

## ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯНТНОЙ ТОКСИКОМАНИИ РОДИТЕЛЕЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ ВЛЕЧЕНИЯ К ЛЕТУЧИМ ОРГАНИЧЕСКИМ СОЕДИНЕНИЯМ У ПОТОМСТВА КРЫС

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», (г. Харьков)

Данная работа является фрагментом НИР ГУ «ИНПН НАМН Украины» по теме «Исследовать нейробиологические закономерности терапевтических эффектов трансплантации на моделях функциональной и дегенеративной патологии мозга», государственный регистрационный номер 0111U001310.

**Вступление.** Ингалянтная токсикомания – один из самых злокачественных видов наркомании наиболее распространенный у детей и подростков. Употребление летучих органических веществ, приводит к нарушению эмоций, когнитивных функций: обучения, памяти, мышления, а во время беременности вызывает грубые нарушения в развитии потомства [1, 2, 7]. Установлено формирование так называемого плодного толуольного синдрома, характеризующегося признаками аналогичными плодному алкогольному синдрому [6]. Так, увеличиваются случаи преждевременных родов, уменьшения веса плода, церебральной патологии – микроцефалии и атрофии мозга. Очевидно, эти нарушения вызваны токсическим действием органических растворителей на развитие плода и ребенка.

**Цель исследования.** Изучить в эксперименте влияние ингаляций самцами и самками крыс паров летучих органических соединений (ЛОС-«646») на постнатальное развитие потомства.

**Объект и методы исследования.** Эксперимент проведен на крысах 2-х возрастных групп (2-х и 3-х месячного возраста), рожденных от животных с предварительно выработанной зависимостью от ЛОС-«646» (в состав которого входит до 50% ацетона и толуола). Всего было использовано 18 самцов, 9 самок и 60 крысят, рожденных от родителей с зависимостью от ЛОС. Содержание животных и эксперименты проводились согласно положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», утвержденных Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001).

Модель ингалянтной зависимости создавали у самцов и самок (родителей) путем ежедневного (в течение 40 дней) принудительного ингалирования растворителем «646». Оценку выраженности ингалянтной зависимости осуществляли в лабиринтной установке, которая позволяла определить

предпочтение крысами ингаляции ЛОС или лакомой пищи в состоянии голодной мотивации. Крысу помещали в центральный сектор лабиринтного перехода, что обеспечивало животному свободный выбор паров ингалянта или пищи (хлеб, смоченный подсолнечным маслом), которые находились в боковых камерах. За поведением наблюдали в течение 10 мин. Оценивали количество побегов в камеру с ингалянтном и пищей, а также время, проведенное в них, двигательные, ориентировочно-исследовательские реакции с регистрацией груминга (показатель эмоциональности) [8, 9].

Для оценки состояния постнатального развития потомства рассчитывали индексы выживаемости (ИВ) к 4-му (ИВ<sub>1</sub>), 7-му (ИВ<sub>2</sub>) и 30-му (ИВ<sub>3</sub>) дням после рождения по формуле 1 и индекс жизнеспособности (ИЖ) по формуле 2 в нашей транскрипции [5], где ИВ – индекс выживаемости потомства;

$$ИВ = \frac{N_2}{N_1}, \quad (1) \quad ИЖ = \frac{N_1}{N}, \quad (2)$$

ИЖ – индекс жизнеспособности;

N<sub>1</sub> – Количество потомства родившихся живыми;

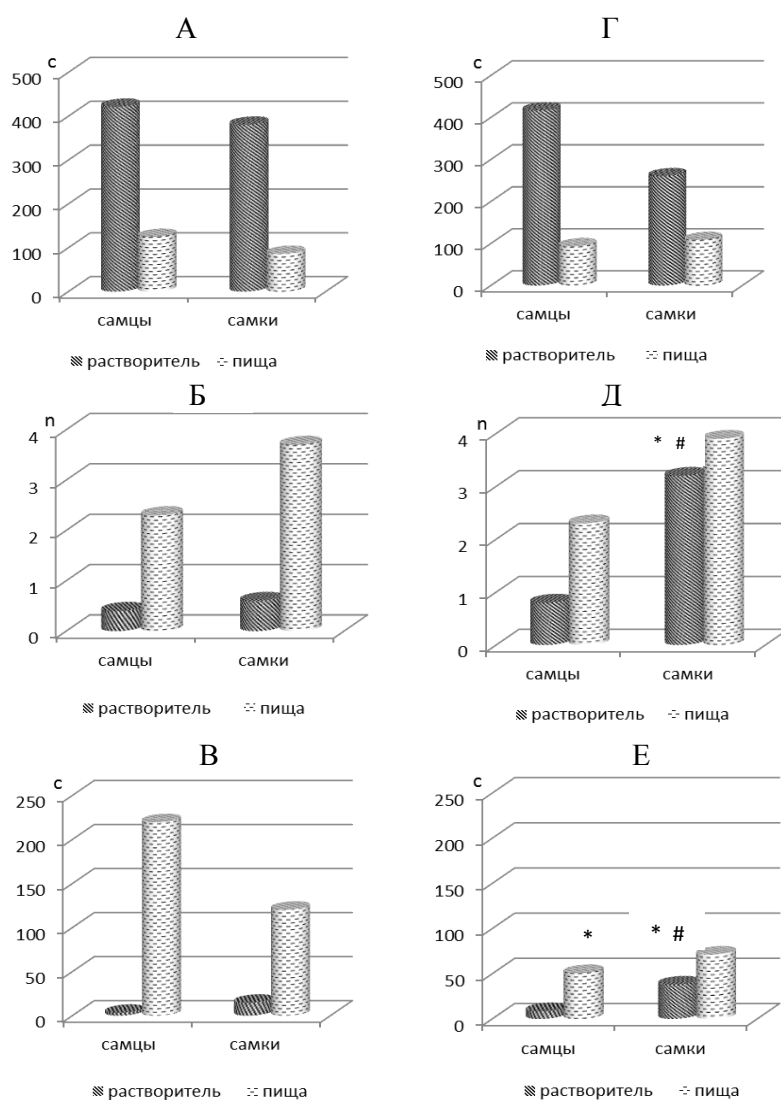
N<sub>2</sub> – Количество потомства выживших к 4, 7, 30 дням после рождения, соответственно.

N – Общее количество потомства новорожденных.

Потомство крыс, рожденных от родителей с ингалянтной токсикоманией тестировали в 2-х и 3-х месячном возрасте на предрасположенность к формированию влечения от ЛОС в лабиринтной установке.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6. 1. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона и U-критерия Манна-Уитни.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Хроническая ингаляция паров ЛОС-«646» у крыс-родителей половозрелого возраста привела к быстрому формированию зависимости от ингалянта у самок, чем у самцов. Зависимость у самок прослеживалась к 30 дню, в то время как у самцов к 40 дню ингаляций и привела к нарушению внутриутробного и постнатального развития у потомства. Выявлено 4% крысят мертворожденных, у остальных крысят



**Рис. 1.** Возрастные и половые различия предрасположенности крыс к ЛОС у потомства. А, Г – латентный период первого входа в камеру с ингалянтом и в камеру с пищей; Б, Д – количество входов в камеру с парами растворителя «646» и в камеру с пищей, В, Е – время пребывания в камере с ингалянтом и пищей; А, Б, В – потомство крысят 2-х месячного возраста; Г, Д, Е – потомство крысят 3-х месячного возраста.

**Примечание:** \* - $p \leq 0,05$  в сравнении 3-х месячными животными данной группы, # - $p \leq 0,05$  в сравнении самцами и самками данной возрастной группы.

резкое снижение индекса выживаемости потомства было не только к 4-му, но и к 7-му дню после рождения, которые составили 0,72 и 0,59 соответственно по сравнению с контролем. Физическое развитие детенышей опытной группы отличалось по сравнению с контролем. Количество крысят в потомстве было достоверно ниже ( $p \leq 0,05$ ), чем в контроле. Покрытие шерстью, «отлипание» ушной раковины, открывание глаз отмечались в более поздние сроки, особенно по таким показателям как рост шерстного покрова и открывание глаз, которые наблюдались на 2-3 дня позже, чем в контроле. У выживших крысят обнаружено нарушение поведенческих реакций в виде чрезмерной гиперактивности

и доминирование эмоциональных реакций страха и тревоги. К концу первого месяца жизни выявлена гибель 50% крысят в основном это были самцы.

Тестирование потомства на ингалянтную зависимость от ЛОС в лабиринтной методике показало возрастные и половые различия.

Латентный период первого входа в камеру с ингалянтом (рис. 1 А, Г) у 2-х месячных самцов и самок практически не отличался. В то время как у 3-х месячном возрасте, данный показатель был ниже ( $p \leq 0,05$ ) у самок (рис. 1 А, Г). Количество же входов в камеру с ингалянтом и время пребывания в ней было достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше у 3-х месячных самок по сравнению с 2-х месячным потомством самок и самцов 3-х месячного возраста (рис. 1 Г, Е).

По-видимому, выявленные исследования гендер-специфических биологических признаков развития поведения крысят рожденных от родителей с ингалянтной токсикоманией обусловлены влиянием половых гормонов на пре и постнатальное формирование нейроэндокринной системы. Выраженный интерес к парам органического растворителя у потомства крысят-самок обусловлен возрастными особенностями созревания половых гормонов и определяется стадией эстрального цикла. По данным (Evansetal., 2002; Lukasetal., 1996; Sofuogluetal., 1999) эти эффекты более выражены в фолликулярную стадию цикла по сравнению с лютеальной и коррелируют с уровнем эндогенного эстрадиола [8].

Поэтому ведущая роль в возникновении наблюдаемых половых различий отводится половым гормонам, в основном эстрадиолу (Becker,

Hu, 2008; Lynch, 2007). Наряду с этим показано, что эстрадиол, оказывает регулирующее влияние на функциональную активность мозговой системы позитивного подкрепления [4], что может являться одним из механизмов, лежащих в основе половых особенностей развития влечения к ПАВ [4].

Важно отметить, что мотивация к лакомой пище у потомства крыс, рожденных от родителей с ингалянтной токсикоманией, не отмечалась. Латентный период первого входа и количество входов в камеру с лакомой пищей был на одном уровне для всех возрастных групп. Время пребывания в камере с пищей имело тенденцию к снижению у всех детенышей

данных возрастных групп и не зависело от пола (рис. 1 В, Е).

Таким образом, данные эксперимента свидетельствуют о риске развития токсикомании к органическому растворителю «646» у потомства самок пубертатного возраста.

**Выводы.** Токсические влияния ингалянтной токсикомании родителей оказывают неблагоприятное влияние на пре- и постнатальное развитие потомства. Показано, что крысы-самки, рожденные от

родителей с зависимостью от ЛОС, предрасположены в пубертатном возрасте (3-х месячные) к ингалянтной мотивации и составляют группу «риска» развития токсикоманий.

### **Перспективы дальнейших исследований.**

Результаты экспериментального исследования являются обоснованием для разработки критериев направленных на прогнозирование риска развития ингалянтной токсикомании

## Литература

1. Воробьева Т. М. Природа, факторы и механизмы формирования зависимости от психоактивных соединений / Т. М. Воробьева // Наркология. – 2004. – № 1. – С. 34-39.
2. Воробьева Т. М. Нейробиология вторично приобретенных мотиваций / Т. М. Воробьева // Международный медицинский журнал. – 2002. – № 1-2. – С. 211-217.
3. Галанкин Т. Л. Влияние эстрадиола на подкрепляющий эффект кокаина у овариоэктомированных мышей / Т. Л. Галанкин, Н. Паткина, Э. Звартау // Вопросы наркологии. – 2008. – № 1. – С. 55-60.
4. Галанкин Т. Л. Влияние эстрадиола на порог самостимуляции у интактных и овариоэктомированных крыс / Т. Л. Галанкин // Ученые записки СПбГМУ. – 2008. – № 4, Т. 15 – С. 71-722.
5. Колтунова О. В. Вплив тютюнопаління батьків на становлення та розвиток репродуктивної функції їх нащадків-самиць: автореф. на здобуття наукового ступ. канд. біол. наук : спец. 03. 00. 13 «Фізіологія людини і тварин» / О. В. Колтунова. – Харків, 2011. – 20 с.
6. Мусеридзе Д. П. Нарушение морфогенеза корковых и подкорковых структур двигательной системы крыс на ранних этапах постнатального развития после интоксикации толуолом и коррекция этих нарушений с помощью антиоксиданта / Д. Мусеридзе // Современные проблемы токсикологии. – 2010. – № 2-3. – С. 29-32.
7. Надеждин А. В. Токсикомания, вызванная летучими углеводородами: эпидемиология, клиника, лечение / А. В. Надеждин. – М.: «Медпрактика», 2004- 28 с.
8. Пат. № 58354. Спосіб моделювання канабіноїдної залежності у щурів / Т. М. Воробйова, А. В. Шляхова, О. В. Веселовська / – Надр. 11. 04. 2011, бюл. №7.
9. Хейфец И. А. Экспериментальное исследование эффективности препарата «Бризантин» в модели никотиновой зависимости / И. А. Хейфец, Т. М. Воробьева, Е. В. Веселовская // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154, № 9. – С. 322-325.

УДК 616. 89-008. 441. 33-056. 7:599. 323. 4

### **ВПЛИВ ІНГАЛЯНТНОЇ ТОКСИКОМАНІЇ БАТЬКІВ НА ФОРМУВАННЯ ПОТЯГУ ДО ЛЕТКИХ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК У НАЩАДКІВ ЩУРІВ**

**Левічева Н. О.**

**Резюме.** Токсичний вплив інгалянтної токсикоманії батьків справляє негативний вплив на постнатальний розвиток нащадків. Показано, що щури-самки, народжені від батьків із залежністю від летких органічних сполук (ЛОС), схильні у пубертатному віці (3-х місячні) до інгалянтної мотивації і складають групу «ризку» розвитку токсикоманій

**Ключові слова:** інгалянтна токсикоманія, ЛОС, нащадки щурів.

УДК 616. 89-008. 441. 33-056. 7:599. 323. 4

### **ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯНТНОЙ ТОКСИКОМАНИИ РОДИТЕЛЕЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ ВЛЕЧЕНИЯ К ЛЕТУЧИМ ОРГАНИЧЕСКИМ СОЕДИНЕНИЯМ У ПОТОМСТВА КРЫС**

**Левичева Н. А.**

**Резюме.** Токсические влияния ингалянтной токсикомании родителей оказывают неблагоприятное влияние на постнатальное развитие потомства. Показано, что крысы-самки, рожденные от родителей с зависимостью от ЛОС, предрасположены в пубертатном возрасте (3-х месячные) к ингалянтной мотивации и составляют группу «риска» развития токсикоманий.

**Ключевые слова:** ингалянтная токсикомания, ЛОС, потомство крыс, органический растворитель.

UDC 616. 89-008. 441. 33-056. 7:599. 323. 4

### **INFLUENCE OF INHALANT TOXICOMANIA OF PARENTS ON FORMING OF VOLATILE ORGANIC COMPOUNDS IN POSTERITY OF RATS**

**Levicheva N. A.**

**Abstract. Purpose of the study.** To study in an experiment the effect of male and female rats inhalation of the volatile organic compounds vapors (VOC-«646») on the postnatal development of the offspring.

The influence of VOC on postnatal development of the offspring of two age groups (2 and 3 months of age) from the parents with inhalant toxicomania has been investigated in a chronic experiment.

It was shown that inhalation of the parents (of males and females) VOC-«646» which contains up to 50 % acetone and toluene led to disruption of prenatal and postnatal development of the offspring.

The 4 % of stillborn pups have been revealed, the remaining rats had sharp decrease in the index of offspring survival was not only to the 4th, but also to the 7th day after birth, which amounted 0,72 and 0,59, respectively, compared with the control. Physical development of the experimental group cubs differed in comparison with the control. Number of rats in the progeny was significantly lower ( $p \leq 0,05$ ) than in the control. Wool cover, «detachment» of the auricle, the eye opening have been observed in later terms, especially on such indicators as the growth of wool cover and eye opening have been observed 2-3 days later than in the control. In surviving rat pups have been found violation of behavioral reactions in the form of excessive hyperactivity and dominance of emotional reactions of fear and anxiety. At the end of the first month of life have been revealed the 50 % mortality of the rat pups were mostly males.

The progeny testing on inhalational dependency on VOC by maze method which allowed to define whether rats preferred solvent or food when they are in the state of hunger motivation showed age and sex differences. The latent period of the first entry into the camera with inhalant in 2 months age males and females did not differ practically. While in 3 months age this index was lower ( $p \leq 0,05$ ) in females. The number of entrance into the camera with inhalant and the stay time was significantly ( $p \leq 0,05$ ) higher in the 3 months females compared to the 2 months age male and the 3 months age female offspring.

It is important to note that the motivation to dainty food in the offspring of rats born from parents with the inhalant toxicomania was not observed. The latent period of the first entrance and the number of entrance into the camera with a dainty food was at the same level for all age groups. The residence time in the camera with the food has tended to decrease in all these age groups cubs and did not depend on the sex.

Thus, the experimental data indicate the risk for development of the toxicomania to organic solvent «646» in the offspring of the pubertal age female.

Toxic effects of the parents inhalant toxicomania have adverse effects on pre- and postnatal development of the offspring. It has been showed that female rats born from parents with the dependency on VOC predisposed in the pubertal age (3 months of age) to inhalational motivation and constitute the group of «risk» of development of the toxicomania.

Prospects for further research. The experimental results are rationale for the development of criteria that aimed at predicting of the inhalant toxicomania development risk.

**Key words:** inhalant toxicomania, volatile organic compounds, posterity of rats.

*Рецензент – проф. Скрипніков А. М.*

*Стаття надійшла 30. 09. 2013 р.*