

ОСОБЕННОСТИ ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПОВЕДЕНЧЕСКОГО ОТВЕТА КРЫС НА КОФЕИН

Э. Б. Арушанян, А. В. Попов¹

Регулярное введение стандартной дозы кофеина (40 мг/кг) крысам облегчает формирование более четкого циркадианного ритма подвижности. Животные с разным хронотипом заметно различаются по чувствительности к психостимулятору. У крыс, исходно обладающих лучше выраженной ритмикой, резче возрастает амплитуда ритма, а его акрофаза сильнее смещается на ранние ночные часы. Хронотипические особенности индивидуума представляется важным учитывать в экспериментальной и клинической психофармакологии.

Ключевые слова: кофеин, циркадианный ритм, хронотип

ВВЕДЕНИЕ

Психомоторные стимуляторы, в частности, кофеин принадлежат к числу тех лекарственных веществ, действие которых на организацию базального хронобиологического цикла сон-бодрствование представляется вполне очевидным. Они отчетливо нарушают его структуру, смещая равновесие между активационной и инактивационной системами мозга в пользу последней [4]. Тем не менее в сравнении с другими группами психотропных средств их собственная психотропная активность изучена, как ни парадоксально, гораздо хуже. В частности, остаются неясными особенности реорганизации циркадианной локомоции животных в ответ на повторное введение психостимуляторов. Настоящее исследование посвящено решению этой задачи в приложении к кофеину.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено две серии опытов на 40 белых беспородных крысах-самцах массой 120–240 г в зимние (декабрь-январь) месяцы. Животных содержали при фиксированном световом режиме (12:12) с включением света в 8.00 и выключением в 20.00 и свободном доступе к пище и воде.

В первой серии (20 крыс) для подбора адекватной дозы кофеина использовали тест “открытого поля”. Согласно общепринятой методике [5], животных помещали в центр разделенной на сегменты круглой площадки (диаметр 2 м) и определяли горизонтальную (по числу пересеченных линий) и вертикальную (количество стоек) двигательную активность, а также их эмоциональную реактивность (учитывали число болюсов) и частоту груминга. При этом опытные крысы за 30 мин до определения однократно получали одну какую-либо дозу кофеина, контрольные — аналогичную по объему инъекцию физиологического раствора.

Во второй серии (20 крыс) экспериментов регистрировали суточную локомоторную активность животных в подвижных боксах собственной конструкции и оценивали ее в соответствии с ранее описанным методом [2]. Предварительно на протяжении 3 дней всех животных адаптировали к изолированным жилым боксам, после чего на протяжении недели у них непрерывно определяли циркадианную подвижность. Затем они были подразделены на две равные подгруппы, у которых еще 6

дней продолжалась регистрация ритмики, только в одном случае животные ежедневно получали в 20 ч кофеин (40 мг/кг), в другом — физиологический раствор.

Учитывали целый ряд параметров циркадианного ритма. Посредством специальных компьютерных программ методом косинор-анализа определяли его амплитуду, положение акрофазы, спектральный анализ использовали для оценки мощности колебательного процесса и его частотных составляющих, а также рассчитывали общую двигательную активность животных на протяжении всего срока регистрации. При статистической обработке результатов пользовались *t*-критерием Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях открытого поля оценивали поведение 4 подгрупп крыс (по 5 в каждой) — контрольной и получавших одну из доз кофеина (20, 40 и 80 мг/кг). Как установлено, между изменением отдельных параметров спонтанной двигательной активности животных и дозой психостимулятора существует линейная зависимость. В частности, наиболее заметные сдвиги в подвижности (по сравнению с контролем) происходили после введения 40 мг/кг кофеина ($42,6 \pm 6,1$, в контроле — $25,9 \pm 3,3$ $p < 0,05$). С увеличением дозировки (до 80 мг/кг) локомоция даже несколько ослаблялась. Вместе с тем по числу вертикальных стоек, грумингов, болюсов, все опытные подгруппы значимо не различались ни между собой, ни по отношению к данным контрольных определений. В то же время можно было отметить весьма широкие вариации выраженности фармакологического ответа у представителей каждой из подгрупп. Существенные индивидуальные различия в чувствительности к препарату в дальнейшем нашли подтверждение и при анализе результатов второй серии исследования, в которой использована только одна, оказавшаяся наиболее эффективной доза кофеина (40 мг/кг).

Регистрация суточной локомоции на протяжении длительного времени свидетельствовала о том, что она подчинялась типичной для крыс закономерности с максимумом движений в темновой и минимумом в световой период (рис. 1). При анализе индивидуальных хронограмм обнаружены их явные различия по рисунку. По характеру подвижности и основным пара-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской медицинской академии, Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310.

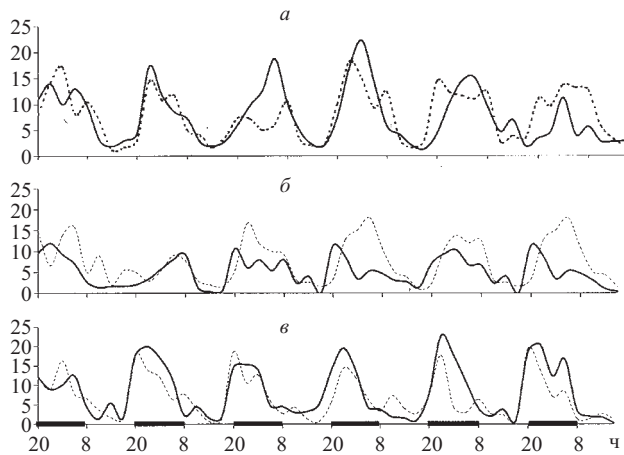


Рис. 1. Влияние кофеина на динамику суточного ритма двигательной активности крыс с разным хронотипом.

a — интактные животные, *б* — крысы, получавшие физиологический раствор, *в* — кофеин. Сплошная линия — животные 1-го, пунктирная — 2-го хронотипов. По оси ординат — число перемещений животных за 3-часовые отрезки времени, по оси абсцисс — время регистрации, ч, выделенный участок — темное время суток.

метрам ритма всех животных представлялось резонным подразделить на два хронотипа: обладавших хорошо и плохо сформированной циркадианной ритмикой.

Для части интактных крыс (7 животных, 1-й хронотип) оказались свойственны повышенная двигательная активность, четче выраженный высокоамплитудный ритм, акрофаза которого приходилась на более ранние (около 23 ч) ночные часы (рис. 2, таблица). Спектральный анализ свидетельствовал о более заметной представленности у них 25-часовой составляющей. Другие животные (9 крыс, 2-й хронотип), напротив, имели сильнее сглаженный, низкоамплитудный ритм с акрофазой в позднее время (около 3 ч ночи). Этим крыс отличала меньшая подвижность, нередко встречающееся расщепление хронограммы на ультра-

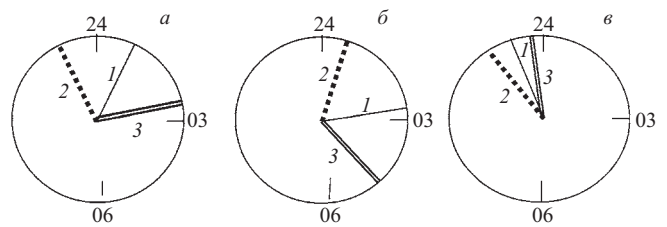


Рис. 2. Кофеин смещает акрофазу циркадианной подвижности крыс на более ранние ночные часы.

На часовом циферблате векторами показана средняя величина акрофазы суточного ритма интактных крыс разного хронотипа (*a*) и при введении физиологического раствора (*б*) в сравнении с эффектом кофеина (*в*). 1 — все животные, 2 — крысы 1-го, 3 — 2-го хронотипа.

диантные составляющие и большая представленность в спектре высокочастотных (2–3-часовых) колебаний.

Повторное введение физиологического раствора, являющееся, несомненно, стрессующей процедурой, отражалось на циркадианном ритме локомоции и его динамике. Это проявлялось в том, что уже после первой инъекции в целом по группе отмечено снижение ночной активности и задержка акрофазы. Та же тенденция показана в повторных экспериментах. В результате, согласно суммарным данным за весь период регистрации, акрофаза ритма по сравнению с интактными животными оказалась сдвинута почти на 2 ч вперед (рис. 2; таблица). Крысы выделенных хронотипов несколько различались по реакции на инъекционный стресс. Особи 1-го типа с более надежной ритмикой демонстрировали и большую устойчивость к его дезорганизующему эффекту. У животных 2-го хронотипа резче мигрировала акрофаза, выше представленность высокочастотных флюктуаций на спектрограмме, иными словами, отчетливее выражены десинхронизационные явления. Подобные сведения согласуются с ранее представленными фактами, по которым между степенью синхронизированности колебательных про-

Влияние кофеина на различные параметры циркадианного ритма крыс

Группа	Общая двигательная активность	Амплитуда ритма	Акрофаза ритма	Спектральные характеристики, мин				
				25	12	6	4–5	2–3
<i>Интактные животные</i>								
I	342,75 ± 41,07	2,02 ± 0,24	1,13 ± 0,51	2,65 ± 0,57	0,38 ± 0,10	0,68 ± 0,17	2,51 ± 0,64	4,95 ± 1,09
II	364,0 ± 60,19	2,24 ± 0,30	-0,80 ± 0,38	2,94 ± 0,84	0,58 ± 0,17	0,90 ± 0,32	2,29 ± 0,91	4,74 ± 1,64
III	325,67 ± 58,53	1,85 ± 0,37	2,63 ± 0,39	2,43 ± 0,82	0,23 ± 0,09	0,50 ± 0,15	2,68 ± 0,93	5,12 ± 1,54
<i>Введение физиологического раствора</i>								
I	311 ± 51,80	1,67 ± 0,40	2,97 ± 1,08	1,87 ± 0,72	0,23 ± 0,07	0,74 ± 0,36	1,26 ± 0,44	4,03 ± 1,33
II	335,25 ± 43,73	1,85 ± 0,51	1,03 ± 0,50	1,87 ± 0,80	0,22 ± 0,13	0,41 ± 0,26	0,99 ± 0,22	3,62 ± 0,75
III	288,25 ± 101,21	1,49 ± 0,69	4,90 ± 1,64	1,86 ± 1,34	0,24 ± 0,08	1,07 ± 0,69	1,53 ± 0,89	4,45 ± 2,74
<i>Введение кофеина</i>								
I	336,25 ± 61,90	2,55 ± 0,36	-0,72 ± 0,69	3,57 ± 0,95	0,90 ± 0,28	0,91 ± 0,24	2,22 ± 0,61	4,16 ± 0,77
II	475,67 ± 116,2	3,31 ± 0,29	-1,30 ± 0,87*	6,32 ± 1,34	1,59 ± 0,48*	1,50 ± 0,38	5,30 ± 0,65*	6,29 ± 1,25
III	252,60 ± 44,56	2,10 ± 0,45	-0,37 ± 1,02	1,92 ± 0,44	0,49 ± 0,17	0,55 ± 0,17	1,24 ± 0,28	2,88 ± 0,32

Примечание. I — группа в целом, II — данные для животных 1-го и, III — 2-го хронотипа. * — статистически значимые сдвиги для $p < 0,05$ в сравнении с результатами контрольной группы.

цессов и чувствительностью к стрессированию существует прямая зависимость [3].

Судя по суммарным данным, кофеин вызывал противоположные хронобиологические сдвиги. Хотя общая двигательная активность в сравнении с интактными крысами заметным образом не менялась, в целом циркадианная ритмика подвижности носила лучше организованный характер, а ее акрофаза смещалась на ранние ночные часы (рис. 2).

Вклад животных разного хронотипа в фармакологический ответ существенно различался. Крысы 1-го типа гораздо сильнее реагировали на психостимулятор. О том говорит уже внешнее сравнение рисунка хронограмм (рис. 1) по развитию высокоамплитудных колебаний суточной локомоции. В таких случаях отмечено резкое нарастание крутизны переднего фронта подвижности, совпадавшее как с момента инъекции кофеина, так и выключением света. В связи с этим необычайно рано формировалась акрофаза ритма, в структуре которого высока доля длиннопериодных осцилляций (рис. 2, таблица). Животные же 2-го хронотипа крайне слабо реагировали на повторное введение психостимулятора, по характеру ответа на него напоминая реакцию на физиологический раствор.

Таким образом, полученные факты, с одной стороны, служат дополнительной иллюстрацией в пользу существования у кофеина хронотропных свойств связанных, очевидно, с давно обоснованной его способностью вмешиваться в динамику базального суточного цикла сон-бодрствование. С другой стороны, они подчеркивают значение исходного хронотипа животных для выраженности фармакологического эффекта. Коль скоро данное обстоятельство показано и в исследованиях на людях с разным типом (вечерним и утренним) уместной работоспособности [6], на него следует обратить серьезное внимание в практике психофармакологических экспериментов при изучении свойств кофеина.

С чем могут быть связаны установленные отличия в хроночувствительности к психостимулятору? Как известно, уровень бодрствования зависит от активности нейронов коры больших полушарий и во многом определяется сбалансированной работой подкорковых структур в составе активационной и инактивационной систем мозга. В этой связи причиной обнаруженных различий может служить неодинаковая чувствительность к веществу клеток неокортекса и подкорковых

структур, в частности, их аденозиновых рецепторов, неизбирательно блокируемых кофеином [7, 9].

Вместе с тем влияние на циркадианную ритмику может зависеть от прямого и также неодинакового воздействия кофеина на центральные аппараты управления суточным периодизмом. По современным представлениям, временная организация поведения определяется сопряженной деятельностью водителя циркадианного ритма супрахиазматических ядер гипоталамуса и мозговой железы эпифиза [1]. Как установлено, у кофеина существует способность прямо модулировать функцию гипоталамических пейсмекерных нейронов и вмешивать в выработку эпифизарного гормона мелатонина [8, 10].

ВЫВОДЫ

1. Психомоторный стимулятор кофеин при повторном ежевечернем введении крысам в отличие от эффектов физиологического раствора облегчает формирование контрастного суточного ритма локомоторной активности.

2. Выраженность ответа на кофеин зависит от более чувствительных к нему животных, исходно обладающих четким суточным периодизмом. У них значительно увеличивается амплитуда циркадианного ритма и резко сдвигается его акрофаза на ранние ночные часы. В то же время изначально аритмичные особи слабо реагируют на психостимулятор.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Ж. высш. нервн. деят.*, **46**(1), 15 – 22 (1996).
2. Э. Б. Арушанян, В. А. Батурич, *Фармакол. и токсикол.*, **51**(3), 5 – 8 (1988).
3. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(6), 13 – 16 (1998).
4. Э. Б. Арушанян, Ю. А. Белозерцев, *Психостимулирующие вещества*, Чита (1979).
5. А. Л. Маркель, *Ж. высш. нервн. деят.*, № 2, 301 – 304 (1981).
6. A. Adan, *Addiction*, **89**(4), 455 – 462 (1994).
7. J.-L. Daval, A. Nehling, and F. Nicolas, *Life Sci.*, **49**(20), 1435 – 1453 (1991).
8. M. Diaz-Munoz, M. A. Dent, D. Granadas-Fuentes, et al., *Neuroreport*, **10**(3), 481 – 486 (1999).
9. S. Ferre, W. T. O'Connor, K. Fuxe, and U. Ungerstedt, *J. Neurosci.*, **13**(12), 5402 – 5406 (1993).
10. J. I. Sabry, *Endocrinol. Degal.*, **31**(9), 207 – 210 (1997).

Поступила 26.05.03.

PECULIARITIES OF THE TEMPORAL ORGANIZATION OF THE BEHAVIORAL RESPONSE TO CAFFEINE IN RATS

E. B. Arushanyan and A. V. Popov

Pharmacology Department, State Medical Academy, Ministry of Public Health of the Russian Federation, ul. Mira 310, Stavropol, 355000 Russia

Chronic administration of a standard dose of caffeine (40 mg/kg) facilitated the formation of more clear circadian mobility rhythm in rats. The test animals belonging to various chronotypes exhibited a significant difference in sensitivity with respect to this psychostimulant. Rats possessing a more pronounced rhythm organization showed a greater increase in the rhythm amplitude, with the acrophase more significantly shifted toward early night hours. It is suggested that the individual chronotype features have to be taken into account in experimental and clinical pharmacology.