

Выявление типологической неоднородности экспериментальных моделей алкогольной мотивации с помощью факторного анализа

САЛИМОВ Р.М.

д.б.н., в.н.с. лаборатории по изысканию и изучению средств для профилактики и лечения наркоманий Института фармакологии РАН, Москва.

Методом главных факторов анализировали структуру генетических корреляций между потреблением алкоголя и показателями исследовательского поведения в закрытом крестообразном лабиринте и поведения в неизбежной ситуации скользкой воронки у десяти линий мышей и крыс, склонных к добровольному потреблению алкоголя. В качестве эталона использовались крысы линий AA, P, HAD1 и HAD2, имеющие врожденную склонность к алкоголю. Факторное решение, которое описывало 73,2% общего разнообразия признаков, выявило два фактора, связанных с потреблением алкоголя. Первый фактор имел нагрузки на показатели пассивного поведения в неизбежной ситуации скользкой воронки, а его индивидуальные значения также коррелировали с потреблением сахара и длительностью пребывания в открытых рукавах приподнятого лабиринта и неподвижности в тесте вынужденного плавания Порсольта. Второй фактор имел нагрузки на показатели активного поведения в неизбежной ситуации скользкой воронки, а его индивидуальные значения коррелировали с устойчивостью потребления алкоголя в условиях предоставления дополнительного доступа к сладкой безалкогольной жидкости. Выделенные факторы дифференцированной предпочтительности к алкоголю у крыс обсуждаются по аналогии с типами алкогользависимых индивидуумов Клонингера.

Введение

Одним из значительных результатов исследований природы зависимости от алкоголя последних двух десятилетий является открытие типологической неоднородности алкогольной мотивации у людей и существования двух типов алкогользависимых индивидуумов (тип 1 и 2), которые различаются по характеристикам трехмерной личностной шкалы Клонингера [7, 11, 12, 13]. В частности, для типа 1 характерна повышенная тревожность, пассивность и пессимизм, а для типа 2 — настойчивость и оптимизм. Кроме того, тип 1 отличается от типа 2 большей зависимостью его алкогольной мотивации от влияния окружающих условий [7, 12, 13]. Предполагается также, что эти категории алкогользависимых индивидуумов могут обладать неодинаковой чувствительностью к фармакологическим веществам [12]. Эти клинические данные послужили отправной точкой для изучения возможности классификации на основе аналогичных поведенческих критериев лабораторных животных, которые используются в качестве моделей при изучении механизмов формирования алкогольной мотивации и поиске новых противоалкогольных средств.

Известно, что многие лабораторные животные склонны к формированию добровольного и устойчивого потребления фармакологически существенных количеств алкоголя и это рассматривается как аналог алкогользависимого поведения у людей. Сравнительные исследования показывают большое сходство характеристик потребления алкоголя животными разных линий, которые не отвергают алкоголь в условиях свободного выбора между раствором этилового спирта и водой [9, 17, 21, 58]. Благодаря этому некоторые из них (прежде всего генетически отобранные по этому признаку крысы линий AA, P, HAD1 и HAD2) стали рассматриваться в качестве своеобразного лабораторного эталона алкогользависимого поведения. В последние годы, однако, было установлено, что алкогольная мотивация даже этих эталонных животных может иметь неодинаковую устойчивость при предостав-

лении им дополнительного доступа к раствору сладкой безалкогольной жидкости (устойчивую — у линий AA и P, и неустойчивую — у линий HAD1 и HAD2 [14, 33, 34]). Этот результат рассматривается как одно из свидетельств в пользу существования среди лабораторных животных, склонных к потреблению алкоголя, типологической неоднородности, аналогичной клиническим типам алкогользависимых индивидуумов Клонингера.

Хорошо известно, что существует целый ряд поведенческих признаков, которые в парах линий грызунов, различающихся по добровольному употреблению алкоголя, сочетаются с предпочтением алкоголя [8, 15—17, 19, 20, 24—26, 28, 30, 31, 37, 39, 43, 44, 48, 51, 52, 54, 55, 59, 61, 62]. В связи с этим высказывались предположения о том, что среди указанных особенностей поведения, которые оценивались до первого контакта с алкоголем, могут присутствовать маркеры типологической неоднородности животных, склонных к употреблению алкоголя [14, 16, 28, 29, 39, 61]. В частности, имеются указания на то, что к таким маркерам могут относиться выраженное предпочтение раствора сахара [9, 28, 45, 57, 60], а также некоторые характеристики исследовательского поведения и поведения в неизбежной ситуации [25, 28, 43, 44, 52, 62].

Методически строгое подтверждение наличия типологического единства среди некоторых из указанных показателей поведения животных было впервые получено лишь благодаря применению математического аппарата факторного анализа [44]. В этом исследовании анализировалась структура взаимных корреляций показателей потребления алкоголя и поведения в тестах открытого поля, открытого приподнятого плюсообразного лабиринта и вынужденного плавания у 9 линий крыс, среди которых было 5 линий животных, предпочитающих алкоголь (в том числе эталонные линии AA, P и HAD2). Несмотря на небольшое число анализируемых объектов, в полученном решении был выделен фактор, который имел существенные ($>0,5$) положительные факторные нагрузки на показатели употребления алкоголя и сахара и отрицательные нагрузки на показатели числа дефекаций во время

исследовательского поведения в тесте открытого поля и ультразвуковых вокализаций. В дальнейшем было выполнено еще одно исследование, в котором анализировали характеристики 10 линий крыс и 6 линий мышей, среди которых было 8 линий животных, предпочитающих алкоголь (в том числе эталонные линии AA, P, HAD1 и HAD2) [47]. В этой работе изучался и более широкий круг поведенческих признаков. Исследовалась структура корреляций показателей потребления алкоголя и характеристик исследовательского поведения в закрытом крестообразном лабиринте и неизбежной ситуации скользкой воронки. Полученное решение содержало два фактора, которые имели сходные нагрузки на показатели потребления алкоголя, но были связаны с пассивным или активным избеганием в тесте неизбежной ситуации скользкой воронки, что позволяло интерпретировать эти факторы по аналогии с типами алкогольной мотивации Клонингера. При этом индивидуальные значения первого фактора также имели положительную корреляцию с потреблением раствора сахара, а второго фактора — отрицательную корреляцию с показателями неподвижности в тесте вынужденного плавания и числом дефекаций во время исследовательского поведения в закрытом крестообразном лабиринте. В частности, полученные индивидуальные значения факторов подтверждали известные данные о принадлежности крыс линий HAD1 и HAD2 к первому типу, а крыс линий AA и P — ко второму типу алкогольной мотивации.

В настоящей работе использована аналогичная методология с целью сравнения с эталонными линиями AA, P, HAD1 и HAD2 характеристик некоторых линий лабораторных животных, имеющихся в России. На основании выявленных ранее критериев [44, 47] анализировали характеристики 10 линий животных (6 линий крыс и 4 линии мышей). В отличие от ранее выполненных работ [44, 47], в настоящем исследовании не рассматривались линии животных, которые не предпочитают алкоголь в условиях эксперимента, поскольку это представляется более корректным с точки зрения сопоставления с двумя типами алкогользависимых индивидуумов Клонингера.

Материал и методы исследования

Животные

Каждая группа животных линий, которые предпочитают алкоголь в условиях эксперимента, включала не менее 10 особей. Эталонными линиями являлись аутбредные линии крыс AA, P, HAD1 и HAD2. Крысы линии AA были выведены в Биомедицинском центре компании “Алко”, Хельсинки, Финляндия (ныне Национальный институт здравоохранения). Крысы линий P, HAD1 и HAD2 были выведены в Медицинском центре университета Индианы, Индианаполис, США. Аутбредные крысы линии Wistar, а также инбредные мыши B10.AKM [48] (выведены на основе линии C57BL/10SnY) и мыши-гибриды первого поколения инбредных линий CBA и C57BL [53] были получены из Лаборатории экспериментальных биологических моделей РАМН. Беспородные крысы, выведенные на основе случайного скрещивания первоначальной популяции крыс аутбредной линии Wistar (далее обозначаемые как Wistar-R), были получены из питомника Крюково (Московская область). Эти животные в течение нескольких десятилетий использовались в экспериментах, проводившихся в Институте фармакологии РАМН [2, 3, 6, 29, 50]. Аутбредные мыши линий BM и MM, выведенные

по различию веса их мозга, были получены в результате скрещивания инбредных линий CBA, C57BL/6J, C57Br, DBA, BALB/c и A/He в лаборатории физиологии и генетики поведения биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова [38].

Животных содержали по 2—8 особей в клетке в стандартных условиях вивария при естественном чередовании цикла день—ночь и свободном доступе к воде и пище.

Поведенческие тесты

В настоящем исследовании использовали данные о потреблении алкоголя (г/кг в час) после продолжительного (не менее месяца) свободного доступа к раствору алкоголя и воде [3, 4, 6, 18, 19, 21, 22, 26, 29, 31, 33—38, 40, 41, 44, 46, 48, 50, 51, 53, 55—57, 61—63]. При этом использовали два показателя: суммарное потребление алкоголя в условиях продолжающегося доступа к нему (AL-C) и в течение первых 1-2 ч после кратковременного лишения алкоголя (AL-D).

В тестах исследовательского поведения в закрытом крестообразном лабиринте и поведения в неизбежной ситуации скользкой воронки участвовали животные, которые еще не имели контакта с алкоголем. Оценка их поведения выполнялась с 10.00 до 14.00 в стандартном лабораторном помещении, где в этот момент не проводилось других работ. Для маскировки посторонних шумов использовали белый шум интенсивностью 70 дБ по шкале А. Для факторного анализа использовали результаты оценки поведения животных в этих тестах, взятые из ранее опубликованных работ [3, 5, 25, 27, 31, 32, 37, 39, 42, 44, 48, 50, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 62] и некоторых не опубликованных на данный момент материалов автора.

Тест исследовательского поведения в закрытом крестообразном лабиринте

Крестообразный лабиринт состоял из четырех прозрачных пластмассовых закрытых пустых отсеков, которые имели номера 1—4 и соединялись с таким же центральным отсеком с помощью входных отверстий (подробности в [49, 52 и 54]). Пол лабиринта очищали перед каждым опытом. Животное помещали в центральный отсек и позволяли ему обследовать лабиринт. Фактически лабиринт являлся структурированным аналогом теста открытого поля, который, в отличие от последнего, допускал количественное измерение исследовательского поведения животного независимо от величины его двигательной активности. С помощью персонального компьютера регистрировали последовательность перемещений животного и продолжительность его пребывания в разных частях лабиринта. Критерием захода в отсек считалось пребывание животного внутри этого помещения всеми четырьмя лапами. Эксперимент продолжался до тех пор, пока животное не совершит 12 переходов из одного бокового отсека в другой (т.е. пока оно не совершит 13 визитов в боковые отсеки). Последующий анализ данных позволял выделить следующие показатели исследовательского поведения животных:

1) латентный период начала исследовательского поведения (FLAT), т.е. время, прошедшее до первого захода в боковой отсек. Этот параметр имеет отрицательную корреляцию с продолжительностью пребывания в открытых руках приподнятого лабиринта [47] и может рассматриваться как показатель баланса между любопытством и тревогой животного в новой обстановке [10, 47, 52];

2) число визитов в боковые отсеки во время первого патрулирования лабиринта (т.е. посещения всех его поме-

щений) (FPAT). Например, если последовательность номеров посещенных боковых отсеков была 1241413344321, то на первое патрулирование было затрачено 7 визитов. Чем больше визитов требуется для полного обхода лабиринта, тем менее эффективным является исследовательское поведение данной особи;

3) общее число патрулирований (PAT-N). В вышеприведенном примере этот показатель равен 2, поскольку второе патрулирование было завершено на 13-м визите. Чем больше наблюдалось патрулирований лабиринта, тем более эффективным является исследовательское поведение данного животного;

4) возврат из центрального помещения в тот боковой отсек, из которого животное вышло перед этим (IRE-N). Вместе с показателем №5 данный параметр может рассматриваться как один из индикаторов спонтанного стереотипного поведения;

5) стереотипная последовательность визитов (SV-N) — поочередное посещение каких-либо двух боковых отсеков не менее трех раз подряд. В вышеприведенном примере можно выделить лишь один такой эпизод, состоящий из четырех визитов (последовательное посещение боковых отсеков №№ 4141, которое началось на третьем визите);

6) индекс локомоторной асимметрии, который вычисляется как отношение поворотов движения животного направо к сумме правых и левых поворотов при переходе животного из одного отсека в другой — $R/(R + L)$;

7) число фекальных болюсов, которое по аналогии с тестом открытого поля рассматривается как показатель “общей эмоциональности”.

Тест поведения в избегаемой ситуации скользкой воронки

Скользкая воронка состояла из широкой верхней цилиндрической части, средней части, имевшей форму воронки (угол между стенкой и горизонталью равен 40°), и узкой нижней части. Нижний цилиндрический сегмент воронки был погружен в сосуд с водой (22°C), которую меняли перед каждым опытом. Уровень воды был отрегулирован так, что когда животное неподвижно стояло на дне, его задние лапы были погружены в воду (подробности в [52 и 54]). Тест начинался с помещения животного в воду в нижнюю часть воронки и продолжался 3 мин. За это время с помощью персонального компьютера регистрировали следующие категории поведения:

1) продолжительность пребывания в воде в нижней части воронки (FIMM);

2) продолжительность пассивного избегания ситуации в виде попыток удержаться в распластанной позе на наклонной стенке воронки (FAVO);

3) продолжительность активного избегания ситуации в виде попыток вылезти или выпрыгнуть из воронки (FESC).

Данный тест использовался как альтернатива известному тесту вынужденного плавания Порсольта для того, чтобы минимизировать влияние таких побочных факторов, как неодинаковая физическая работоспособность и плавучесть тела у разных особей. Ранее было установлено, что 1-й и 3-й показатели теста скользкой воронки имеют, соответственно, положительную и отрицательную корреляцию с “поведением отчаяния” в тесте вынужденного плавания Порсольта [47, 50].

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA, версия 4.0.

В качестве первичных данных использовались средние величины соответствующих поведенческих характеристик данной линии животных. Первоначально проводили факторный анализ показателей потребления алкоголя, исследовательского поведения в закрытом крестообразном лабиринте и поведения в неизбежной ситуации скользкой воронки, которые были выделены по результатам выполненного ранее исследования автора настоящей работы [47]. При этом применяли метод главных факторов (центроидный метод), при котором собственное значение (eigenvalue) выделяемого фактора должно было быть больше 1. После этого вычисляли факторные нагрузки на изучаемые показатели поведения и рассчитывали индивидуальные значения выделенных факторов для каждой линии животных, по которым судили о принадлежности этих линий к одному из предполагаемых типов. На завершающем этапе исследования с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона и непараметрической корреляции Спирмена вычисляли взаимную корреляцию изучавшихся показателей с другими характеристиками поведения, сведений о которых было недостаточно для включения этих признаков в факторный анализ.

Результаты и их обсуждение

По результатам факторного анализа было выделено два фактора, с которыми было связано 73,2 % общего разнообразия изучавшихся признаков (табл. 1). Первый фактор имел существенные положительные нагрузки на показатели потребления алкоголя, число патрулирований крестообразного лабиринта и продолжительность пребывания на дне воронки и отрицательные нагрузки на число визитов при первом патрулировании и продолжительность пассивного избегания в скользкой воронке. Второй фактор имел существенные положительные нагрузки на показатели потребления алкоголя и продолжительность

Таблица 1
Факторные нагрузки на показатели поведения 10 линий лабораторных животных

Показатель	Фактор 1	Фактор 2
AL-C	0,53!	0,71!
AL-D	0,63!	0,50!
FPAT	-0,57!	-0,47
PAT-N	0,71!	0,31
FIMM	0,70!	-0,70!
FAVO	-0,87!	0,41
FESC	-0,2	0,86!
Собственные значения извлеченных факторов	2,79	2,47
Доля дисперсии, связанной с факторами (в % от общей)	39,9	35,3
Примечание. AL-C — потребление алкоголя в условиях продолжительного доступа к алкоголю и воде, AL-D — потребление алкоголя сразу после кратковременного лишения алкоголя, FPAT — число визитов, затраченных на первое патрулирование лабиринта, PAT-N — общее число патрулирований лабиринта, FIMM — продолжительность пребывания на дне воронки, FAVO — продолжительность попыток пассивного избегания в тесте скользкой воронки, FESC — продолжительность попыток активного избегания в тесте скользкой воронки; ! — существенные ($\geq 0,50$) нагрузки выделенных факторов на изучаемые признаки.		

попыток покинуть воронку и отрицательную нагрузку на продолжительность пребывания на дне воронки. Таким образом, первый фактор может быть охарактеризован как склонность к употреблению алкоголя в сочетании с эффективным исследовательским поведением и пассивным поведением в неизбежной ситуации. Второй фактор может быть описан как склонность к употреблению алкоголя в сочетании с активным поведением в неизбежной ситуации. Данная интерпретация полученного факторного решения обладает значительным сходством с ранее известным дифференцированием алкогользависимых индивидуумов по некоторым критериям Клонигера.

Отнесение эталонных линий крыс к одному из типов алкогольной мотивации на основании полученных индивидуальных значений факторов (тип 1 — линии HAD1 и HAD2, тип 2 — линий AA и P, табл. 2) полностью соответствовало данным предыдущих исследований. Анализ индивидуальных значений факторов позволил также отнести к первому типу алкогольной мотивации мышей линии MM, а ко второму типу — крыс линии Wistar, а также мышей линий АКМ и БМ. Мышей-гибридов линий СВА х С57BL оказалось возможным отнести к обоим типам, а крыс линии Wistar-R не удалось отнести ни к одному из рассматриваемых типов.

Четыре из пяти дополнительных показателей поведения, (см. табл. 3) которые не использовались в фактор-

ном анализе из-за того, что эти данные имелись не для всех 10 изучавшихся линий животных, обнаружили стати-

Таблица 2
Индивидуальные значения выделенных факторов для каждой линии животных

Линия животных	Вид животных	Фактор 1	Фактор 2
Аутбредная линия AA	Крысы	-0,99	0,13!
Аутбредная линия P	Крысы	-0,02	0,05!
Аутбредная линия HAD1	Крысы	1,02!	-1,5
Аутбредная линия HAD2	Крысы	1,14!	-0,61
Аутбредная линия Wistar	Крысы	-1,48	0,93!
Аутбредная линия Wistar-R	Крысы	-1,08?	-1,16?
Инбредная линия B10.AKM	Мыши	-0,05	2,00!
Гибриды инбредных линий СВА и С57BL	Мыши	1,35!	1,20!
Аутбредная линия БМ	Мыши	-1,16	1,18!
Аутбредная линия MM	Мыши	1,29!	-2,21

Примечание. ! — положительные значения факторов, существенные для классификации.

Таблица 3

Линейная корреляция Пирсона между показателями, включенными в факторный анализ и дополнительными показателями: потреблением 0,1%-ного раствора сахара, числом дефекаций в тесте крестообразного лабиринта, продолжительностью пребывания в открытых рукавах приподнятого плюсообразного лабиринта (%), длительностью неподвижности в тесте вынужденного плавания Порсолята (%) и уменьшением потребления алкоголя в присутствии сладкой безалкогольной жидкости (%)

	Потребление сахара	Дефекации в тесте крестообразного лабиринта	Время в открытых рукавах приподнятого лабиринта (%)	Неподвижность в тесте вынужденного плавания (%)	Уменьшение потребления алкоголя в присутствии сладкой жидкости (%)
Число пар	7	7	5	6	5
AL-C	0,01	-0,58	-0,66	-0,53	-0,02
AL-D	0,68 (0,85#)	-0,68 (-0,75#)	-0,50 (-0,9#)	-0,92*	-0,34
FLAT	0,61	0,02	-0,71 (-0,9#)	-0,60 (-0,94#)	0,50
FPAT	-0,12	0,39	0,80	0,19	-0,69 (-0,9#)
PAT-N	0,62 (0,88#)	-0,33	-0,75 (-0,9#)	-0,64	0,02
IRE-N	-0,70	0,21	0,43	0,86*	-0,22
SV-N	-0,13	0,10	0,64	0,68 (0,94#)	-0,38
R/(R + L)	-0,36	-0,80*	0,17	-0,05	-0,63
FIMM	0,93*	0,78*	-0,40	-0,40	0,42
FAVO	-0,91*	-0,63	0,53	0,68	-0,09
FESC	-0,43	-0,84*	-0,03	-0,28	-0,86
Фактор 1	0,70 (0,79#)	-0,15	-0,78 (-0,9#)	-0,72 (-0,94#)	0,46
Фактор 2	-0,17	-0,37	-0,34	-0,20	-0,89*

Примечание. * — линейная корреляция статистически значимая при < 0,05; # — непараметрическая корреляция Спирмэна статистически значимая при < 0,05. Остальные условные обозначения описаны в разделе "Материалы и методы".

стически значимую корреляцию с индивидуальными значениями выделенных факторов. При этом такие характеристики, как потребление сахараина, время, проведенное в открытых рукавах приподнятого плюсообразного лабиринта и неподвижность в тесте вынужденного плавания имели высокую корреляцию со значениями первого фактора. Со вторым фактором значимо коррелировал показатель уменьшения потребления алкоголя при предоставлении животным дополнительного доступа к сладкой безалкогольной жидкости. Эти данные дополнительного корреляционного анализа в сочетании с результатами известных исследований [1, 5, 9, 23, 26, 27, 29, 32, 33, 43, 44, 46, 48, 50, 54, 56, 58, 60] подтверждают предложенную в настоящем исследовании интерпретацию выводов выделенного факторного анализа. Данный результат может иметь значение для исследователей, которые занимаются изучением механизмов формирования алкогольной мотивации и поиском новых противоалкогольных средств.

Автор выражает свою признательность Тинг-Кай Ли, Уильяму Макбрайду, Джеймсу Мёрфи, Дэвиду Синклайру и Дэвиду Оверстриту за предоставление дополнительной информации о ранее выполненных ими исследованиях.

Список литературы

- Буров Ю.В., Кампов-Полевой А.Б., Каминка Л.Н. Различные характеристики эмоционального поведения животных с выраженной алкогольной мотивацией // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. — 1983. — Т. 33. — С. 941—945.
- Буров Ю.В., Кампов-Полевой А.Б., Кашевская О.П. Формирование экспериментального алкоголизма в популяции беспородных крыс // Бюлл. эксперим. биол. мед. — 1983. — Т. 96. — С. 67—68.
- Виглинская И.В. Новые методы фармакотерапии алкоголизма, основанные на анализе генотипических и фенотипических факторов, способствующих формированию зависимости от алкоголя: Автореф. дисс. на соискание уч. степени д.м.н. — М.: Институт фармакологии, 1997. — С. 1—45.
- Кашевская О.П., Кампов-Полевой А.Б., Буров Ю.В. Влияние повреждений септума на алкогольную мотивацию у крыс // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. — 1985. — Т. 35. — С. 760—763.
- Салимов Р.М., Полетаева И.И., Ковалев Г.И., Салимова Н.Б., Гайнетдинов Р.Р. Межлинейные различия в способности к экстраполяции и освоению крестообразного лабиринта коррелируют с разными показателями обмена моноаминов мозга // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. — 1995. — Т. 45. — С. 914—924.
- Салимов Р.М., Виглинская И.В. Оценка ускоренного развития устойчивой алкогольной мотивации у крыс с целью изучения потенциальных противоалкогольных средств // Бюлл. эксперим. биол. мед. — 1990. — Т. 109. — С. 364—366.
- Babor T.F., Hofmann M., DelBoca F.K., Hesselbrock V., Meyer R.E., Dolinsky Z.S., Rounsaville B. Types of alcoholics. I. Evidence for empirically derived typology based on indication of vulnerability and severity // Arch. Gen. Psychiatry. — 1992. — Vol. 49. — P. 599—608.
- Badishtov B.A., Overstreet D.H., Kashevskaya O.P., Viglinskaya I.V., Kampov-Polevoy A.B., Seredenin S.B., Halikas J.A. To drink or not to drink: Open field behavior in alcohol-preferring and nonpreferring rat strains // Physiol. Behav. — 1995. — Vol. 57. — P. 585—589.
- Belknap J.K., Crabbe J.C., Young E.R. Voluntary consumption of ethanol in 15 inbred mouse strains // Psychopharmacology. — 1993. — Vol. 112. — P. 503—510.
- Belzung C., Le Pape G. Comparison of different behavioral test situation in psychopharmacology for measurement of anxiety // Physiol. Behav. — 1994. — Vol. 56. — P. 623—628.
- Cloninger C.R. A systematic method for clinical description and classification of personality variants // Arch. Gen. Psychiatry. — 1987. — Vol. 44. — P. 573—588.
- Cloninger C.R. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism // Science. — 1987. — Vol. 236. — P. 410—416.
- Cloninger R.C. Clinical heterogeneity in families of alcoholics // Genetic aspects of alcoholism / Eds. Kiianmaa K., Tabakoff B., Saito T. — Helsinki: The Finnish Foundation for Alcohol Studies, 1989. — P. 55—65.
- Colombo G., Agabio R., Diaz G., Fa M., Lobina C., Reali R., Gessa G.L. Sardinian alcohol-preferring rats prefer chocolate and sucrose over ethanol // Alcohol. — 1997. — Vol. 14. — P. 611—615.
- Colombo G., Agabio R., Lobina C., Reali R., Gessa G.L., Fadda F. Anxious behaviors of alcohol-preferring sP rats: Reversal by voluntary ethanol consumption // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 1994. — Vol. 18. — P. 486.
- Colombo G., Agabio R., Lobina C., Reali R., Zocchi A., Fadda F., Gessa G.L. Sardinian alcohol-preferring rats: A genetic animal model of anxiety // Physiol. Behav. — 1995. — Vol. 57. — P. 1181—1185.
- Crawley J.N., Belknap J.K., Collins A., Crabbe J.C., Frankel W., Henderson N., Hitzemann R.J., Maxson S.C., Miner L.L., Silva A.J., Wehner J.M., Wynshaw-Boris A., Paylor R. Behavioral phenotypes of inbred mouse strains: Implications and recommendations for molecular studies // Psychopharmacology. — 1997. — Vol. 132. — P. 107—124.
- Dyr W., McBride W.J., Lumeng L., Li T.K., Murphy J.M. Effects of D1 and D2 dopamine receptor agents on ethanol consumption in the high-alcohol-drinking (HAD) line of rats // Alcohol. — 1993. — Vol. 10. — P. 207—212.
- Eriksson K. Behavioral and physiological differences among rat strains specially selected for their alcohol consumption // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1972. — Vol. 197. — P. 32—41.
- Fahlke C., Eriksson C.J., Hard E. Audiogenic immobility reaction and open-field behavior in AA and ANA rat lines // Alcohol. — 1993. — Vol. 10. — P. 311—315.
- Froehlich J.C., Harts J., Lumeng L., Li T.K. Naloxone attenuation of voluntary alcohol consumption // Alcohol Alcoholism. — 1987. — Vol. 1 (suppl.). — P. 333—337.
- Froehlich J.C., Harts J., Lumeng L., Li T.K. Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for high ethanol preference // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1990. — Vol. 35. — P. 385—390.
- George F.R. Genetic approaches to studying drug abuse: Correlates of drug self-administration // Alcohol. — 1990. — Vol. 7. — P. 207—211.
- George W.H., Raynor J.O., Nochajski T.H. Resistance to alcohol impairment of visual-motor performance. II: Effects for attentional set and self-reported concentration // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1990. — Vol. 36. — P. 261—266.
- Godfrey C.D., Froehlich J.C., Stewart R.B., Li T.K., Murphy J.M. Comparison of rats selectively bred for high and low ethanol intake in a forced-swim-test model of depression: Effects of desipramine // Physiol. Behav. — 1997. — Vol. 62. — P. 729—733.
- Hilakivi L., Eriksson C.J., Sarviharju M., Sinclair J.D. Revitalization of the AA and ANA rat lines: Effects on some line characteristics // Alcohol. — 1984. — Vol. 1. — P. 71—75.
- Kampov-Polevoy A.B., Dubtchenko V.V., Crosby R.D., Halikas J.A. Reduction in the level of immobilization in forced swim test and ethanol intake in rats by oxygen therapy // Alcohol. — 1993. — Vol. 10. — P. 419—424.
- Kampov-Polevoy A.B., Kasheffskaya O.P., Overstreet D.H., Rezvani A.H., Viglinskaya I.V., Badistov B.A., Seredenin S.B., Halikas J.A., Sinclair J.D. Pain sensitivity and saccharin intake in alcohol-preferring and nonpreferring rat strains // Physiol. Behav. — 1996. — Vol. 59. — P. 683—688.
- Kampov-Polevoy A.B., Kasheffskaya O.P., Sinclair J.D. Initial acceptance of ethanol: Gustatory factors and patterns of alcohol drinking // Alcohol. — 1990. — Vol. 7. — P. 83—85.
- Knapp D.J., Overstreet D.H., Kampov-Polevoy A.B., Brees G.R. Alcohol-preferring rats exhibit reduced air puff-induced ultrasonic vocalizations // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 1994. — Vol. 18. — P. 488.
- Korpi E.R., Sinclair J.D., Kaheinen P., Viitamaa T., Hellevo K., Kiianmaa K. Brain regional and adrenal monoamine concentrations and behavioral responses to stress in alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats // Alcohol. — 1988. — Vol. 5. — P. 417—425.
- Lamberty Y., Gower A.J. Arm width and brightness modulation of spontaneous behaviour of two strains of mice tested in the elevated plus-maze // Physiol. Behav. — 1996. — Vol. 59. — P. 439—444.
- Lankford M.F., Myers R.D. Genetics of alcoholism: Simultaneous presentation of a chocolate drink diminishes alcohol preference

in high drinking HAD rats // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1994. — Vol. 49. — P. 417–425.

34. Lankford M.F., Roscoe A.K., Pennington S.N., Myers R.D. Drinking of high concentrations of ethanol versus palatable fluids in alcohol-preferring (P) rats: Valid animal model of alcoholism // Alcohol. — 1991. — Vol. 8. — P. 293–299.

35. Li T.K., Lumeng L., McBride W.J., Murphy J.M., Froehlich J.C., Morzorati S. Pharmacology of alcohol preference in rodents // Adv. Alcohol Subst. Abuse. — 1988. — Vol. 7. — P. 73–86.

36. Lumeng L., Murphy J.M., McBride W.J., Li T.-K. Behavioral and biochemical correlates of alcohol drinking preference: Studies on the selectively bred P and NP rats // Australian Drug Alcohol Review. — 1988. — Vol. 7. — P. 17–20.

37. Markina N.V., Nikolenko N.L., Salimov R.M., Salimova N.B., Pleskatcheva M.G., Popova N.V., Poletaeva I.I. Physiological correlates of selection of mice for large and small brain weight // Modern concepts of evolutionary genetics. — Novosibirsk: Novosibirsk University Press, 1997. — P. 213–215.

38. McBride W.J., Murphy J.M., Lumeng L., Li T.K. Effects of RO 15-4513, fluoxetine and desipramine on the intake of ethanol, water and food by the alcohol-preferring (P) and -nonpreferring (NP) lines of rats // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1988. — Vol. 30. — P. 1045–1050.

39. Moller C., Wiklund L., Thorsell A., Hyytia P., Heilig M. Decreased measures of experimental anxiety in rats bred for high alcohol preference // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 1997. — Vol. 21. — P. 656–660.

40. Murphy J.M., Waller M.B., Gatto G.J., McBride W.J., Lumeng L., Li T.K. Monoamine uptake inhibitors attenuate ethanol intake in alcohol-preferring (P) rats // Alcohol. — 1985. — Vol. 2. — P. 349–352.

41. Myers R.D., Lankford M.F., Bjork A. 5-HT₂ receptor blockade by amperozide suppresses ethanol drinking in genetically preferring rats // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1993. — Vol. 45. — P. 741–747.

42. Nikulina E.M., Skrinkskaya J.A., Popova N.K. Role of genotype and dopamine receptors in behaviour of inbred mice in a forced swimming test // Psychopharmacology. — 1991. — Vol. 105. — P. 525–529.

43. Overstreet D.H., Halikas J.A., Seredenin S., Kampov-Polevoy A.B., Kashevskaya O., Viglinskaya I., Badishtov B., Rezvani A.H. Behavioral correlates of alcohol-preferring and -nonpreferring rats // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 1994. — Vol. 18. — P. 50A.

44. Overstreet D.H., Halikas J.A., Seredenin S.B., Kampov-Polevoy A.B., Viglinskaya I.V., Kashevskaya O., Badishtov B.A., Knapp D.J., Mormede P., Kiiianmaa K., Li T.K., Rezvani A.H. Behavioral similarities and differences among alcohol-preferring and -nonpreferring rats: Confirmation by factor analysis and extension to additional groups // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 1997. — Vol. 21. — P. 840–848.

45. Overstreet D.H., Kampov-Polevoy A.B., Rezvani A.H., Murrelle L., Halikas J.A., Janowsky D.S. Saccharin intake predicts ethanol intake in genetically heterogeneous rats as well as different rat strains // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 1993. — Vol. 17. — P. 366–369.

46. Phillips T.J., Crabbe J.C. Jr. Behavioral studies of genetic differences in alcohol action // The genetic basis of alcohol and drug action / Eds. Crabbe J.C. Jr., Harris R.A. — New York: Plenum Press, 1991. — P. 25–104.

47. Salimov R.M. Different behavioral patterns related to alcohol use in rodents: A factor analysis // Alcohol. — 1999. — Vol. 17. — P. 157–162.

48. Salimov R., Salimova N., Ratkin A., Shvets L., Maisky A. Genetic control of alcohol deprivation effect in congenic mice // Alcohol. — 1995. — Vol. 12. — P. 469–474.

49. Salimov R., Salimova N., Shvets L., Shvets N. Effect of chronic piracetam on age-related changes of cross-maze exploration in mice // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1995. — Vol. 52. — P. 637–640.

50. Salimov R.M. Behavioural predictors of alcohol abuse development // Proc. of VIIIth Soviet-Italian Meeting on Neuropsychopharmacology, Leningrad, October 25-27, 1990. — P. 99.

51. Salimov R.M., McBride W.J., McKinzie D.L., Lumeng L., Li T.K. Effects of ethanol consumption by adolescent alcohol-preferring P rats on subsequent behavioral performance in the cross-maze and slip funnel tests // Alcohol. — 1996. — Vol. 13. — P. 297–300.

52. Salimov R.M., McBride W.J., Sinclair J.D., Lumeng L., Li T.-K. Performance in the cross-maze and slip funnel tests of four pairs of rat lines selectively bred for divergent alcohol drinking behavior // Addiction Biology. — 1996. — Vol. 1. — P. 273–280.

53. Salimov R.M., Salimova N.B. The alcohol-deprivation effect in hybrid mice // Drug Alcohol Depend. — 1993. — Vol. 32. — P. 187–191.

54. Salimov R.M., Sinclair J.D. Behavioral predictors of alcohol use in rats and mice // Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs / Eds. Seredenin S.B., Longo V., Gaviraghi G. — Edinburgh: Graffham Press Ltd., 1994. — P. 203–211.

55. Salimov R.M., Viglinskaya I.V. Multivariate analysis of behaviour related to alcohol abuse in rats // Drug Alcohol Depend. — 1991. — Vol. 27. — P. 135–137.

56. Sinclair J.D. Alcohol-deprivation effect in rats genetically selected for their ethanol preference // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1979. — Vol. 10. — P. 597–602.

57. Sinclair J.D., Kampov-Polevoy A.B., Stewart R., Li T.K. Taste preferences in rat lines selected for low and high alcohol consumption // Alcohol. — 1992. — Vol. 9. — P. 155–160.

58. Sinclair J.D., Li T.K. Long and short alcohol deprivation: Effects on AA and P alcohol-preferring rats // Alcohol. — 1989. — Vol. 6. — P. 505–509.

59. Stewart R.B., Gatto G.J., Lumeng L., Li T.K., Murphy J.M. Comparison of alcohol-preferring (P) and nonpreferring (NP) rats on tests of anxiety and for the anxiolytic effects of ethanol // Alcohol. — 1993. — Vol. 10. — P. 1–10.

60. Stewart R.B., Russell R.N., Lumeng L., Li T.K., Murphy J.M. Consumption of sweet, salty, sour, and bitter solutions by selectively bred alcohol-preferring and alcohol-nonpreferring lines of rats // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 1994. — Vol. 18. — P. 375–381.

61. Tuominen K., Hilakivi L.A., Paivarinta P., Korpi E.R. Behavior of alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rat lines in tests of anxiety and aggression // Alcohol. — 1990. — Vol. 7. — P. 349–353.

62. Viglinskaya I.V., Overstreet D.H., Kashevskaya O.P., Badishtov B.A., Kampov-Polevoy A.B., Seredenin S.B., Halikas J.A. To drink or not to drink: Tests of anxiety and immobility in alcohol-preferring and alcohol-nonpreferring rat strains // Physiol. Behav. — 1995. — Vol. 57. — P. 937–941.

63. Waller M.B., McBride W.J., Lumeng L., Li T.K. Induction of dependence on ethanol by free-choice drinking in alcohol-preferring rats // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1982. — Vol. 16. — P. 501–507.

TYPOLOGICAL HETEROGENEITY OF ALCOHOL MOTIVATION OF LABORATORY ANIMALS:

A FACTOR ANALYSIS

SALIMOV R.M. Dr. biol. sci., Institute of Pharmacology of RAS, Moscow

The principal factors method was employed for analysis of genetic correlations between alcohol consumption and behavioral indices in the exploratory cross-maze and inescapable slip funnel tests of 10 mouse and rat lines inclined to volitional consumption of alcohol (including "etalon" AA, P, HAD1, and HAD2 rat lines). The solution obtained revealed two factors explaining 73.2% of general variability, which were related to consumption of alcohol. The first alcohol factor had high loadings on variables of passive behavior in the slip funnel test. Individual scores of this factor also correlated with consumption of saccharin solution, time in open arms of elevated plus-maze and duration of immobility in the Porsolt forced swim test. The second alcohol factor had high loadings on variables of active avoidance in the slip funnel test. Individual scores of this factor also correlated negatively with the decline in alcohol consumption induced by concurrent presentation of palatable alcohol-free fluid. The results parallel Cloninger typology of human alcoholics. The animal lines included in the study are classified in accord with the putative types of alcohol motivation (type 1 — HAD1 and HAD2 rats as well as Small Brain mouse line; type 2 — AA, P and Wistar rats as well as mice of B10.AKM and Large Brain lines).