

УДК 616.89-008.441.13-008.6-02-092.6

DOI 10.17816/pmj362102-107

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОГО РАЗВИТИЯ АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ НАПИТКОВ

*Е.А. Зенкова*

*Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия*

## EXPERIMENTAL STUDY OF POSSIBLE DEVELOPMENT OF ABSTINENCE SYNDROME AFTER LONG USE OF ENERGETIC DRINKS

*Е.А. Zenkova*

*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

---

**Цель.** Экспериментальное изучение возможного синдрома отмены после 30-дневного перорального употребления энергетического напитка.

**Материалы и методы.** В группах лабораторных животных, у которых раствор кофеина и энергетический напиток соответственно являлись единственными источниками питья в свободном доступе с целью формирования стабильного потребления, и в контрольной группе крыс, которые получали воду очищенную (срок эксперимента – 4 недели), проведено изучение через сутки после отмены показателей массы тела, поведенческих функций (когнитивные процессы, тревожность, поведение) и ректальной температуры.

**Результаты.** Было установлено снижение двигательной активности белых крыс в 1,5–2,0 раза, что отразилось в уменьшении числа стоек и пересеченных квадратов в установке «Открытое поле». Повышение уровня тревожности на фоне отмены энергетического напитка было обнаружено в темно-светлой камере с отверстиями. При этом изменения в двигательной активности и уровне тревожности не были зафиксированы в группе, потреблявшей кофеин. Такие характерные признаки синдрома отмены, как стук и скрежет зубами, встряхивание лапками, птоз, были зафиксированы у 87,5; 75 и 37,5 % соответственно в группе животных, употреблявших энергетический напиток, и у 14,3; 42,9 и 28,6 % потреблявших раствор кофеина. На протяжении всего 30-дневного использования энергетического напитка наблюдалась отрицательная динамика веса белых крыс.

**Выводы.** Снижение двигательной активности, повышение уровня тревожности и наличие ряда признаков не позволяют исключить наличие синдрома отмены после длительного применения энергетических напитков. При этом выраженность признаков синдрома отмены превосходит в большинстве случаев кофеин. Этот факт, на наш взгляд, требует более детального изучения.

**Ключевые слова.** Энергетический напиток (энергетик), крысы, синдром отмены, тревожность, когнитивные функции, двигательная активность.

---

© Зенкова Е.А., 2019

тел. +7 922 649 72 75

e-mail: EAZenkova@mail.ru

[Зенкова Е.А. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии].

**Aim.** To study in experiment the possible syndrome of withdrawal after a 30-day peroral use of energetic drinks.

**Materials and methods.** In the groups of laboratory animals, who had caffeine solution (CS) and energetic drink (ED), as the only source of drinking in free access so as to form a stable use, and in the control group of rats, who received purified water (duration of experiment – 4 weeks), one day after the withdrawal there were studied body mass indices, behavioral functions (cognitive processes, anxiety, behaviour) and rectal temperature.

**Results.** The 1.5-2-fold reduction of motor activity in white rats was established; it was reflected in decreased number of postures and crossed squares in the device “open field”. The increase in anxiety level against the background of energetic drink withdrawal was detected in “dark-light camera” with perforations. At the same time, no changes in motor activity and anxiety level were registered in the group of caffeine users. The following characteristic features of withdrawal syndrome as tooth chatter and gnashing, shaking arms and pads, ptosis, were registered in 87.5 %, 75 % and 37.5 %, respectively, in the group of energetic drink users, and 14.3 %, 42.9 %, 28.6 % in the group of caffeine solution users. During a 30-day period of using energetic drink by white rats, there was observed a negative dynamics of their weight.

**Conclusions.** The decrease in motor activity, increase in anxiety level and presence of a number of signs, does not allow excluding the presence of withdrawal syndrome after a long use of energetic drinks, and in most cases, expression of the signs of withdrawal syndrome exceeds that of caffeine. This fact, in our opinion, needs more detailed studying.

**Key words.** Energetic drink (“energetic”), rats, withdrawal syndrome, anxiety, cognitive functions, motor activity.

## ВВЕДЕНИЕ

Кофеинсодержащие напитки (энергетики) имеют достаточно широкое распространение. Основными особенностями данных продуктов является их состав: кофеина – не более 30 мг, таурин – 399 мг (на 100 мл) и сахар. Способность кофеина вызывать лекарственную зависимость и оказывать психостимулирующее действие является общепризнанным фактом в фундаментальной фармакологии. При этом нет однозначного мнения о влиянии на высшую нервную деятельность длительного систематического применения кофеинсодержащих энергетических напитков и наличии у них способности вызывать синдром отмены.

Целью исследования явилось изучение возможного абстинентного синдрома и изменений интегральных и поведенческих показателей белых нелинейных крыс на фоне отмены кофеинсодержащих энергетических напитков после длительного перорального применения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалами служили: кофеин бензоат натрия (*per os*,  $n = 8$ , 100 мг/100 мл), энергетический напиток (*per os*,  $n = 8$ ; кофеин, 30 мг/100 мл, таурин, 399 мг/100 мл), вода очищенная (*per os*,  $n = 8$ ).

Опыты проводили на белых нелинейных крысах ( $n = 24$ ), их разделили на 3 равные группы, у которых раствор кофеина и энергетический напиток соответственно являлись единственными источниками питья в свободном доступе (рис. 1) с целью формирования стабильного потребления. Контрольная группа крыс получала воду очищенную. Длительность эксперимента составила 4 недели. Все показатели регистрировались спустя сутки после отмены.

В качестве интегрального показателя была изучена масса тела в динамике. Поведенческие параметры оценивались в батарее психофармакологических тестов: когнитивные функции и способность принимать ре-

шения – в установке «Экстраполяционное избавление», поведение – в «Открытом поле», тревожность в установке «Темно-светлая камера с отверстиями». Общепринятые признаки синдрома отмены подсчитывались отдельно каждый и выражались в процентах от всего числа животных в группе согласно [1, 4, 5]. Для оценки температуры тела животных был использован ректальный датчик (PowerLab 4/35, ADInstruments, Австралия).

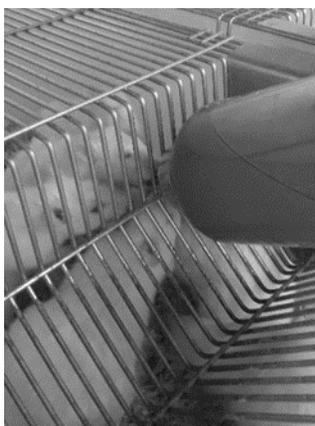


Рис. 1. Потребление энергетического напитка белыми крысами

Все исследовательские работы выполнялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с лабораторными животными, на основе стандарт-

ных операционных процедур ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера, которые соответствуют требованиям Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22.09.2010 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основным показателем, характеризующим общее состояние животного, является масса тела. Оценка массы животных в течение 30 дней наблюдения показала отсутствие изменений в контрольной группе, отрицательную динамику в группе, потреблявшей энергетический напиток на протяжении всего периода исследования, и, напротив, прирост массы тела в группе, потреблявшей кофеин (рис. 2).

Тест «Открытое поле» позволяет оценить различные аспекты действия изучаемых веществ на поведение животных. В данном случае было рассмотрено влияние кофеина и энергетического напитка на двигательную (горизонтальную и вертикальную) активность экспериментальных животных [3]. Путем подсчета числа пересеченных квадратов и вставаний на задние лапки на протяжении 3 минут было установлено

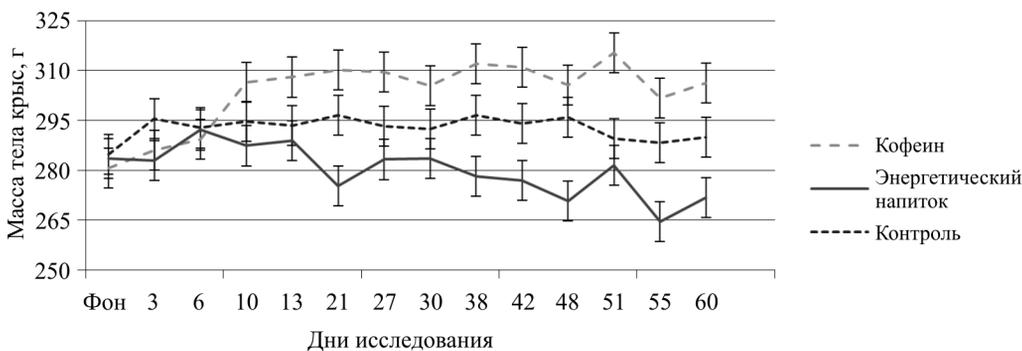


Рис. 2. Изменение массы тела крыс при длительном потреблении кофеина и энергетического напитка



Рис. 3. Изменение двигательной активности белых крыс после отмены раствора кофеина и энергетического напитка в установке «Открытое поле» (\* –  $p < 0,05$  при сравнении с фоновыми показателями группы животных)

достоверное снижение горизонтальной и вертикальной двигательной активности животных, потреблявших энергетический напиток, что нашло отражение в уменьшении суммарной двигательной активности в 1,5–2,0 раза (рис. 3). На фоне потребления кофеина статистически значимых изменений в общей двигательной активности не отмечено, при этом изменилась структура поведения: снизилось число вертикальных стоек с одновременным увеличением числа пересеченных квадратов. Изменения в группе животных, потреблявших раствор кофеина, были сопоставимы с показателями контрольной группы животных.

Установка «Темно-светлая камера с отверстиями» наряду с другими показателями позволяет оценить тревожность животных, проявляющуюся снижением числа выглядываний через большое и малые отверстия в установке [2].

На фоне отмены потребления энергетического напитка число выглядываний животных в большое отверстие не отличалось от группы, потреблявшей кофеин, и было сопоставимо с контрольной группой животных. Количество выглядываний

в малые отверстия было практически в 1,5 раза меньше, чем в контрольной группе и группе животных, потреблявших кофеин (табл. 1).

Установка «Экстраполяционное избавление» предназначена для изучения когнитивных функций грызунов в условиях острого стресса и позволяет оценить индивидуальные различия когнитивного стиля решения задачи (поиск пути избавления из острой стресс-ситуации) [2]. Предварительно было показано, что прыжковое поведение крыс усиливается при снижении когнитивных функций [2]. Достоверное увеличение числа прыжковых реакций в сравнении с контрольной группой было получено на фоне отмены кофеина. В группе, потреблявшей энергетический напиток, число прыжковых реакций также было больше, чем в группе контроля, но статистически незначимо.

Латентное время до первой попытки и время подныривания были статистически значимо больше на фоне отмены кофеина и сопоставимы с группой контроля и группой животных, принимавших энергетический напиток (табл. 2).

Таблица 1

**Оценка тревожности крыс в установке «Темно-светлая камера с отверстиями» на фоне отмены кофеина и энергетического напитка**

Экспериментальная группа	Число выглядываний	
	большое отверстие	малые отверстия
Кофеин	6,1 ± 0,3	7,3 ± 0,7
Энергетический напиток	5,1 ± 0,7	4,8 ± 0,9*
Контроль	5,6 ± 0,5	7,9 ± 1,4

Примечание: здесь и в табл. 2: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с показателями контрольной группы животных.

Таблица 2

**Оценка когнитивных функций и уровня тревожности в установке «Экстраполяционное избавление» на фоне отмены кофеина и энергетического напитка**

Экспериментальная группа	Время до первой попытки	Количество прыжков	Время подныривания
Кофеин	9,7 ± 1,6*	8,8 ± 1,9*	51,2 ± 14,8*
Энергетический напиток	5,0 ± 0,8	5,0 ± 2,2	24,1 ± 7,5
Контроль	4,7 ± 1,3	3,7 ± 1,7	32,7 ± 14,5

Таблица 3

**Наличие признаков синдрома отмены после 30-дневного потребления кофеина и энергетического напитка**

Экспериментальная группа	Признаки синдрома отмены, % животных от общего числа в группе с указанными признаками		
	скрежет и стук зубами ( $n = 8$ )	встряхивание лапками ( $n = 8$ )	птоз ( $n = 8$ )
Кофеин	14,3	42,9	28,6
Энергетический напиток	87,5	75,0	37,5
Контроль	0,0	0,0	0,0

На второй день после отмены кофеина и энергетического напитка были зарегистрированы такие признаки синдрома отмены, как скрежет и стук зубами, встряхивание лапками и птоз. Установлено, что проявление указанных признаков наблюдалось у большей части животных, принимавшей энергетический напиток (87,5 % – скрежет и стук зубами, 75 % – встряхивание лапками, 37,5 % – птоз), в сравнении с группой животных, принимавших кофеин (14,3 % – скрежет и стук зубами, 42,9 % – встряхивание лапками, 28,6 % – птоз) (табл. 3).

Кроме того, статистически значимое снижение температуры тела, являющееся одним из признаков синдрома отмены [4], с

фоновых значений  $38,0 \pm 0,2$  до  $36,6 \pm 0,1$  °C было зафиксировано в группе, потреблявшей энергетический напиток.

### Выводы

Таким образом, в течение 30-дневного потребления энергетического напитка было установлено снижение веса экспериментальных животных при стабильных показателях контрольной группы и незначительном приросте массы тела в группе, потреблявшей раствор кофеина.

После отмены потребления энергетического напитка у экспериментальных животных наблюдалось снижение в 2 раза как го-

ризонтовой, так и вертикальной двигательной активности. В контрольной группе и группе, потреблявшей раствор кофеина, изменений в общем числе двигательных паттернов не зафиксировано.

Ухудшение когнитивных функций было отмечено в установке «Экстраполяционное избавление» в группе, потреблявшей кофеин. Время до принятия решения и число безуспешных попыток было в 1,5–2,0 раза больше на фоне отмены раствора кофеина, чем в контрольной группе. В группе животных, потреблявших энергетический напиток, количество прыжков и время до принятия верного решения были сопоставимы с показателями контрольной группы. При этом уменьшилось число выглядываний в малые отверстия в установке «Темно-светлая камера с отверстиями», что может быть расценено как повышение уровня тревожности у животных на фоне отмены энергетического напитка.

При визуальной оценке состояния животных после отмены раствора кофеина и энергетического напитка наблюдались стук и скрежет зубами (14,3 и 87,5 % соответственно), встряхивание лапками по типу «баранного боя» (75,0 и 42,9 %) и птоз (37,5 и 28,6 %). Перечисленные признаки синдрома отмены были наиболее ярко выражены в группе, потреблявшей на протяжении 30 дней энергетический напиток.

Снижение температуры тела было отмечено в группе, потреблявшей энергетический напиток, что может рассматриваться как дополнительный соматический признак синдрома отмены.

Полученные результаты позволяют предположить наличие аддиктивного потенциала у энергетического напитка, способного после длительного применения вызывать абстинентный синдром, что требует, на наш взгляд, более детального изучения.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Болевой синдром. Под ред. В.Л. Михайловича, Ю.Д. Игнатова. Л.: Медицина 1990; 336.
2. *Бондаренко Н.А.* Изучение стресс-протективного действия психотропных средств и нейропептидов в зависимости от индивидуальной реактивности животных: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М. 1982; 20.
3. *Буреш Я.* Материалы и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа 1991; 96–122.
4. *Воронина Т.А.* Методические рекомендации по изучению анальгетической активности лекарственных средств: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К 2012; 197–219.
5. *Константинопольский М.А., Чернякова И.В., Кудрин В.С.* Дипептидный аналог нейротензина NT (8-13) дилепт повышает болевой порог и снижает выраженность синдрома отмены морфина у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология 2013; 10: 6–11.

Материал поступил в редакцию 13.02.2019