

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi: 10.47877/0234-0623\_2021\_06\_28

## ФОРСИРОВАННАЯ АЛКОГОЛИЗАЦИЯ ЖИВОТНЫХ: МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Проскурякова Т.В., Анохин П.К., Шохонова В.А., Тарабарко И.Е.,  
Шамакина И.Ю.

*proskuryakova.t@serbsky.ru*

Национальный медицинский исследовательский центр  
психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского  
г. Москва, Россия

Статья поступила 19.04.2021

*Основная проблема, возникающая при моделировании алкогольной зависимости на аутбредных животных, – это низкий уровень добровольного потребления алкоголя. Одним из способов увеличения предпочтения алкоголя может быть предварительная форсированная алкоголизация. Для сравнительной оценки влияния различных концентраций раствора этанола при форсированной алкоголизации на показатели его последующего добровольного потребления были использованы крысы-самцы Wistar, получавшие с 60-го дня жизни в течение 7 дней 5, 10 и 15% раствор этанола в качестве единственного источника жидкости (группы Et5, Et10 и Et15) или воду (контрольная группа). Показано, что во время «принудительной» фазы у животных Et15 отмечалось достоверное снижение массы тела на фоне потребления меньшего объема жидкости по сравнению с Et5, Et10 и контрольными животными. В условиях последующего непрерывного свободного выбора (раствор этанола соответствующей концентрации vs вода), а также после эпизодов отмены (доступ к алкоголю только в ночное время) у крыс Et15 уровень потребления алкоголя был достоверно выше, чем в группах Et5 и Et10. Полученные данные показывают, что уменьшение объема потребляемой жидкости и сни-*

Об авторах:

**Проскурякова Татьяна Васильевна** – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. лаборатории психофармакологии ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» МЗ РФ.

**Анохин Петр Константинович** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории психофармакологии ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» МЗ РФ.

**Шохонова Вера Алексеевна** – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории психофармакологии ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» МЗ РФ.

**Тарабарко Ирина Евгеньевна** – мл. науч. сотр. лаборатории психофармакологии ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» МЗ РФ.

жение массы тела при использовании 15% раствора этанола в качестве единственного источника питья следует учитывать при форсированной алкогольной интоксикации. Вместе с тем, даже непродолжительное принудительное потребление 15% раствора этанола может быть эффективно использовано для стимулирования добровольного потребления в экспериментальных моделях алкогольной зависимости.

**Ключевые слова:** экспериментальные модели, принудительная алкоголизация, зависимость, свободный выбор, «питье в темноте».

**Шамакина Инна Юрьевна** – канд. биол. наук, руководитель лаборатории психофармакологии ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» МЗ.

## ВВЕДЕНИЕ

Экспериментальные модели являются важным инструментом в изучении злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости, однако, учитывая широкий спектр теорий, описывающих становление и течение зависимости, неудивительно, что единой целостной экспериментальной модели «алкоголизма» не существует [12; 17]. Исследования влияния алкоголя на поведение лабораторных животных проводятся, начиная с 40-х годов XX века. Известно, что некоторые грызуны потребляют этанол в лабораторных условиях добровольно, хотя он и обладает аверсивным вкусом [19]. Это делает возможным использование мышей и крыс в качестве объектов для моделирования различных аспектов потребления алкоголя человеком, в частности для изучения его подкрепляющих свойств. В начале 1970-х гг. D. Lester и E. Freed сформулировали несколько принципов моделирования физической зависимости от алкоголя на животных [14]. Главным принципом является оральное потребление алкоголя в отсутствие пищевой или питьевой депривации. Во-вторых, алкогольная интоксикация должна осуществляться на протяжении длительного периода времени и сопровождаться манифестацией специфических для отмены алкоголя реакций, что является доказательством формирования физической зависимости от алкоголя. При полном исчезновении этих реакций повторный эпизод интоксикации должен приводить к увеличению потребления алкоголя [12; 14].

Используемые в настоящее время методы алкоголизации экспериментальных животных можно грубо разделить на принудительные и добровольные [7; 9; 15; 18]. Принудительная алкоголизация осуществляется путем внутрижелудочного или внутрибрюшинного введения алкоголя, воздействия паров этанола, кормления пищей, содержащей этанол, использования раствора этанола в качестве единственного источника жидкости. Эти методы позволяют достичь высокого содержания алкоголя в крови за короткий промежуток времени и используются главным образом для изучения влияния острой и хронической алкогольной интоксикации, такого феномена как «запойное потребление» (“binge drinking”), а также синдрома отмены алкоголя. Такие подходы также широко распростра-

нены для изучения пренатальных, в том числе тератогенных эффектов алкоголя у животных [4; 5; 6; 15; 22; 23]. Наиболее простым и часто используемым способом принудительной алкоголизации является полная замена воды на раствор этанола. Этот вид потребления алкоголя, который некоторые авторы рассматривают как полупринудительную алкоголизацию [11], часто применяется в течение нескольких недель или месяцев с последующим переводом животных в режим добровольного потребления для оценки уровня предпочтения алкоголя. Одной из самых простых и известных методик оценки добровольного потребления раствора является «двухбутылочный» тест [2]. В данной парадигме животным предоставляется свободный доступ к двум поилкам, одна из которых содержит раствор этилового спирта (обычно 10–15%), а другая – воду. Доступ к этанолу может быть свободным, т.е. в любое время суток [2], либо ограниченным – только в определенное время суток [10; 13; 16].

Аутбредные грызуны, не имевшие ранее опыт потребления алкоголя и помещенные в условия свободного выбора, обычно демонстрируют низкое потребление алкоголя. Высокий уровень (12–20 г/кг/день у мышей и 5–10 г/кг/день у крыс) добровольного потребления этанола в условиях тестирования в парадигме свободного выбора наблюдается лишь у небольшого процента животных (около 10% крыс Wistar) [8]. Считается, что влияние принудительной алкоголизации может служить в качестве прайминг-эффекта, связанного с нарушением биохимической регуляции в организме и приводящего к росту последующего добровольного потребления алкоголя [20]. Вместе с тем остается много неясных методических вопросов при использовании этого подхода. В частности, неясно, каким образом влияет концентрация раствора этанола в фазе принудительного потребления на показатели добровольного потребления при последующем тестировании в модели «свободный выбор», что представляется крайне важным при экспериментальном моделировании и изучении механизмов алкогольной зависимости. В настоящем исследовании мы провели сравнительный анализ потребления крысами раствора этанола в концентрациях 5, 10 и 15% в парадигме принудительного потребления с последующей оценкой показателей добровольного потребления алкоголя в моделях «свободный выбор».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась на аутбредных половозрелых крысах-самцах Wistar (питомник лабораторных животных «Столбовая» ФГБУ «Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства») с соблюдением Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th ed., 2010), требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986 с приложением от 15.06.2006), а также Принципов надлежащей лабораторной

практики (приказ Министерства здравоохранения РФ №199н от 01.04.2016, ГОСТ Р 53434-2009). Соблюдены все положения, в том числе использование минимального количества животных, которое требуется для получения научно достоверных результатов. Протокол эксперимента соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных и был одобрен этическим комитетом «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ.

В период адаптации к условиям вивария животные содержали по 8 крыс в одной клетке (тип Т/4В; код 555/4), в условиях естественной освещенности при температуре  $22 \pm 2$  °С и свободном доступе к пище и воде. В качестве пищевого рациона на всех этапах работы использовался гранулированный корм, произведенный в соответствии с нормативными документами (ГОСТ Р 50258-92).

В возрасте 60 дней (PND60) крысы были случайным образом поделены на 4 группы и помещены в индивидуальные клетки (460×300×160 мм). В течение 7 дней животные получали в качестве единственного источника жидкости раствор этанола в концентрациях: 5% (группа Et5, n = 10), 10% (группа Et10, n = 10) и 15% (группа Et15, n = 10) или воду (группа Contr, n = 9) (рис. 1). Ежедневно регистрировали массу тела животных, объем потребляемой жидкости и количество потребляемого этанола (в г/кг) в опытных группах. В дальнейшем была использована методика добровольной алкоголизации с предоставлением животным первых трех групп выбора между бутылкой с 5%, 10% или 15% этанолом соответственно и водой в течение 24 часов в сутки. Контрольная группа получала выбор между 10% раствором этанола и водой. Тестирование потребления растворов этанола и воды проводили ежедневно. Далее была использована схема добровольной алкоголизации, включающая циклы «потребление – отмена» с предоставлением животным выбора между 10% этанолом и водой в ночное время суток (8 p.m. – 8 a.m., «питье в темноте», Drinking in the Dark, DID) с повторяющимися периодами 36-часовой алкогольной депривации (рис. 1).

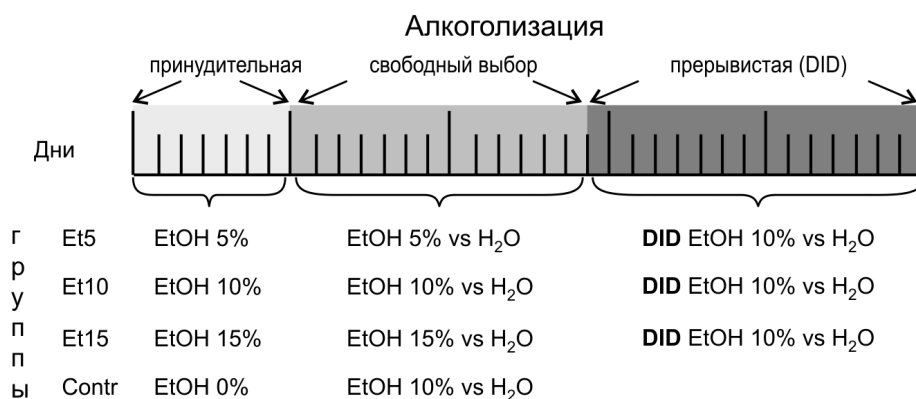


Рис. 1. Схема эксперимента.

Статистическую обработку производили с помощью программного пакета Statistica 10 ("Statsoft", США). Результаты представлены в виде значений среднего  $\pm$  ошибка среднего. Для проверки достоверности различий между группами по каждому показателю был использован двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA) для повторных измерений с последующим апостериорным (post hoc) анализом для определения конкретных дней, в которые наблюдались различия. Значение F указано для эффекта взаимодействия внутригруппового и межгруппового факторов. Значимость различий между группами определялась с помощью Tukey's HSD test. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 60-го по 67-й дни жизни у контрольных животных и в группе Et5 отмечалось увеличение массы тела в среднем на 17,5 и 12% соответственно (рис. 2).

Масса животных в группе Et10 не изменилась, тогда как у животных в группе Et15 наблюдалась резкая потеря массы тела, в среднем на 10% по сравнению с показателем в первый день эксперимента (рис. 2).

Суточный объем потребляемой жидкости в группах был стабильным в течение 7 дней тестирования и не зависел от изменений массы тела животных. Объем потребляемой контрольными животными воды был значимо выше по сравнению с объемом раствора этанола во всех экспериментальных группах ( $p < 0,05$ , рис. 3). Наиболее выраженное снижение потребления жидкости (в среднем в 3,5 раза) показано для группы крыс, потреблявших 15% раствор этанола.

Расчет суточного потребления алкоголя (абсолютного этанола на кг массы тела) не выявил статистически значимых различий между группами в первые 5 дней тестирования. Достоверное увеличение этого показателя в группе Et15 по сравнению с группами Et5 и Et10 ( $p < 0,05$ ) на 6-й и 7-й дни связано со снижением массы тела крыс, получавших 15% раствор этанола (рис. 4).

Форсированная алкоголизация животных путем предоставления раствора этанола в качестве единственного источника жидкости с последующей оценкой уровня алкогольной мотивации в условиях свободного выбора между этанолом и водой часто используется для моделирования влечения к этанолу [20]. При помещении животных в условия свободного выбора (15% раствор этанола / вода для группы Et15, 10% раствор этанола / вода для группы Et10 и 5% раствор этанола / вода для группы Et5) мы не наблюдали статистически значимых различий в уровне потребления этанола (в г/кг) между группами в первые 2 дня тестирования и между группами Et10 и Et5 в течение всего эксперимента (рис. 5). Вместе с тем, начиная с 3-го дня тестирования, потребление алкоголя в группе Et15 значимо превышало показатели в группах Et10 и Et5 (рис. 5).

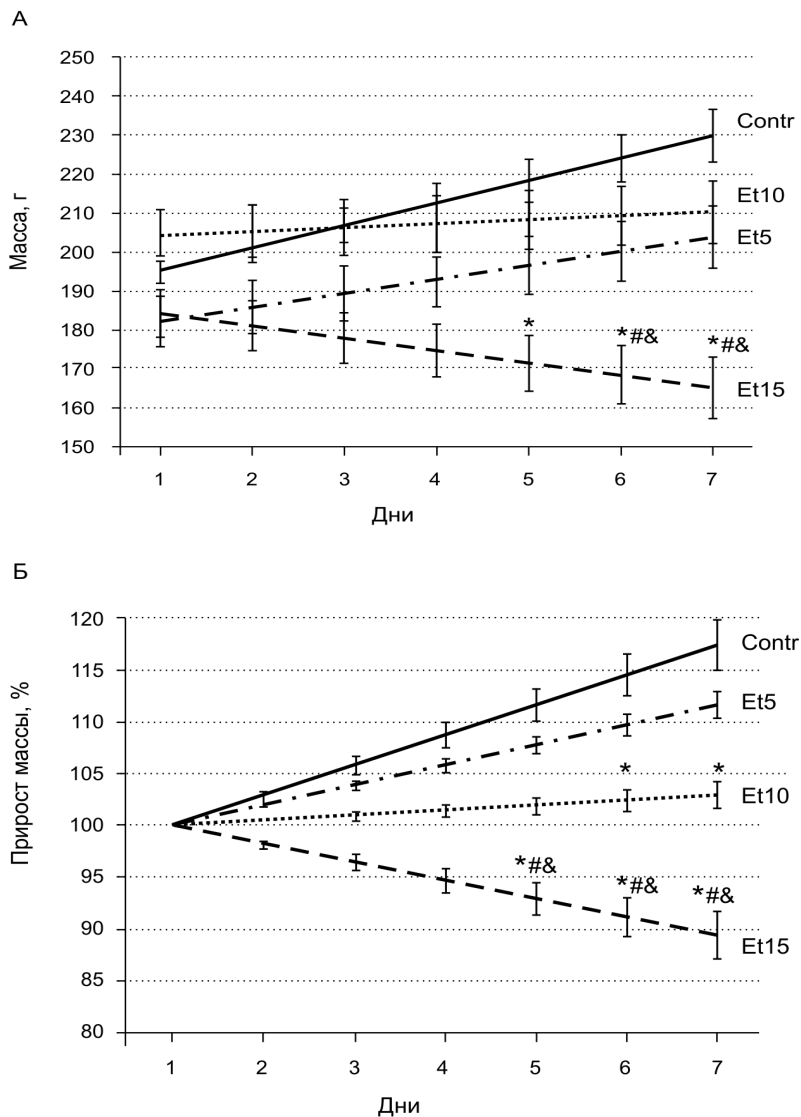


Рис. 2. Изменение массы тела животных в период принудительной алкоголизации.  
 А:  $F(15, 185) = 35,455$ ,  $p = 0,0000$ ; \* –  $p < 0,05$  относительно контрольной группы; # –  $p < 0,05$  относительно группы Et10; & –  $p < 0,05$  относительно группы Et5 (Tukey's HSD test);  
 Б:  $F(18, 222) = 32,811$ ,  $p = 0,0000$ ; \* –  $p < 0,05$  относительно контрольной группы; # –  $p < 0,05$  относительно группы Et10; & –  $p < 0,05$  относительно группы Et5 (Tukey's HSD test).

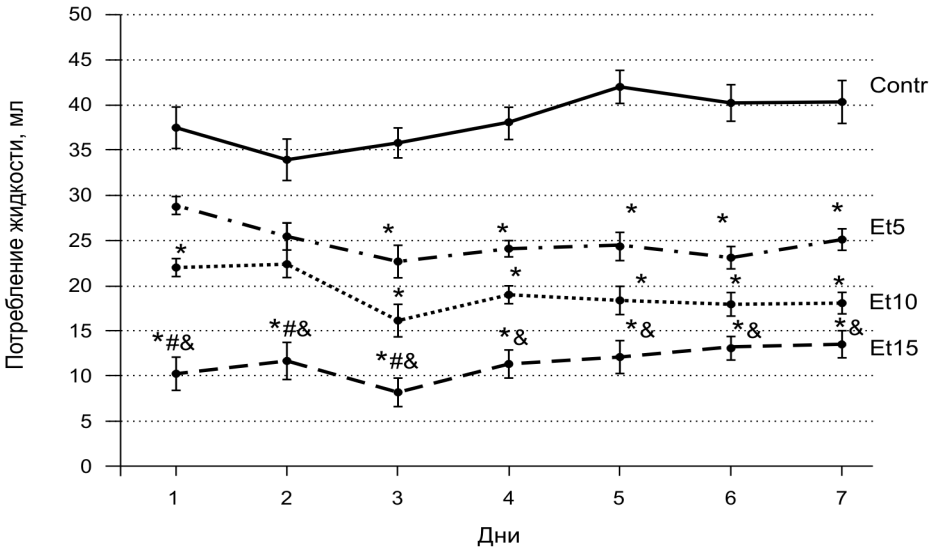


Рис. 3. Суточный объем потребляемой жидкости в период принудительной алкоголизации.

$F(18,204) = 3,4852$ ,  $p = 0,00001$ ; \* –  $p < 0,05$  относительно контрольной группы; # –  $p < 0,05$  относительно группы Et10; & –  $p < 0,05$  относительно группы Et5 (Tukey's HSD test).

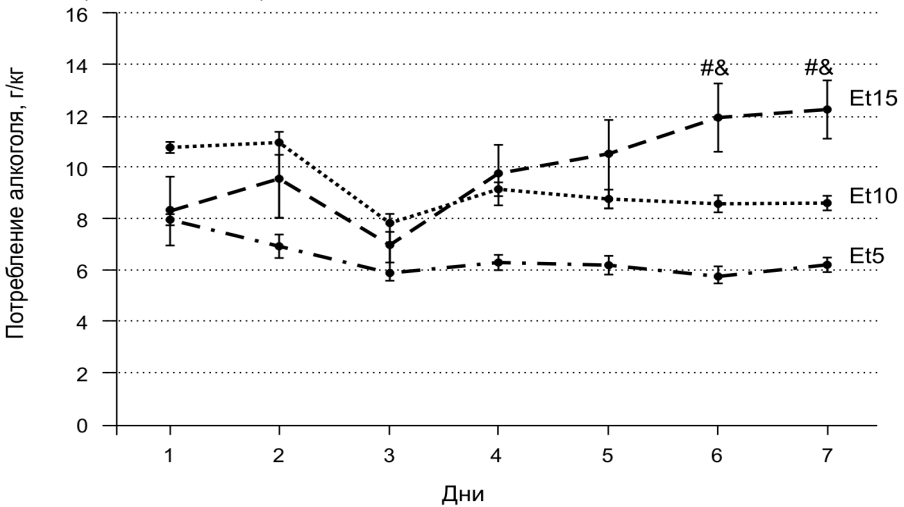
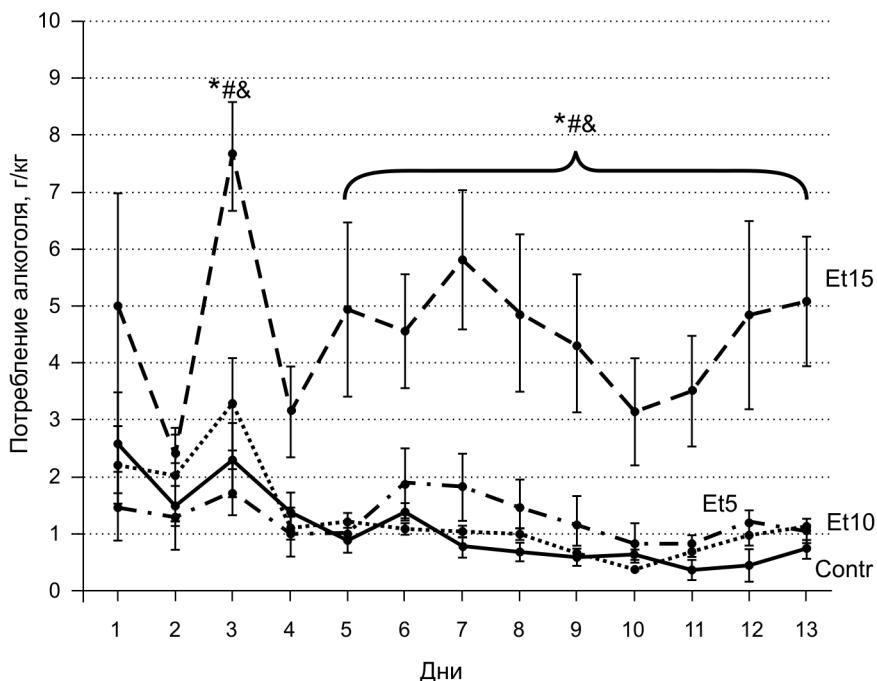


Рис. 4. Суточное потребление алкоголя в условиях принудительной алкоголизации.

$F(12,144) = 4,3540$ ,  $p = 0,00001$ ; # –  $p < 0,05$  относительно группы Et10; & –  $p < 0,05$  относительно группы Et5 (Tukey's HSD test).

Как отмечалось в «Материалах и методах исследования» на этапе свободного выбора контрольная группа животных получала свободный доступ к 10% раствору этанола и воде. Согласно данным, представленным на *рис. 5*, уровень потребления алкоголя в контрольной группе в данном эксперименте достоверно не отличался от показателей группы Et10, не превышая 3 г/кг. Таким образом, предварительная принудительная алкоголизация животных с использованием 10% раствора этанола не приводила впоследствии к увеличению добровольного потребления алкоголя в модели «свободный выбор» по сравнению с контрольными животными.



*Рис. 5.* Суточное потребление алкоголя в условиях свободного выбора («двухбутылочный» тест).

$F(24,264) = 2,1085, p = 0,00240$ ; \* –  $p < 0,05$  относительно контрольной группы; # –  $p < 0,05$  относительно группы Et10; & –  $p < 0,05$  относительно группы Et5 (Tukey's HSD test).

Высокие показатели потребления алкоголя в группе Et15 в данном случае нельзя отнести за счет низкой массы животных, так как в условиях свободного выбора у крыс Et15 наблюдался рост массы тела и к 6-му дню тестирования они значимо не отличались по массе от других экспериментальных групп (*рис. 6*).



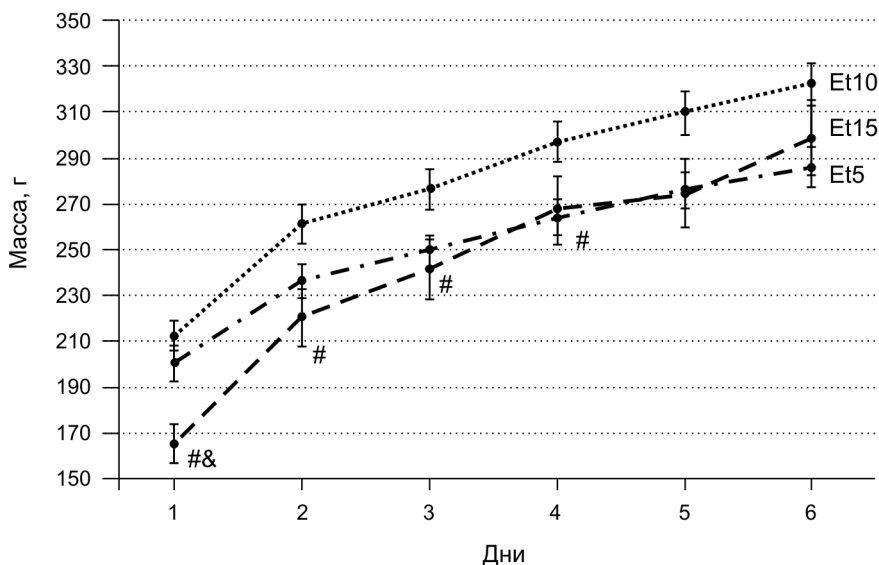


Рис. 6. Изменение массы крыс в условиях свободного выбора.

$F(10,125) = 4,9857$ ,  $p = 0,0000$ ; # –  $p < 0,05$  относительно группы Et10; & –  $p < 0,05$  относительно группы Et5 (Tukey's HSD test).

В настоящем исследовании согласно выбранной схеме на этапе свободного выбора мы использовали те же концентрации раствора этанола, что и на этапе принудительной алкоголизации, так как задачей данного исследования было выяснить уровень потребления этанола у животных при переходе от принудительной алкоголизации к добровольному потреблению. В данной работе мы использовали только одну контрольную группу, протестированную на выбор между 10% раствором этанола и водой. Однако для полной картины необходимы дальнейшие исследования с использованием тестирования контрольных групп в условиях свободного выбора между 5% раствором этанола и водой и 15% раствором этанола и водой в сравнении с соответствующими группами с предварительной принудительной алкоголизацией.

Известно, что в результате многократных эпизодов отмены алкоголя поведение крыс приобретает компульсивноподобный характер, что позволяет считать данную модель наиболее приближенной к клинической картине злоупотребления алкоголем у человека [1; 18]. В наших экспериментах мы использовали один из многочисленных вариантов этого метода – «питье в темноте» (Drinking in the dark, DID), основанный на предоставлении свободного выбора между 10% раствором этанола и водой в темное время суток. Продолжительность эпизодов отмены между этими сессиями составляла 36 часов.

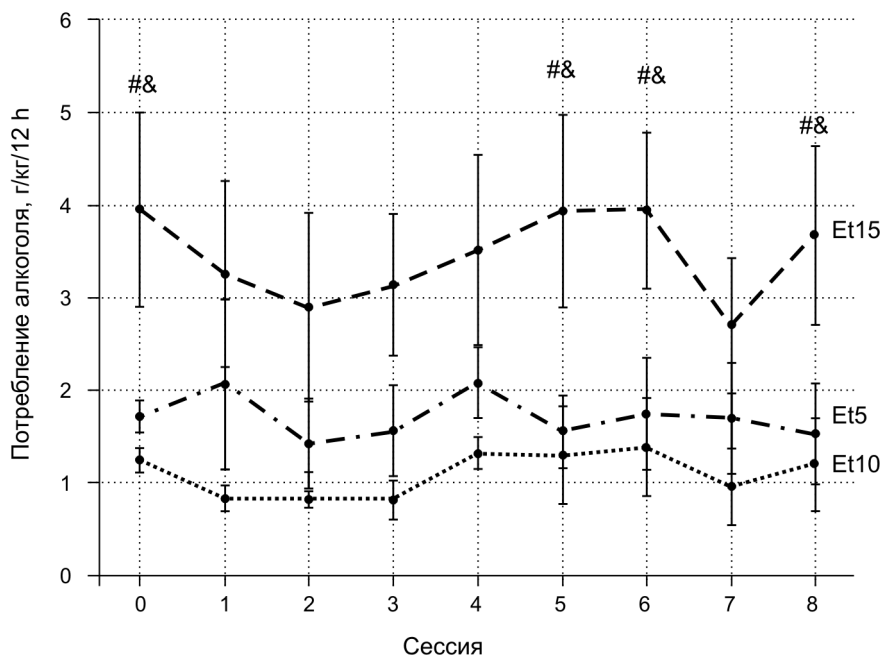


Рис. 7. Прерывистое потребление алкоголя – «питье в темноте».

По оси абсцисс – количество сессий предоставления алкоголя в темное время суток («питье в темноте»). Продолжительность эпизодов отмены между сессиями 36 часов. По оси ординат – потребление алкоголя за 12 часов.

$F(16,192) = 0,4398$ ,  $p = 0,97003$ ; # –  $p < 0,05$  относительно группы Et10; & –  $p < 0,05$  относительно группы Et5 (Tukey's HSD test).

Как и в случае непрерывного доступа к алкоголю, группа животных Et15 показала наиболее высокий уровень потребления алкоголя по сравнению с группами Et5 и Et10, тогда как уровень потребления в группах Et5 и Et10 не отличался (рис. 7).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в работе данные показывают, что, применяя модель принудительной алкоголизации, т.е. используя раствор этанола в качестве единственного источника жидкости, необходимо учитывать выраженное снижение объема потребляемой жидкости при использовании концентраций, превышающих 5%, по сравнению с контрольной группой. При использовании 10 и 15% растворов этанола помимо эффекта алкогольной интоксикации может наблюдаться эффект обезвоживания, степень которого пропорциональна концентрации раствора этанола. При постановке эксперимента также необходимо учитывать, что использование высоких концентраций раствора этанола (в нашей работе 15%)

приводит к снижению массы тела животных, и, как следствие, увеличению показателей суточного потребления чистого этанола в расчете на единицу массы животного. Таким образом, мы считаем, что повышение концентрации раствора этанола нецелесообразно при изучении механизмов алкогольной интоксикации, например, в моделях «фетального алкогольного спектра нарушений». Вместе с тем, использование высоких концентраций раствора этанола целесообразно в качестве «прайминг»-воздействия для последующего получения животных с высоким уровнем добровольного потребления алкоголя в модели «свободный выбор».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П., Колик Л.Г. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 310–333.
2. Егоров А.Ю., Демянко И.В., Веракса А.Е., Филатова Е.В. Экспериментальное моделирование двойного диагноза: тревожное расстройство и алкоголизм // Наркология. – 2019. – №11. – С. 26–35.
3. Проскурякова Т.В., Шохонова В.А., Ульянова К.В., Анохина И.П. Влияние употребления алкоголя во время беременности на содержание кортикостерона в крови и уровень тревоги у половозрелого потомства // Вопросы наркологии. – 2014. – №5. – С. 58–68.
4. Проскурякова Т.В., Шохонова В.А., Анохин П.К., Тарабарко И.Е., Анохина И.П. Гендерные различия в поведении потомства крыс, употреблявших алкоголь до и во время беременности // Вопросы наркологии. – 2018. – №10-11 (170). – С. 40–54.
5. Разумкина Е.В., Анохин П.К., Проскурякова Т.В., Шамакина И.Ю. Экспериментальные подходы к изучению нейроповеденческих нарушений, ассоциированных с пренатальным действием алкоголя: обзор литературы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. – №118 (1). – С. 79–88. – doi: 10.17116/jnervo20181181279-88.
6. Almeida L., Andreu-Fernández V., Navarro-Tapia E., Aras-López R., Serra-Delgado M., Martínez L., García-Algar O., Gómez-Roig M.D. Murine models for the study of fetal alcohol spectrum disorders: an overview // Front Pediatr. – 2020. – Vol. 15. – N8. – P. 359. – doi: .10.3389/fped.2020.00359.
7. Bell R.L., Rodd Z.A., Smith R.J., Toalston J.E., Franklin K.M., McBride W.J. Modeling binge-like ethanol drinking by peri-adolescent and adult P rats // Pharmacol Biochem Behav. – 2011. – Vol. 100. – N1. – P. 90–97. – doi: 10.1016/j.pbb.2011.07.017.
8. Carnicella S., Ron D., Barak S. Intermittent ethanol access schedule in rats as a preclinical model of alcohol abuse // Alcohol. – 2014. – Vol. 48. – P. 243–252. – doi: 10.1016/j.alcohol.2014.01.006.
9. Ciccocioppo R. Genetically selected alcohol preferring rats to model human alcoholism // Curr Top Behav Neurosci. – 2013. – Vol. 13. – P. 251–269. – doi: 10.1007/7854\_2012\_199.
10. Frie J.A., Khokhar J.Y. An open source automated two-bottle choice test apparatus for rats // HardwareX. – 2019. – Vol. 5. – doi: 10.1016/j.ohx.2019.e00061.
11. Gaztañaga M., Angulo-Alcalde A., Chotro M.G. Prenatal alcohol exposure as a case of involuntary early onset of alcohol use: consequences and proposed mechanisms from animal studies // Front Behav Neurosci. – 2020. – Vol. 5. – P. 14–26. – doi: 10.3389/fnbeh.2020.00026.
12. Glantz M.D. Addiction models and the challenge of having impact // Alcohol Clin Exp Res. – 2019. – Vol. 43. – N9. – P. 1823–1828. – doi: 10.1111/acer.14136.

13. *Holgate J.Y., Shariff M., Mu E.W., Bartlett S.* A rat drinking in the Dark Model for studying ethanol and sucrose consumption // *Front Behav Neurosci.* – 2017. – Vol. 22. – P. 11–29. – doi: 10.3389/fnbeh.2017.00029.
14. *Lester D., Freed E.X.* Criteria for an animal model of alcoholism // *Pharmacology Biochemistry Behavior.* – 1973. – Vol. 1. – P. 103–107. – doi: 10.1016/0091-3057(73)90062-2.
15. *Patten A.R., Fontaine C.J., Christie B.R.* A comparison of the different animal models of fetal alcohol spectrum disorders and their use in studying complex behaviors // *Front Pediatr.* – 2014. – Vol. 3. – P. 2–93. – doi: 10.3389/fped.2014.00093.
16. *Peregud D., Stepanichev M., Gulyaeva N.* Drinking pattern in intermittent access Two-Bottle-Choice paradigm in male Wistar rats is associated with exon-specific BDNF expression in the hippocampus during early abstinence // *J Mol Neurosci.* – 2021. – Vol. 71. – N2. – P. 262–275. – doi: 10.1007/s12031-020-01645-1.
17. *Ramsden E.* Making animals alcoholic: shifting laboratory models of addiction // *J Hist Behav Sci.* – 2015. – Vol. 51. – N2. – P. 164–194. – doi: 10.1002/jhbs.21715.
18. *Ripley T.L., Stephens D.N.* Critical thoughts on current rodent models for evaluating potential treatments of alcohol addiction and withdrawal // *Br J Pharmacol.* – 2011. – Vol. 164. – N4. – P. 1335–1356. – doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01406.x.
19. *Spanagel R.* Recent animal models of alcoholism // *Alcohol Res Health.* – 2000. – Vol. 24. – N2. – P. 124–131.
20. *Tabakoff B., Hoffman P.L.* Animal models in alcohol research // *Alcohol Res Health.* – 2000. – Vol. 24. – N2. – P. 77–84.
21. *Timberlake W., Leffel J.K., Chester J.A., Froehlich J.C.* Effects of forced alcohol drinking on alcohol-water choice in three pairs of rat lines selectively bred for differences in alcohol preference // *Alcohol.* – 2009. – Vol. 43. – N2. – P. 105–118. – doi: 10.1016/j.alcohol.2008.09.007.
22. *Wilson S.E., Cudd T.A.* Focus on: the use of animal models for the study of fetal alcohol spectrum disorders // *Alcohol Res Health.* – 2011. – Vol. 34. – N1. – P. 92–98.

## FORCED ALCOHOL INTAKE IN LABORATORY ANIMALS: METHODOLOGICAL ASPECTS OF ALCOHOL DEPENDENCE MODELING

Proskuryakova T.V., Anokhin P.K., Shokhonova V.A., Tarabarko I.E., Shamakina I.Yu.

V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology  
Moscow, Russia

The main problem that arises when modeling alcohol dependence in outbred animals is a low level of voluntary alcohol consumption. One of the ways to increase preference for alcohol can be preliminary forced alcohol intake. To evaluate the effect of different concentrations of ethanol solution during forced alcohol intake on its subsequent voluntary consumption, we used male Wistar rats forced to drink ethanol (5, 10 and 15% v/v, groups Et5, Et10 and Et15, respectively) as the only source of liquid, from postnatal day 60 for 7 days, or tap water (control group). It was shown that during the “forced” phase Et15 rats consumed significantly smaller amounts of liquid and lost their weight compared to Et5, Et10 and control groups. However, the rats forced to consume 15% but not 5 or 10% ethanol showed an elevated level of voluntary alcohol consumption in the two-bottle free-choice paradigm and following

withdrawal episodes with the use of “drinking in the dark” schedule (10% ethanol vs water). The data obtained show that a decrease in total volume of liquid intake and body mass reduction should be taken into account in binge-like drinking or alcohol-intoxication rat models with 15% ethanol forced intake paradigm. However, even a short forced 15% ethanol intake led to increased alcohol drinking in two-bottle free-choice paradigm and thus it can be effectively used to stimulate voluntary alcohol consumption in animal models of alcohol dependence.

**Keywords:** *experimental models, forced alcohol intake, dependence, free-choice test, “drinking in the dark” schedule.*