовая алкоголизация и введение кофеина в малых дозах оказывают анксиолитический эффект на лабораторных животных и стимулируют их двигательную активность [4], а вводимые в больших дозах данные вещества оказывают угнетающий эффект на ЦНС и, как следствие, психоэмоциональное состояние [5, 6].

Вместе с тем, вопросы индивидуальной чувствительности животного организма к

воздействиям фармакологических агентов, стоят достаточно остро, поскольку установление механизмов такой чувствительности позволит более эффективно осуществлять поиск способов коррекции психоэмоциональных расстройств, вызванных различного рода воздействиями. Имеющиеся в литературе результаты исследований, которые проводились бы с учетом фенотипического подхода, весьма редки.

В связи с этим, целью представленного фрагмента комплексного исследования, явилась экспериментальная оценка влияния кофеина на эффекты длительной (двухнедельной) алкоголизации у самцов белых крыс, отличающихся по исходному уровню депрессивности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 60 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария (световой режим 12/12, свободный доступ к еде и питью). Исследования выполнены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального института здоровья № 85-23, США) и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [7]. Исследования выполнялись в первой половине дня. Для оценки психоэмоциональных показателей использовалась батарея стандартных поведенческих тестов. После исходного (контрольного) тестирования в батарее вышеуказанных тестов животные были разделены на три подгруппы согласно выраженности депрессивности в тесте Порсолта. Каждая из трех подгрупп была разделена на 2 равновеликие части: одна часть животных, отличающихся между собой по исходному уровню депрессивности, получала 14-дневные инъекции этанола, а вторая – подвергалась комбинированному воздействию этанола и кофеина.

Депрессивность животных оценивали в тесте Порсолта [7] по суммарному времени неподвижности самцов и количеству периодов замираний в течение 6 минут тестирования. Кроме того, фиксировали суммарное время пассивного и активного плавания. Об эмоциональности животных судили по количеству фекальных боллусов.

При тестировании крыс опускали в стеклянный цилиндр емкостью 20 литров и высотой 30 см, наполненный водой ($t=27-28\text{ }^{\circ}\text{C}$) и фиксировали описанные выше показатели поведения.

О поведенческой активности лабораторных крыс судили по количеству пересеченных квадратов (двигательная активность) и по суммарному количеству вертикальных стоек и заглядываний в отверстия-норки (исследовательская активность) за 5 минут тестирования в открытом поле [8]. Кроме того, фиксировалось количество актов груминга.

Открытое поле (ОП) представляет собой открытый пластиковый ящик размером 60×60 см. и высотой 40 см. Пол ОП приподнят над дном ящика на высоту 3 см и разделен тонкими белыми линиями на 9 равных квадратов (20×20 см) по периметру которых просверлены отверстия-«норки» диаметром 3 см.

Крыса в процессе тестирования опускалась в центр поля, после чего в течение 5 минут регистрировались перечисленные выше поведенческие реакции животного.

После каждого животного камера протиралась изнутри мокрыми и сухими салфетками, а также дезодорировалась раствором этилового спирта.

Тревожность подопытных животных оценивалась в приподнятом крестообразном лабиринте [9] по суммарному времени пребывания крысы на открытом пространстве лабиринта (открытые рукава и центральная площадка) за 5 минут тестирования и частоте повторных выходов на него.

Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) – приподнятая на опоре-ножке на 80 см над уровнем пола крестовина, имеющая два открытых, два закрытых рукава шириной 10 см и центральную площадку в месте пересечения рукавов (10×10 см). Лабиринт сконструирован из пластика, окрашенного в черный цвет.

При тестировании животное плавно опускалось в центр лабиринта носом в открытый рукав, где визуально регистрировалось его поведение. После каждого животного камера протиралась изнутри мокрыми и сухими салфетками, а также дезодорировалась раствором этилового спирта.

Поведенческое фенотипирование, основанное на оценке поведенческих характеристик животных, которые отражают не только их моторные реакции, но и особенности аффективной сферы, позволяет проводить исследования с учетом индивидуально-типологических отличий лабораторных животных [10, 11]. Использование такого подхода помогает более точно оценить индивидуальную чувствительность организма к фармакологическим воздействиям. Особенности течения биохимических реакций в эмоциогенных зонах, по мнению исследователей, лежат в основе индивидуально-типологических отличий в психоэмоциональной сфере [10, 12, 13].

По результатам исходного (контрольного) тестирования в батарее тестов исходная группа крыс была разделена на три подгруппы в соответствии с проявленным уровнем депрессивности в тесте Порсолта.

Алкоголизацию моделировали путем двухнедельного внутрибрюшинного введения 10 %-ного раствора этанола из расчета 2 г/кг [14].

Кофеин («Кофеин-Бензоат натрия», Борисовский завод медицинских препаратов, Российская Федерация) вводили внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг [5] на протяжении 14 дней.

После получения 14-дневных инъекций крысы проходили повторное тестирование в батарее тестов.

Исходную группу крыс разделяли на подгруппы согласно сигмального отклонения [12]. Обработка первичных данных производилась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Поскольку нормальность распределения в тесте Колмогорова-Смирнова не подтвердилась, для работы были использованы непараметрические методы математической статистики (U-критерий Манна-Уитни для независимых переменных и T-критерий Уилкоксона). Принятый уровень значимости составлял 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исходного тестирования показали, что животные, отличающиеся по маркерному показателю депрессивности в тесте Порсолта – суммарному времени

ВЛИЯНИЕ КОФЕИНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ...

неподвижности – имеют еще ряд отличий в показателях, характеризующих их психоэмоциональное состояние (табл. 1). Так, у низкодепрессивных особей в тесте Порсолта установлено минимальное суммарное время пассивного плавания (в 1,2–1,7 ($p < 0,05$) раз меньше, чем у особей других подгрупп депрессивности), количества актов неподвижности (в 1,4 ($p < 0,05$) раза ниже, чем у среднедепрессивных и в 2,3 ($p < 0,05$) раза – чем у высокодепрессивных особей) и эмоциональности (в 1,6 ($p < 0,05$) раза), а максимальное – активного плавания (в 1,1–1,3 ($p < 0,05$) раза, чем у крыс остальных подгрупп). По количеству занывиваний на протяжении тестирования в условиях данного теста разнодепрессивные самцы не отличаются.

Таблица 1
Показатели поведения у животных (n=60) в исходных условиях ($\bar{X} \pm m$)

Поведенческие показатели	Уровни депрессивности		
	низкий (n=14)	средний (n=26)	высокий (n=20)
Результаты тестирования в тесте Порсолта			
Время неподвижности, с	38,2±1,12 [#]	59,1±2,36	99,1±7,65 ^{#*}
Время пассивного плавания, с	20,3±1,67 [#]	34,1±4,07	28,7±2,94 [*]
Время активного плавания, с	301,4±2,64 [#]	265,7±5,31	229,3±10,53 ^{#*}
Общее количество периодов неподвижности	16,1±0,71 [#]	22,8±1,13	36,4±0,95 ^{#*}
Количество занывиваний	2,5±0,52	2,1±0,45	1,7±0,41
Количество фекальных болюсов	3,8±0,68 [#]	6,2±0,79	6,2±0,74 [*]
Результаты тестирования в открытом поле			
Исследовательская активность	26,7±2,08	25,3±2,37	21,1±1,34 ^{#*}
Двигательная активность	22,6±2,37	26,9±2,61	24,6±3,94
Количество актов груминга	0,0 [#]	1,1±0,31	1,3±0,35 [*]
Результаты тестирования в приподнятом крестообразном лабиринте			
Открытые рукава, с	135,6±11,37	118,3±13,67	84,5±7,34 ^{#*}
Количество выходов в открытое пространство	2,7±0,34	2,3±0,19	2,6±0,33

Примечание: # – различия статистически значимы в сравнении показателей условного контроля (средний уровень депрессивности) с группами высокого и низкого уровня депрессивности; * – различия статистически значимы при сравнении показателей групп с крайними типами выраженности депрессивности.

В открытом поле животные, отличающиеся по депрессивности, имеют приблизительно одинаковый уровень двигательной активности. Высокодепрессивным крысам свойственны минимальные проявления исследовательской активности (в 1,2–1,3 ($p < 0,05$) раза ниже, чем особям и исходно

низким и средним уровнем депрессивности), а у низкодепрессивных самцов отсутствует груминговое поведение.

Тестирование животных в приподнятом крестообразном лабиринте показало, что высокодепрессивным особям свойственна высокая тревожность – в 1,4 и 1,6 ($p < 0,05$) раза превышающая показатель тревожности исходно средне- и высокодепрессивных особей соответственно.

Наличие индивидуальных отличий в поведенческих характеристиках, по мнению исследователей, обусловлено разной степенью активности эмоциогенных структур мозга и таких нейромедиаторных систем как моноаминергические системы (серотонин, дофамин- и норадренергической), которые вносят основной вклад в психоэмоциональный статус животного организма [11, 12, 15, 16].

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что в ряде случаев кофеин, вводимый в комбинации с этанолом, изменял эффекты алкоголизации у лабораторных животных, отличающихся разным уровнем депрессивности, показанной ими в тесте Порсолта. Так, как видно из рисунка 1, если изолированное введение этанола у исходно низкодепрессивных крыс приводило к сокращению суммарного времени неподвижности у них в 1,4 ($p < 0,05$) раза, то вводимый параллельно с этанолом кофеин, напротив, индуцировал увеличение показателя депрессивности у особей данной подгруппы в 1,4 ($p < 0,05$) раза относительно исходных значений (см. рис. 1, фрагменты А). У среднедепрессивных самцов кофеин нивелировал антидепрессивный эффект алкоголизации, наблюдаемый у животных, получавших инъекции этанола изолировано (суммарное время неподвижности под действием этанола у крыс сокращалось в 2,1 ($p < 0,05$) раза). На направленность изменения показателя депрессивности у алкоголизованных исходно высокодепрессивных животных кофеин не повлиял – наблюдалось сокращение депрессивности в 1,6–1,8 ($p < 0,05$) раза у крыс данной подгруппы, получавшей этанол как изолировано, так и в комбинации с кофеином.

Как видно из фрагментов Б рисунка 1, общее время пассивного плавания в тесте Порсолта у алкоголизованных самцов в основном сокращалось – в 2,2 раза ($p < 0,05$) у исходно среднедепрессивных особей и в 1,4 ($p < 0,05$) раза – у высокодепрессивных. Кофеин, вводимый в комбинации с этанолом, полностью модифицировал направленность изменений данного показателя у экспериментальных животных. Так, у крыс с исходно крайними уровнями депрессивности суммарное время пассивного плавания возрастало в 1,4 ($p < 0,05$) раза относительно исходных значений.

Кофеин сократил в 1,1 ($p < 0,05$) суммарное время активного плавания у алкоголизованных животных с исходно низким уровнем депрессивности, в то время как изолированное введение этанола на данный показатель этой подгруппы самцов не повлияло (см. фрагменты В рис. 1). У средне- и высокодепрессивных особей алкоголизация увеличила время активного плавания в 1,2 ($p < 0,05$) раза относительно исходных значений, а комбинированное воздействие этанола с кофеином нивелировало данный эффект у среднедепрессивных самцов и не повлияло на исходно высокодепрессивных животных.

Частота периодов замираний (рис. 2, фрагменты А) у исходно высокодепрессивных самцов сокращалась как в случае изолированного введения

ВЛИЯНИЕ КОФЕИНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ...

этаноло (в 1,7 ($p < 0,05$) раза), так и в случае его комбинированного введения с кофеином (в 1,3 ($p < 0,05$) раза). Сокращение частоты замираний, наблюдавшееся у низко- и среднедепрессивных алкоголизованных крыс в 1,5–1,9 ($p < 0,05$) раза, полностью нивелировалось кофеином у среднедепрессивных особей и изменялось на противоположный эффект у низкодепрессивных (увеличилось в 1,4 ($p < 0,05$) раза).

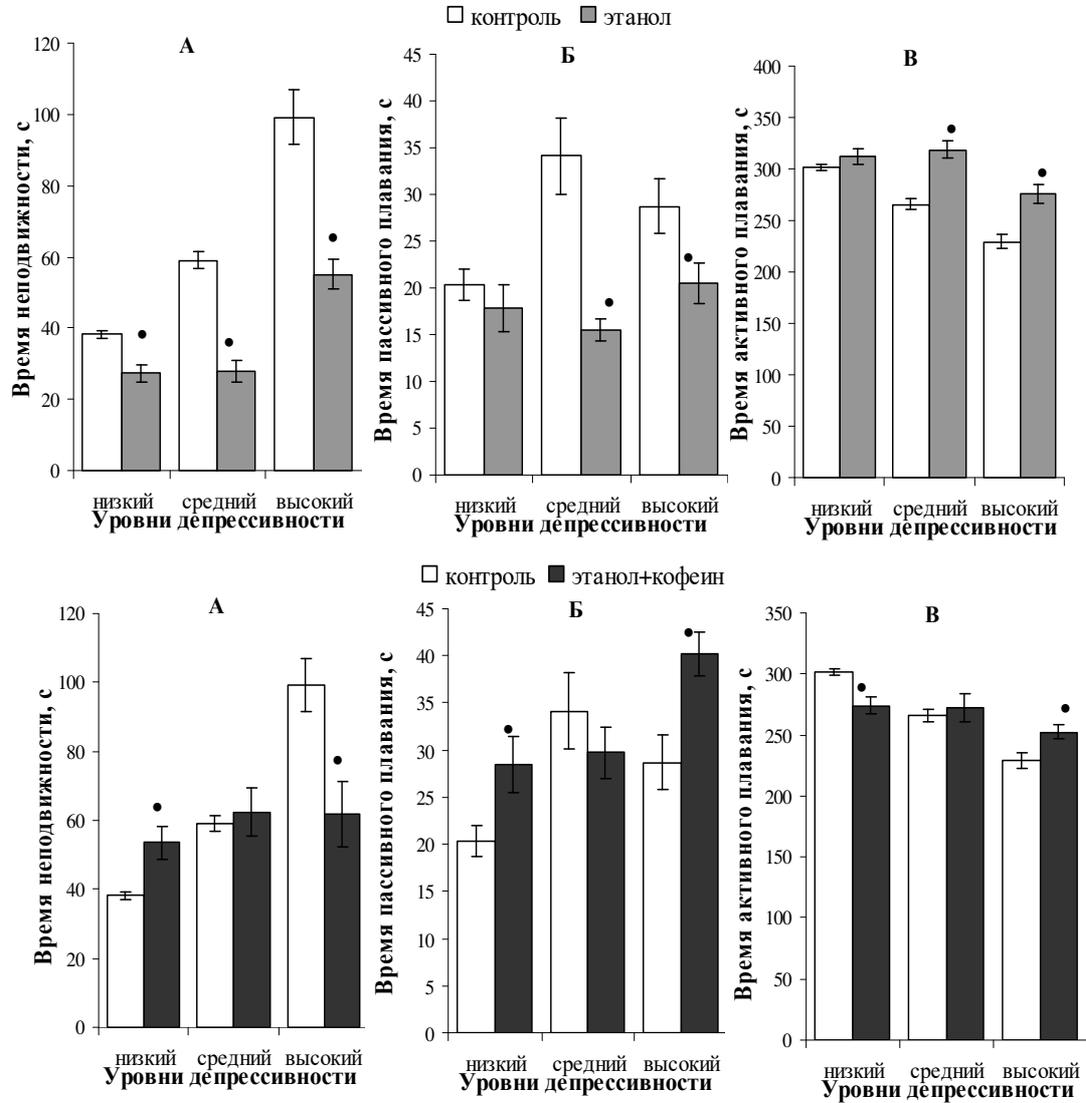


Рис. 1. Характер влияния алкоголизации и комбинированного введения этанола и кофеина на суммарное время неподвижности (А), пассивного (Б) и активного (В) плавания в тесте Порсолта самцов белых крыс, отличающихся по уровню депрессивности

• – различия статистически значимы при сравнении с исходными значениями.

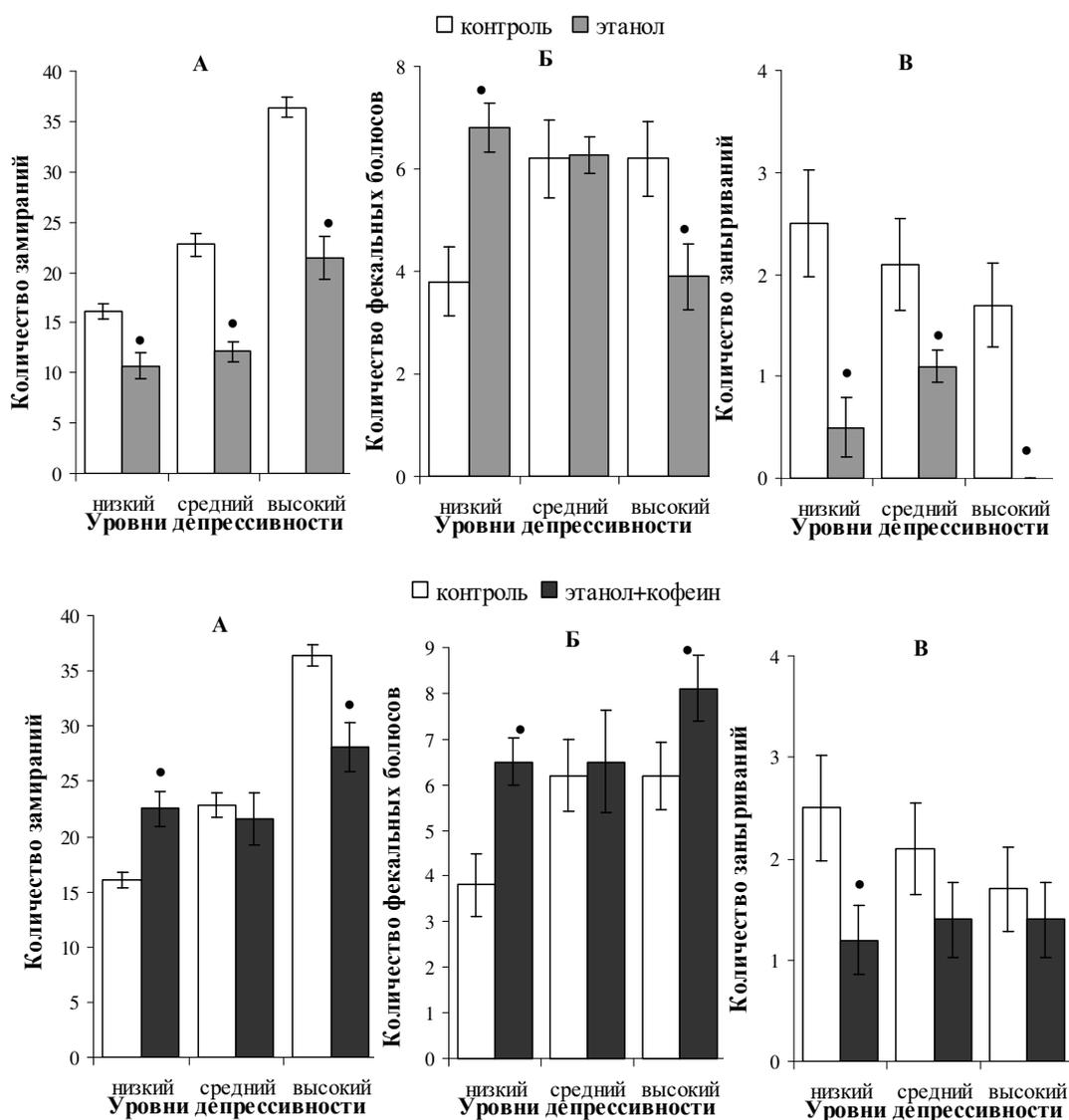


Рис. 2. Характер влияния алкоголизации и комбинированного введения этанола и кофеина на частоту актов замирания (А), количество фекальных болюсов (Б) и количество заныриваний (В) в тесте Порсолта самцов белых крыс, отличающихся по уровню депрессивности.

• – различия статистически значимы при сравнении с исходными значениями.

Однозначной трактовки такого показателя поведения в тесте Порсолта, как заныривания животного, пока нет. Большинство авторов склоняется к тому, что таким образом крыса активно ищет выход из непривычного для нее пребывания в водной среде.

В наших исследованиях данное мнение получило подтверждение: на фоне сокращающейся депрессивности после изолированного введения этанола, у самцов всех подгрупп установлено и сокращение количества занывиваний (в 4,7 и 1,9 ($p < 0,05$) раза у животных с исходно низкой и средней депрессивностью и полное отсутствие занывиваний у высокодепрессивных крыс после алкоголизации). Комбинированное введение этанола с кофеином не повлияло на эффекты алкоголизации по данному показателю у низкодепрессивных особей и полностью нивелировало эффекты этанола у средне- и высокодепрессивных самцов (см. фрагменты В рисунка 2).

Касательно изменения эмоциональности у подгрупп экспериментальных животных в ходе исследования, то установлено, что кофеин не повлиял на рост эмоциональности (в 1,7–1,8 ($p < 0,05$) раза) у исходно низкодепрессивных особей и отсутствие изменений показателя у среднедепрессивных самцов (см. фрагменты Б рисунка 2). В подгруппе исходно высокодепрессивных крыс кофеин полностью изменил эффекты алкоголизации на уровень эмоциональности животных: если изолированное введение этанола угнетало проявления эмоциональности в 1,6 ($p < 0,05$) раза, то комбинированное воздействие этанола с кофеином, напротив, усиливало ее в 1,3 ($p < 0,05$) раза относительно исходных значений.

Таким образом, установлено, что в тесте Порсолта алкоголизация оказывала антидепрессивный эффект на экспериментальных животных, не зависимо от их исходного уровня депрессивности, что проявлялось в сокращении суммарного времени неподвижности и количества актов замириания. Вводимый в комбинации с этанолом кофеин, нивелировал антидепрессивный эффект этанола на самцов с исходно средним уровнем депрессивности и оказывал депрессогенный эффект на исходно низкодепрессивных особей, что проявлялось в увеличении суммарного времени неподвижности и частоты периодов неподвижности у самцов данной подгруппы.

Анализ влияния кофеина на показатели поведения алкоголизованных самцов в открытом поле подтвердил тот факт, что кофеин «утяжеляет» эффекты этанола на психоэмоциональное состояние экспериментальных крыс. Как видно из рисунка 3, как исследовательская (фрагменты А), так и двигательная (фрагменты Б) активность у всех подгрупп животных, не зависимо от их исходного уровня депрессивности, сокращалась. Очевидно, что степень сокращения численных значений данных показателей, большей была у тех животных, которые получали комбинированное воздействие этанола с кофеином. Так, если исследовательское поведение у крыс, получавших этанол изолированно, сокращалась в 2,4–10,1 ($p < 0,05$) раза, то у особей, получавших помимо этанола кофеин – в 7,6 ($p < 0,05$), 19,5 ($p < 0,05$) раза и вплоть до полного ее исчезновения (как у высокодепрессивных самцов). Аналогичным образом, двигательная активность алкоголизованных разнодепрессивных животных сокращалась в 2,9–8,7 ($p < 0,05$) раза относительно исходных значений, в то время как данный показатель у животных, получавших этанол с кофеином, сокращалась в 9,8–11,7 ($p < 0,05$) раза.

На груминговое поведение алкоголизованных животных кофеин достоверно не повлиял: как изолированное введение этанола, так и его комбинация с кофеином достоверно не изменили частоту груминга у исходно низко- и высокодепрессивных крыс и полностью угнетали его у высокодепрессивных особей.

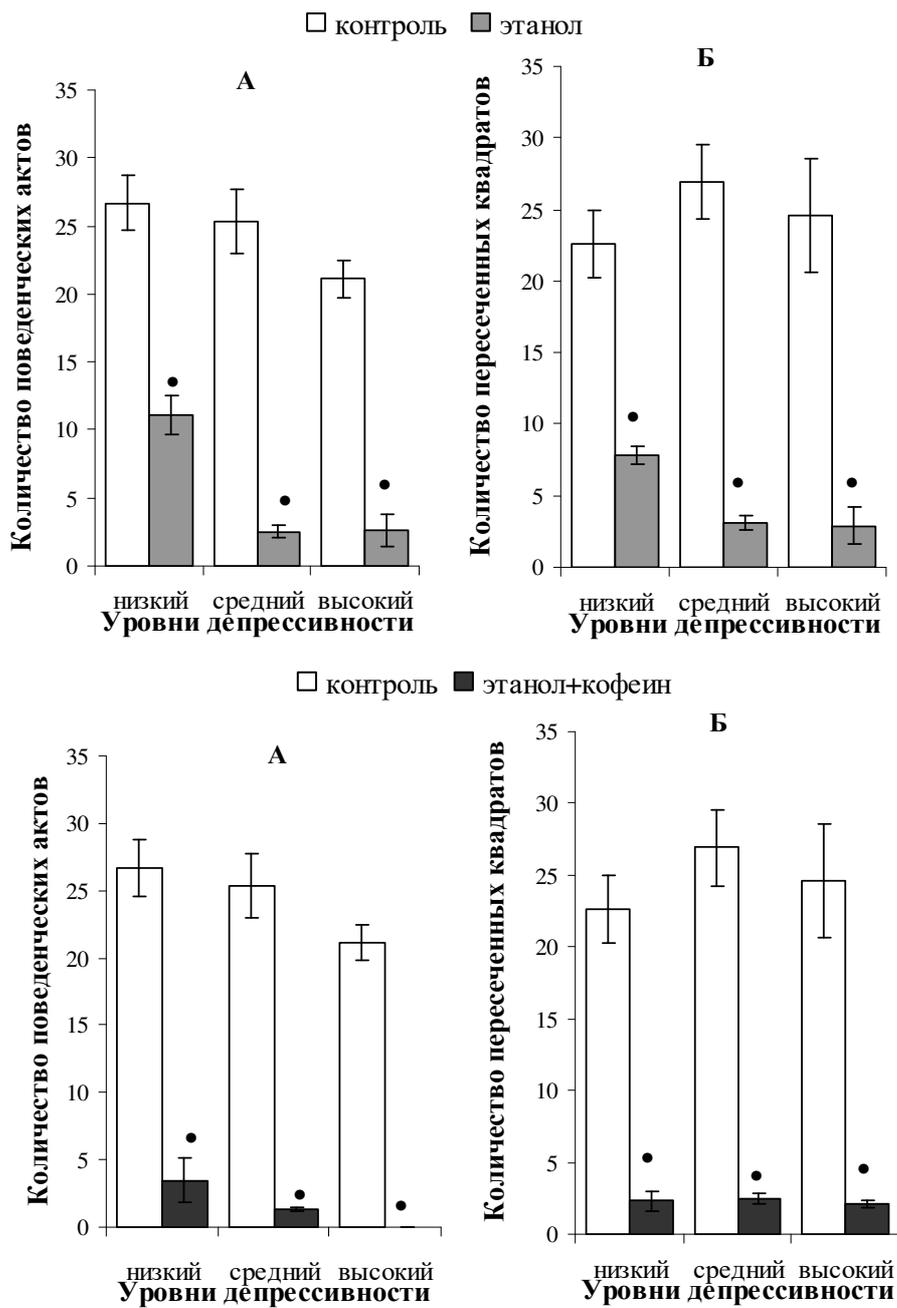


Рис. 3. Характер влияния алкоголизации и комбинированного введения этанола и кофеина на исследовательскую (А) и двигательную (Б) активность в открытом поле у самцов белых крыс, отличающихся по уровню депрессивности.

● – различия статистически значимы при сравнении с исходными значениями.

Установлено, что изолированное введение этанола оказало анксиогенный эффект в приподнятом крестообразном лабиринте на самцов с исходно средним и высоким уровнем депрессивности, сократив их время пребывания на открытом пространстве лабиринта в 1,7–1,9 ($p < 0,05$) раза и не повлияло на уровень тревожности низкодепрессивных особей (фрагменты А рисунка 4). Кофеин, вводимый в комбинации с этанолом, усилил анксиогенный эффект алкоголизации у средне- и высокодепрессивных самцов, поскольку время их пребывания на открытом пространстве сократилось в 2,2–3,3 ($p < 0,05$) раза относительно исходных значений и увеличил тревожность в 2,3 ($p < 0,05$) раза у низкодепрессивных крыс.

Описанные выше результаты, полученные при анализе изменения основного показателя тревожности в ПКЛ, подтверждаются и при рассмотрении характера изменения частоты повторных выходов на открытое пространство лабиринта (фрагменты Б рисунка 4). Очевидно, что алкоголизация значительно угнетала данный показатель у исходно средне- и высокодепрессивных крыс и не влияла на него у низкодепрессивных, в то время как комбинированное воздействие этанола и кофеина приводила к полному угнетению данного показателя у всех животных, не зависимо от их исходного уровня депрессивности.

Таким образом, очевидно, что кофеин усиливает анксиогенный эффект этанола у экспериментальных животных, что проявляется в более значимом сокращении времени пребывания крыс на открытом пространстве лабиринта и полном отсутствии повторных выходов на него.

Полученное в наших исследованиях сокращение численных значений показателя депрессивности противоречит имеющимся в литературе данным относительно влияния алкоголизации на депрессивность животного организма. Так, Тригуб М. М. [17], Башкатова В. Г. [18], и Getachew В. [19] указывают на усиление депрессивности у животных после длительного введения этанола, обусловленное влиянием на опиоидную систему и, как следствие, изменение динамики выделения медиаторов тормозных и возбуждающих из терминалей. Нивелирование антидепрессивного эффекта этанола у исходно среднедепрессивных самцов и увеличение депрессивности у низкодепрессивных алкоголизованных особей, возможно, обусловлено влияниями кофеина на моноаминергические нейромедиаторные системы посредством воздействия на аденозиновые рецепторы [20], количество которых возрастает в мозге при длительном введении кофеина [6]. Дурнова Н.А. с соавт. указывает на то, что кофеин, вводимый в течение 14–15 дней в дозе 100 мг/кг, не оказывает антидепрессивного эффекта на животных, в отличие от данного вещества, вводимого в дозе 40 мг/кг в таком же временном промежутке [21].

На выраженное угнетение исследовательской и двигательной активности при хроническом действии этанола, указывали ранее и другие исследователи [22–26]. В своих исследованиях, проведенных ранее [27–29], мы так же получали результаты, свидетельствующие об угнетающем воздействии алкоголизации на данные формы поведения в открытом поле. Усиление полученного эффекта алкоголизации путем комбинированного введения этанола и кофеина в применяемой дозе, по-видимому, связано с взаимодействием и взаимным усилением эффектов данных психоактивных веществ [30].

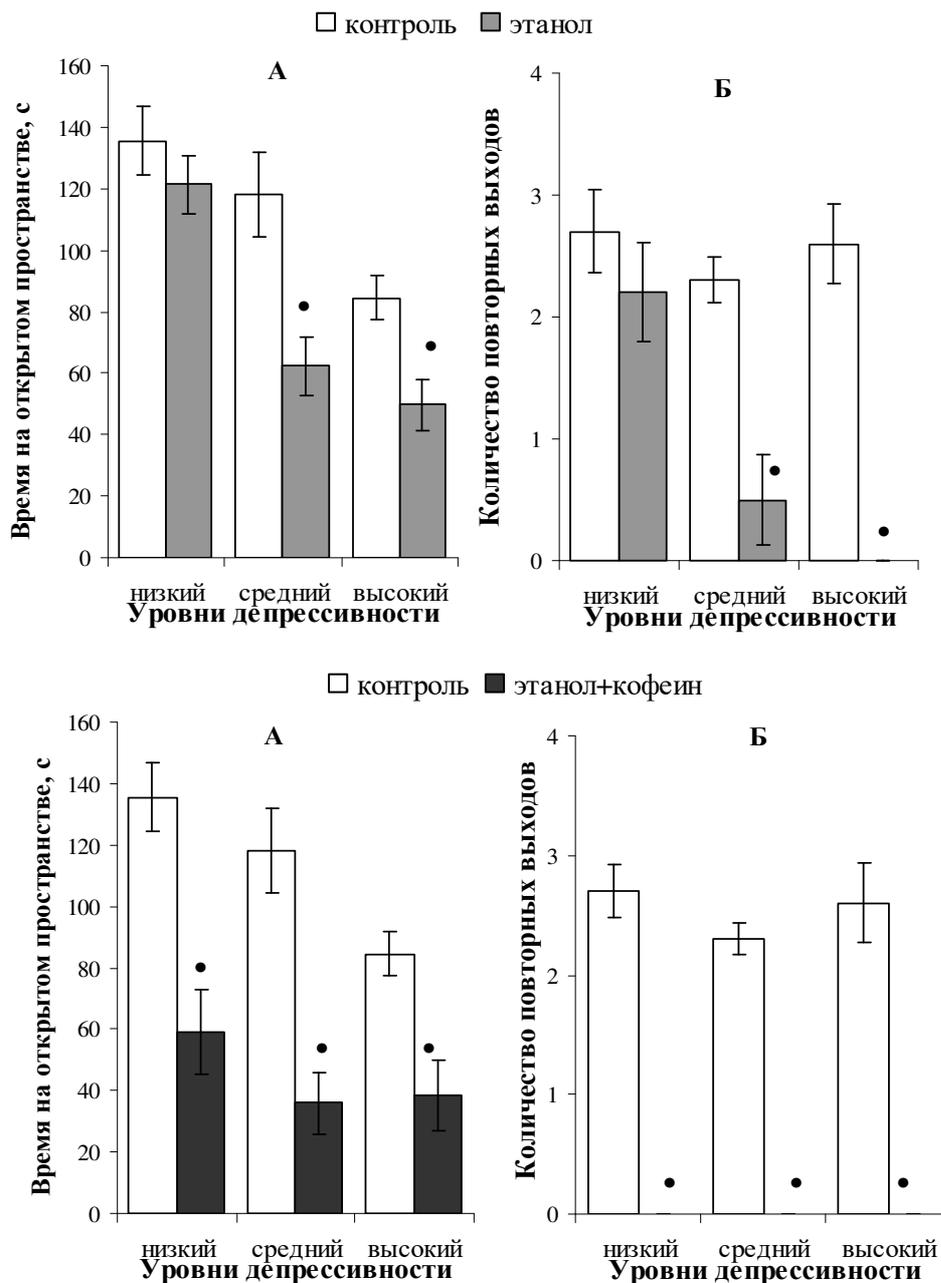


Рис. 4. Характер влияния алкоголизации и комбинированного введения этанола и кофеина на время пребывания на открытом пространстве (А) и количество повторных выходов на него (Б) в приподнятом крестообразном лабиринте у самцов белых крыс, отличающихся по уровню депрессивности:

● – различия статистически значимы при сравнении с исходными значениями

Результаты тестирования животных в приподнятом крестообразном лабиринте, показавшие этанолиндукцированное повышение тревожности у средне- и высокодепрессивных животных, несколько противоречат имеющимся в литературе данным относительно влияния хронического введения этанола на тревожность [31, 32], но подтверждаются результатами, полученными другими исследователями, указывающими на повышение уровня тревожности как при изолированном действии этанола [33, 34], так и в комбинации с кофеином [6, 20], что обусловлено действием кофеина на глутаматергическую передачу и опосредовано на ГАМК-ергическую через аденозиновые рецепторы и этанола на несколько механизмов в системе ГАМК.

Таким образом, полученные результаты дополняют имеющиеся в литературе сведения относительно эффектов этанола и сочетанного воздействия алкоголизации и кофеина на психоэмоциональный профиль лабораторных животных с учетом индивидуально-типологических особенностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Двухнедельное изолированное введение этанола оказывает антидепрессивный эффект на экспериментальных животных, не зависимо от их исходного уровня депрессивности, проявляющийся в сокращении суммарного времени неподвижности в 1,4–2,1 ($p < 0,05$) раза и уменьшения количества периодов замираний в 1,5–1,9 ($p < 0,05$) раза в тесте Порсолта. Кофеин влияет на эффекты алкоголизации у лабораторных животных в зависимости от их исходного уровня депрессивности: у исходно низкодепрессивных крыс увеличивает численные значения показателя депрессивности и количества периодов неподвижности в 1,4 ($p < 0,05$) раза относительно исходных значений, нивелирует антидепрессивное воздействие этанола у среднедепрессивных особей. На эффекты этанола у высокодепрессивных самцов кофеин не повлиял.
2. Характер влияния алкоголизации на эмоциональность определяется исходным уровнем депрессивности животных: у низкодепрессивных особей эмоциональность под действием этанола увеличилась в 1,8 ($p < 0,05$) относительно исходных значений, у высокодепрессивных крыс – сократилась в 1,6 ($p < 0,05$) раза, среднедепрессивные самцы не проявили чувствительности по данному показателю к этанолу. Кофеин изменил характер влияния этанола на эмоциональность высокодепрессивных животных, что проявилось в увеличении количества фекальных болюсов в 1,3 ($p < 0,05$) раза относительно исходных значений.
3. Кофеин усиливает угнетающие эффекты этанола на двигательную и исследовательскую активность животных в открытом поле, не зависимо от их исходного уровня депрессивности: алкоголизация сократила проявления данных видов активности в 2,4–10,1 ($p < 0,05$) раза, а комбинированное воздействие этанола и кофеина – в 9,0–11,7 ($p < 0,05$) раза.
4. Двухнедельное введение этанола увеличивает тревожность в приподнятом крестообразном лабиринте у исходно средне- и высокодепрессивных самцов, в 1,7–1,9 ($p < 0,05$) раза, не влияя на тревожность низкодепрессивных особей. Кофеин усиливает анксиогенный эффект этанола на средне- и

высокодепрессивных крыс, увеличивая показатель тревожности в 2,2–3,3 ($p < 0,05$) раза и увеличивает тревожность низкодепрессивных самцов в 2,3 ($p < 0,05$) раза относительно исходных значений.

Список литературы

1. Кароматов И. Д. Кофе и медицина (физиология, эпидемиология и клиника) / И. Д. Кароматов, Д. А. Очилова, Б. О. Комилова, М. М. Гиязова. – Москва: Издательский дом Академии Естествознания, 2021. – 113 с.
2. Бадун Е. Г. Изменение микроэлементного состава органов и тканей при алкогольной интоксикации / Е. Г. Бадун // Вестник Гродненского государственного университета имени Янки Купалы. Серия 5. Экономика. Социология. Биология. – 2021. – Т. 11 (3). – С. 133–144.
3. Zanettini C. Effects of endocannabinoid system modulation on cognitive and emotional behavior / C. Zanettini, L. V. Panlilio, M. Alicki, S. R. Goldberg, J. Haller, S. Yasar // Front Behav Neurosci. – 2011. – Sep 13. – P. 57.
4. Товчига О. В. Влияние экстракта и настойки сныти обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) на поведенческие реакции мышей на фоне введения кофеин-бензоата натрия. / О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь, О. А. Баля // Клиническая фармация. – 2018. – Т. 22 (3). – С. 29–37.
5. Башкатова В. Г. Влияние острого введения разных доз кофеина на поведенческие показатели взрослых крыс / В. Г. Башкатова, Е. В. Алексеева, Н. Г. Богданова, Г. А. Назарова // Наркология. – 2017. – Т. 16, №12. – С. 9–13.
6. Судаков С. К. Некоторые аспекты нейрхимических эффектов кофеина. / С. К. Судаков, В. Г. Башкатова // Наркология. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 72–78.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунатян. – Москва: Минздрав РФ, ЗАО «Гриф и К», 2012. – 944 с.
8. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон. – Москва: Медицина, 1991. – 399 с.
9. Kudryavtseva N. Social defeats, depression and anxiety / N. Kudryavtseva // Behavioural Pharmacology. – 1995. – V.6 (1). – P. 59.
10. Амикишиева А. В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование / А. В. Амикишиева // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13 (3). – С. 529–542.
11. Sergutina A. V. The effects of L-DOPA on glutamate dehydrogenase activity in the cerebral neurons of rats with different motor activities / A. V. Sergutina // Neurochemical Journal. – 2010. – V.4 (1). – P. 25–29.
12. Шалапина В. Г. Изменение приспособительного поведения активных и пассивных крыс вistar в водно-иммерсионной модели депрессии / В. Г. Шалапина, Е. А. Вершинина, В. В. Ракицкая // Журнал ВНД им. И. П Павлова. – 2006. – Т. 56, № 4. – С. 543–547.
13. Сапронов Н. С. Влияние L-триптофана на условный рефлекс активного избегания у крыс-самцов с повышенным уровнем тестостерона / Н. С. Сапронов, Ю. О. Федотова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 7. – С. 67–69.
14. Индутный А. В. Метаболические предпосылки интолерантности к алкоголю в условиях стресса. Автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. / Индутный А. В. – Омск, 1997. – 22 с.
15. Судаков К. В. Экспериментальные подходы к индивидуальной медицине: зависимость эффектов фармакологического воздействия от характера поведения животных / К. В. Судаков, А. В. Котов, С. С. Перцов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2004. – № 1. – С. 51–57.
16. Исмаилова Х. Ю. Индивидуальные особенности поведения (моноаминергические механизмы) / Х. Ю. Исмаилова, Т. М. Агаев, Т. П. Семенова. – Баку: Нурлан, 2007. – 228 с.
17. Trigub M. M. Effect of peripheral opioid receptor agonists on depressive activity of ethanol / M. M. Trigub, N. G. Bogdanova, A. A. Kolpakov, V. G. Bashkatova, S. K. Sudakov // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2014. – V. 156 (№6). – P. 778–780.
18. Башкатова В. Г. Введение агониста каппа-опиоидных рецепторов предупреждает изменения двигательной активности и метаболизм крыс, вызванные острым введением этанола /

- В. Г. Башкатова, С. К. Судаков, М. М. Тригуб, Н. Г. Богданова, А. Колпаков // Академический журнал Западной Сибири. – 2014. – Т. 10 (50). – С. 57–58.
19. Getachew B. Alcohol-induced depressive-like behavior is associated with cortical norepinephrine reduction / B. Getachew, S. R. Hauser, R. E. Taylor, Yo. Tizabi // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2010. – V. 96 (4). – P. 395–401.
 20. Кучер Е. О. Сочетанное употребление кофеина и этанола увеличивает предпочтение алкоголя у самок крыс / Е. О. Кучер, А. Ю. Егоров, Е. В. Филатова, К. О. Кулагина // *Наркология.* – 2010. – № 12. – С. 37–40.
 21. Дурнова Н. А. Комплексное воздействие кофеина и диоксида в тесте Порсолта на поведенческие реакции мышей / Н. А. Дурнова, А. Ю. Каретникова, Д. С. Исаев, А. Р. Кланцая, А. С. Шереметьева // *Вестник РУДН. Серия: Медицина.* – 2020. – Т. 24 (4). – С. 315–324.
 22. Пурсанов К. А. Влияние гепарина на гиподинамию крыс, вызванную этиловым спиртом / К. А. Пурсанов, А. Е. Хомутов, В. С. Слободенюк, А. В. Бочкарева // *Мед. альманах.* – 2009. – Т. 1 (6). – С. 127–128.
 23. Гребенюк А. Н. Экспериментальная оценка нейротоксических эффектов этанола и их коррекция пептидными препаратами / А. Н. Гребенюк, В. Л. Рейнюк, Д. А. Халютин, Е. В. Давыдов, А. А. Ховпачев // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* – 2014. – № 3. – С. 70–77.
 24. Гольдина И. А. Протекторные свойства экстракта куркумы при этанолиндуцированных нарушениях поведения / И. А. Гольдина, Е. В. Маркова, Б. Г. Гольдин, М. А. Княжева, К. В. Гайдуль // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2017. – Т. 13 (1). – С. 131–135.
 25. Fernandez G. M. Chronic drinking during adolescence predisposes the adult rat for continued heavy drinking neurotrophin and behavioral adaptation after long-term, continuous ethanol exposure / G. M. Fernandez, W. N. Stewart, L. M. Savage // *PLoS One.* – 2016. – V. 11 (3). – P. 1–24.
 26. Кудрин В. С. Изучение поведенческих и нейрохимических эффектов гимантана на динамику гиперлокомоторной реакции, индуцированной этанолом, у мышей линии DBA/2 / В. С. Кудрин, А. В. Надорова, В. Б. Наркевич, Л. Г. Колик // *Нейрохимия.* – 2018. – Т. 35, №1. – С. 62–69.
 27. Фролова Г. А. Оценка корректирующего влияния сульпирида на поведенческие нарушения алкоголизированных самцов белых крыс с разным уровнем депрессивности / Г. А. Фролова // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2019. – Т. 63, № 2. – С. 19–28.
 28. Фролова (Балакирева) Г. А. Поведенческие эффекты блокирования D2/D3-рецепторов дофамина у алкоголизированных самцов белых крыс с разным уровнем поведенческой активности / Г. А. Фролова (Балакирева) // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* – 2017. – Т. 7 (4). – С. 75–84.
 29. Фролова (Балакирева) Г. А. Модификации тревожного поведения у алкоголизированных самцов белых крыс с дисбалансом андрогенов при стимуляции дофаминергической системы мадопаром / Г. А. Фролова (Балакирева), А. В. Четверик, А. К. Парамонова // *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия.* – 2019. – Т. 5 (4). – С. 182–200.
 30. Чухно С. Д. Влияние кофеина на двигательную активность и рабочую память крыс. / С. Д. Чухно, Е. М. Лесова // *Известия Российской Военно-медицинской академии.* – 2020. – Т. 2 (1). – С. 186–188.
 31. Hofman L. Alcohol dependence: a commentary on mechanisms / L. Hofman, B. Tabakoff // *Alcohol and Alcoholism.* – 1996. – V. 31 (4). – P. 333–340.
 32. Бородкина Л. Е. Хроническая алкоголизация и ГАМК-ергическая система / Л. Е. Бородкина, И. Н. Тюренков, В. В. Ковтун // *Экспер. и клинич. фармакол.* – 2002. – Т. 65 (3). – С. 75–79.
 33. Тюренков И. Н. Влияние фенибута на поведение животных в условиях добровольной хронической алкоголизации / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, Л. Е. Бородкина // *Экспер. и клинич. фармакол.* – 2005. – Т. 68 (3). – С. 42–45.
 34. Сметанин В. А. Влияние этанола на уровень нейропептидов в организме / В. А. Сметанин, Ж. С. Бардинова, О. П. Петрушова, М. Т. Генгин // *Известия ПГПУ им. В. Г. Белинского.* – 2008. – № 10 (14). – С. 49–53.

INFLUENCE OF CAFFEINE ON BEHAVIORAL EFFECTS OF TWO-WEEK ALCOHOLIZATION IN MALE WHITE RATS WITH DIFFERENT LEVEL OF DEPRESSION

Balakireva G. A., Balakireva E. A.

*FSBEI HE «Donetsk State University», Donetsk, Russia
E-mail: gal_alex_frolova@mail.ru*

The influence of caffeine on the effects of two-week alcoholization in male white rats, differing in the initial level of depression, was studied.

Method. Experiments were performed on 60 sexually mature rats-males weighing 180–220g. The level of depressiveness of animals was determined using the standard Porsolt test counting the number and total duration of periods of immobilization of the animal. The number of fecal boluses was tried about emotional animals. Locomotor and exploratory activity of animals was assessed using open field within 5 minutes. The anxiety level of rats was determined in the elevated plus-maze by the total time of stay of the animal in the open space of the maze for 5 minutes of testing and the frequency of repeated outputs on it. After the initial (control) test battery in the above test animals were divided into three subgroups according to the severity of level of depressive in Porsolt test. Each of the three subgroups was divided into 2 equal parts: the first was administered ethanol (10 % solution at the rate of 2 g/kg of animal weight, 14 days, i.p.), the second – ethanol (in the same dose and volume) in combination with caffeine (100 mg/kg, 14 days, i.p.) after which the animals were again tested.

Results. It is established that alcoholization has an antidepressant effect (1.4–2.1 ($p < 0.05$) times) on experimental animals, regardless of their initial level of depression, and caffeine neutralises this effect on medium-depressive males and leads to an increase in depression (1.4 ($p < 0.05$) times) in low-depressive individuals in the Porsolt test. In the open field, caffeine enhances the depressive effects of ethanol on the motor and research activity of animals in the open field, regardless of their initial level of depression: alcoholism reduced the manifestations of these types of activity by 2.4–10.12 ($p < 0.05$) times, and the combined effects of ethanol and caffeine by 9.0–11.7 ($p < 0.05$) times. In an elevated plus-maze, caffeine increases the anxiogenic effect of alcoholization by 2.2–3.3 ($p < 0.05$) times in initially medium- and highly depressive animals and increases the anxiety of low-depressive rats by 2.3 ($p < 0.05$) times relative to the initial values that did not show sensitivity to the isolated effects of ethanol.

Conclusion. Thus, the results obtained complement the information available in the literature on the effects of ethanol and the combined effects of alcoholism and caffeine on the psycho-emotional profile of laboratory animals, taking into account individual typological characteristics.

Keywords: depressive; emotionality; behavioral activity; anxiety; alcoholization caffeine.

References

1. Karomatov I. D., Ochilova D. A., Komilova B. O., Gijazova M. M. *Coffee and medicine (physiology, epidemiology and clinic)*, 113 p. (Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences). (In Russian)
2. Badun E. G. Change of microelemental composition of organs and tissues during alcoholic intoxication, *Vesnik Hrodzenskaha Dziarzhavnaha Universiteta Imia Ianki Kupaly. Seryia 5. Ekanomika. Satsyialohiia. Biialohiia*, **11 (3)**, 133 (2021). (In Russian)
3. Zanettini C., Panlilio L. V., Alicki M., Goldberg S. R., Haller J., Yasar S. Effects of endocannabinoid system modulation on cognitive and emotional behavior, *Front Behav Neurosci*, **5**, 57 (2011). DOI: 10.3389/fnbeh.2011.00057
4. Tovchiga O. V., Shtrygol' S. Yu., Balia O. A. The effect of the goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) extract and tincture on the behavioral reactions of mice against the background of caffeine-sodium benzoate administration, *Klinična farmaciâ*, **22 (3)**, 29. (2018). (In Ukrainian) DOI: 10.24959/cphj.18.1459
5. Bashkatova V. G., Alexeeva E. V., Bogdanova N. G., Nazarova G. A. Effect of acute administration of caffeine in different doses on behavior of adult rats, *Narkologiya*, **16**, 9. (2017). (In Russian)
6. Sudakov S. K., Bashkatova V. G. Several aspects of neurochemical effects of caffeine, *Narkologiya*, **6**, 72 (2015) (In Russian)
7. Mironova A. N., Bunatyan N. D. (reds.), *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv (Guide to carrying out preclinical trials of medicines)*, 944 p. (Moscow: Minzdrav RF, ZAO «Grif i K», 2012) (In Russian)
8. Buresh Ja., Bureshova O., Huston D. P. *Metodiki i osnovnye jeksperimenty po izucheniju mozga i povedenija (Techniques and the basic experiments for the study of a brain and behavior)*, 399 p. (Moscow: Higher School, 1991). (In Russian)
9. Kudryavtseva N. Social defeats, depression and anxiety, *Behavioural Pharmacology*, **6 (1)**, 59. (1995). DOI: 10.1097/00008877-199505001-00069
10. Amikishieva A. V. Behavioral phenotyping: up-to-date methods and equipment, *Proceedings VOGiS*, **13 (3)**, 259 (2009). (In Russian)
11. Sergutina A. V. The effects of L-DOPA on glutamate dehydrogenase activity in the cerebral neurons of rats with different motor activities, *Neurochemical Journal*, **4 (1)**, 25 (2010). DOI: 10.1134/s1819712410010058
12. Shalyapina V. G., Vershinina E. A., Rakitskaya V. V., Rizhova L. Yu. Alteration of Active and Passive Wistar Rats Adaptive Behavior in Water-Immersion Model of Depression, *I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, **36 (4)**, 543 (2006). (In Russian)
13. Sapronov N. S., Fedotova Yu. O. Effect of L-tryptophan on active avoidance response in male rats with increased testosterone level, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **7**, 67 (2000) (In Russian) DOI: 10.1007/bf02682101
14. Indutnyj A. V. *Metabolic prerequisites of intolerance to alcohol in the conditions of a stress*. Avtoref. diss. s for a degree of the candidate of medical sciences, 22 p. (Omsk, 1997). (In Russian)
15. Sudakov K. V., Kotov A. V., Pertcov S. S. Experimental approaches to personalized medicine: the dependence of the effects of pharmacological exposure to the nature of animal behavior, *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*, **1**, 51 (2004) (In Russian)
16. Ismailova H. Yu., Agaev T. M., Semenova T. P. *Individual'nye osobennosti povedenija (monoaminergicheskie mehanizmy) (Specific features of behavior (monoaminergic mechanisms))*, 228 p. (Baky: Nyrlan, 2007). (In Russian)
17. Trigub M. M., Bogdanova N. G., Kolpakov A. A., Bashkatova V. G., Sudakov S. K. Effect of peripheral opioid receptor agonists on depressive activity of ethanol, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **156 (6)**, 778 (2014). DOI: 10.1007/s10517-014-2448-6
18. Bashkatova V. G., Sudakov S. K., Trigub M. M., Bogdanova N. G., Kolpakov A. A. Administration of kappa-opioid receptor agonist prevents changes in motor activity and metabolism of rats caused by acute administration of ethanol, *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri*, **10 (50)**, 57 (2014) (In Russian)
19. Getachew B., Hauser S. R., Taylor R. E., Tizabi Yo. *Alcohol-induced depressive-like behavior is associated with cortical norepinephrine reduction*, **96 (4)**, 395 (2010). DOI: 10.1016/j.pbb.2010.06.011

20. Kucher E. O., Egorov A. Y., Filatova E. V., Kulagina K. O. Combine caffeine and ethanol consumption increases alcohol preference in female rats, *Narkologiya*, **12**, 37 (2010). (In Russian)
21. Durnova N. A., Karetnikova A. YU., Isaev D. S., Klantsataya A. R., Sheremetyeva A. S. Complex effect of caffeine and dioxidine on behavioral responses in mice in Porsolt test, *Vestnik RUDN. Seriya: Medicina*, **24** (4), 315 (2020). DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-4-315-324 (In Russian)
22. Pursanov K. A., Homutov A. E., Slobodenuk V. S., Bochkareva A. V. Influence of heparin on rats' hypodynamia caused by ethyl alcohol, *Meditsinskij a'manah*, **1** (6), 127 (2009), (In Russian)
23. Grebenyuk A. N., Reinyuk V. L., Khalyutin D. A., Davydova E. V., Khovpachev A. A. Assessment of neuroprotective effects of polyprenols in a rat model of a vital psychogenic stress, *Medical-Biological and Soci-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*, **3**, 70 (2014). (In Russian)
24. Goldina I.A., Markova E.V., Goldin B.G., Knyazheva M.A., Gaidul K.V. The turmeric protective properties at ethanol-induced behavioral disorders, *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. **13** (1), 131 (2017). (In Russian)
25. Fernandez G. M., Stewart W. N., Savage L. M. Chronic drinking during adolescence predisposes the adult rat for continued heavy drinking neurotrophin and behavioral adaptation after long-term, continuous ethanol exposure, *PLoS One*, **11** (3), e019987 (2016).
26. Kudrin V. S., Nadorova A. V., Narkevich V. B., Kolik L. G. An analysis of the behavioral and neurochemical effects of himantane on the dynamics of the ethanol-induced hyperlocomotor response in DBA/2 mice, *Neyrochimia*, **35** (1), 62 (2018). DOI: 10.7868/S1027813318010065 (In Russian)
27. Frolova G. A. The sulphiride correction of behavioral disorders in alcoholized white male rats with different degrees of depression, *Pathological physiology and experimental therapy*, **2**, 19 (2019). (In Russian)
28. Frolova G. A. Behavioural effects of blocking D2/D3-receptors of dopamine with alcoholized males of white rats at different levels of behavioural activity, *Krimskii zhurnal eksperimentalnoi i klinicheskoi medicini*, **7** (4), 75 (2017). (In Russian)
29. Frolova G. A., Chetveric A. V., Paramonova A. K. Modifications of anxiety behavior in alcoholized male white rats with androgen imbalance during dopaminergic system stimulation with madopar, *Uchenie zapiski Krimskogo federalnogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Boilogiya. Himiya*, **5** (4), 182 (2019). (In Russian)
30. Chukhno S. D., Lesova E. M. Influence of solution coffein to working memory and movement activity of rats, *Izvesriya Rossiiskoi Voenno-medicinskoi akademii*, **2** (1), 186 (2020). (In Russian)
31. Hofman L., Tabakoff B. Alcohol dependence: a commentary on mechanisms, *Alcohol and Alcoholism*, **31** (4), 333 (1996). DOI: 10.1093/oxfordjournals.alcalc.a008159
32. Borodkina L. E., Tyurenkov I. N., Kovtun V. V. Chronic alcoholic intoxication and GABA-ergic system, *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*, **65** (3), 75 (2002). (In Russian)
33. Tyurenkov I. N., Voronkov A. V., Borodkina L. E. Effect of phenibut on the behavior of experimental animals under conditions of voluntary chronic alcoholism, *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*, **68** (3), 42 (2005). (In Russian)
34. Smetanin V. A., Bardinova Zh. S., Petrushova O. P., Gengin M. T. Influence of ethanol on the level of neuropeptides in the organism, *Izv. Penz. gos. pedagog. univ. im. i V. G. Belinskogo*, **10** (14), 49 (2008). (In Russian)