ЭФФЕКТ ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ АНГИОТЕНЗИНА-II НА ПРИЕМ АЛКОГОЛЯ У КРЫС

Келешева Л.Ф., Шуртакова Т.В., Обухова М.Ф., Котов А.В.

ФГБНУ «НИИ Нормальной Физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия
lamarakel@gmail.com

Активная иммунизация против ангиотензина-II вызывает стойкое уменьшение приема этанола у крыс с алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: активная иммунизация, ангиотензин-II, этанол, зависимость.

Показано, что у животных со сформированной зависимостью от этанола центральные и периферические инъекции ангиотензина-II (А-II) приводят к уменьшению приема этанола и подавлению алкогольной мотивации животных [1,4,5].

Для выявления критической роли А-II в организации алкогольной мотивации нами проведены опыты с направленным изменением активности эндогенной ренин-ангиотензиновой системы путем применения метода активной иммунизации крыс конъюгатом А-II с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Предварительно у крыс формировали зависимость от этанола используя модель длительного подкрепления питьевых побуждений животных 20% раствора этанола (10 крыс) в качестве единственного источника жидкости.

Обнаружено, что введение животным со сформированной зависимостью от этанола (12 крыс) конъюгата А-II с БСА (соотношение А-II к БСА - 6:1, концентрация А-II - 200 мкг) приводило к уменьшению потребления этанола и увеличению приема воды, возникающему после 2-й иммунизации и сохранявшемуся в последующие несколько месяцев наблюдения. В контрольных опытах (18 животных) с подкожными инъекциями физиологического раствора и смеси карбодиамида с БСА достоверных изменений в приеме воды и этанола животными не отмечено.

У животных, которым вводили конъюгат А-II с БСА, в отличие от крыс контрольной группы, выявлено увеличение титра антител к А-II, а также возрастание в 100 раз и больше концентрации А-II в плазме крови. Подобное увеличение активности А-II наблюдалось также и при активной иммунизации интактных нелинейных крыс против А-II [2, 3].

Полученные данные позволяют заключить, что не только экзогенное введение А-II, но и повышение концентрации эндогенного А-II в ответ на активную иммунизацию крыс конъюгатом А-II подавляет прием этанола у животных с алкогольной зависимостью. Снижение приема этанола при повышении активности эндогенного А-II продемонстрировано в других исследованиях [4]. В отличие от других способов активации эндогенной ренин-ангитензиновой системы, иммунизация против А-II приводит к длительным изменениям и может быть рассмотрена в качестве потенциального средства для лечения алкоголизма.

Литература

1. Келешева Л.Ф. Ангиотензины в механизмах питьевой, пищевой и алкогольной мотиваций. Ж. Высшей Ж. Высшей Нервной Деятельности № 44, 65-74 (1994).

2. Котов А.В., Толпыго С.М., Певцова Е.И., Обухова М.Ф. Протеин пептидные комплексы в механизмах врожденного поведения и паттернах обучения. Вестник Рос. Акад. Мед. Наук, № 4, 36-43 (2001).
3. Толпыго С.М. Конъюгированные формы ангиотензина II и β эндорфина в системной организации целенаправленного поведения. Вестник Рос. Акад. Мед. Наук, № 6, 52-6 (1999).
4. Grupp L.A., Killian M., Perlanski E., Stewart R.B. Angiotensin II reduces voluntary alcohol intake in the rat. Pharmacol Biochem Behav., 29 № 3, 479-82 (1988).
5. Maul B., Krause W., Pankow K., Becker M., Gembardt F., Alenina N., Walther T., Bader M., Siems W.E. Central angiotensin II controls alcohol consumption via its AT1 receptor. FASEB J., 19 № 11, 1474-81 (2005).

EFFECT OF IMMUNIZATION AGAINST ANGIOTENSIN-II ON ALCOHOL INTAKE IN RATS

Келешева Л.Ф., Шуртакова Т.В., Обухова М.Ф., Котов А.В.

P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology
lamarakel@gmail.com

Active immunization against angiotensin-II causes a persistent reduction in rats receiving ethanol with alcohol dependence.

Keywords: active immunization, angiotensin-II, ethanol addiction.

It is shown that in animals with the alcohol dependence development central and peripheral injection of angiotensin-II (A-II) led to a decrease of ethanol intake and suppression of alcohol motivation in animals [1,4,5].

To identify the critical role of A-II in the organization of alcohol motivation we carried out experiments with a directional change in the activity of the endogenous renin-angiotensin system by applying the method of active immunization of alcohol dependent rats against A-II conjugated with bovine serum albumin (BSA). Preliminary alcohol dependence in rats developed using the model of drinking reinforcements by 20% ethanol solution (10 rats) as the sole source of fluid.

It has been found that the introduction of animals (12 rats) of the conjugate A-II - BSA (ratio of A-II to BSA - 6: 1, the concentration of A-II - 200 μ g) resulted in a decrease in ethanol consumption and an increase in water intake occurring after second immunization. This decrease of ethanol intake persisted during the next few months of observation. In control experiments (18 animals) with subcutaneous injections of saline and mixture of carbodiimid with BSA in alcohol dependent rats, significant changes of animals water and ethanol intake didn't observe.

In animals administered with the conjugated A-II-BSA, unlike rats control group revealed increase of antibody titers to A-II, as well as an increase 100 and more times of A-II concentrations in the blood plasma. The same increase of A-II activity was also observed during the active immunization of intact nonlinear rats against A-II [2, 3].

These data suggest that not only the exogenous administration of A-II, but also increase of the endogenous concentration of A-II in

response to the active immunization of rats by conjugated A-II inhibits the ethanol intake in alcohol-dependent animals.

Reducing reception Ethanol intake reduction during increasing of the endogenous A-II activity was demonstrated in other experiments [4]. Unlike other methods of the endogenous renin-angiotensin system activation, immunization against A-II leads to long-term changes in ethanol intake, and can be considered as a potential method of alcoholism treatment.

Literature cited

1. Grupp L.A., Killian M., Perlanski E., Stewart R.B. Angiotensin II reduces voluntary alcohol intake in the rat. Pharmacol Biochem Behav., 29 № 3, 479-82 (1988).
2. Kelesheva, L.F. Angiotensins in the mechanisms of drinking, feeding and alcohol motivations. J. of High Nerv. Activ., № 44, 65-74 (1994).
3. Kotov A.V., Tolpygo S.M., Pevtsova E.I., Obukhova M.F. Protein-peptide complexes in the mechanisms of inborn and learned behavior patterns. Vestn Ross Akad Med Nauk. № 4, 36-43 (2001).
4. Maul B., Krause W., Pankow K., Becker M., Gembardt F., Alenina N., Walther T., Bader M., Siems W.E. Central angiotensin II controls alcohol consumption via its AT1 receptor. FASEB J., 19 № 11, 1474-81 (2005).
5. Tolpygo S.M. Conjugated forms of angiotensin II and beta-endorphin in systemic organization of goal-oriented behavior. Vestn Ross Akad Med Nauk. 1999;(6):52-6. Russian.