

Вплив інтраназального введення дегідроепіандростерону на емоційний стан і зоосоціальну поведінку щурів за умов тривалої алкоголізації

В.В. Гейко¹, М.С. Гейко², Т.В. Селюкова³

¹ ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків;

² КНП ХОР «Обласна клінічна наркологічна лікарня», Харків;

³ Національний університет цивільного захисту України, Харків; e-mail: vvgeiko@gmail.com

Досліджували вплив курсового інтраназального застосування дегідроепіандростерону (DHEA) на емоційний статус і зоосоціальну поведінку лабораторних білих щурів дорослого та раннього зрілого віку у стані відміни етанолу з урахуванням рівня його добровільного вживання та надання переваги у двопляшковому тесті. Показано, що за умов поновлення доступу до алкоголю відзначається високо вірогідне зменшення інтенсивності його вживання (на 75%) у всіх експериментальних тварин. Разом з цим DHEA на відміну від плацебо сприяє суттєвій (на 72%) редукції патологічного потягу до етанолу. Такі результати у поєднанні з відновленням вихідного патерну зоосоціальних взаємовідношень з переважанням соціоцентричного типу відображають нормалізуючий характер впливу нейростероїдної регуляції на емоційну поведінку алкоголізованих тварин, що свідчить про певний терапевтичний потенціал DHEA, спрямований на послаблення чи усунення стійкого облігатного синдрому алкоголізму – психічної залежності від етанолу.

Ключові слова: дегідроепіандростерон; інтраназальне введення; емоційно-рухова активність; тривожно-фобічний статус; добровільне вживання етанолу; індекс надання переваги етанолу; зоосоціальна поведінка.

ВСТУП

Проблема лікування алкоголізму продовжує залишатися надзвичайно актуальною. Вона тісно пов'язана з недооцінкою ролі психічної залежності, яка формується на I стадії захворювання та проявляється емоційним дискомфортом у стані відміни алкоголю. Саме цей феномен є облігатним стрижневим симптомом алкоголізму, який, відновлюючись за умов купірування фізичної залежності, актуалізує патологічний потяг, що призводить до рецидивів захворювання [1, 2]. Недостатня увага до психічної залежності при алкоголізмі пов'язана з уявленням про її функціональний характер без урахування матеріального субстрату, що залучає катехоламін- (дофамін-), серотонін-, ГАМК-ергічну, а також нейростероїдну регуляцію функцій мозкової системи емоційного підкріплення [3–5]. Ро-

зуміння феномену психічної залежності від алкоголю як складного синдромокомплексу, що реалізується в організмі на рецепторному, клітинному та загальномоозковому рівні в цілому, визначає важливе патогенетичне значення фармакотерапевтичних підходів до його корекції [6]. При цьому застосовуються препарати різноманітних хімічних груп: бензодіазепінові транквілізатори, антагоністи опіоїдних та глутаматних рецепторів, агоністи ГАМК(A)-рецепторів, антидепресанти (селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну), блокатори ацетальдегідрогенази (дисульфірам) тощо. Найбільш ефективними є атипичні антипсихотики (рисполепт) та антиконвульсанти (топамакс). Клінічні ефекти цих препаратів проявляються у зниженні патологічного потягу до алкоголю, стабілізації настрою та покращенні когнітивних функцій, забезпечуючи зниження рецидивів

© В.В. Гейко, М.С. Гейко, Т.В. Селюкова

захворювання [7]. Проте їх використання може призводити до вторинного формування залежності, з чим пов'язана подальша необхідність та актуальність пошуку нових підходів щодо корекції емоційних та поведінкових порушень, які є наслідками зловживання психоактивних речовин та підвищують ризик розвитку хвороб залежності.

З 80-х років XX сторіччя був відроджений інтерес щодо застосування нейростероїдів (дегідроепіандростерону – DHEA), прогестерону та його тетрагідрометаболітів), які синтезуються *de novo* гліальними клітинами і нейронами різноманітних структур мозку людини і тварин [8, 9], у лікуванні порушень ЦНС перш за все у психіатрії. Відомо, що хронічний стрес і соматичні захворювання характеризуються зниженням продукції DHEA та його сульфатних форм (DHEAS), що супроводжується зменшенням співвідношення DHEAS/кортизол та асоціюється з розвитком і прогресуванням порушень пам'яті та інших когнітивних функцій, нестійкості настрою, деменцій, депресії тощо. В експериментах на гризунах були виявлені нейропротективні ефекти DHEAS: підсилення пам'яті, антидепресивна дія, зняття страху, паніки, зниження агресії [10, 11]. Його вміст наростає за різноманітних стресорних впливів; алкогольна інтоксикація призводить до зниження DHEA в амігдалеподібному тілі та гіпоталамусі [12, 13]. Підвищена чутливість до нейростероїдів, які регулюють поведінку у лінійних щурів, відібраних за високою чутливістю до алкоголю, вказує на те, що вони можуть робити певний внесок у патогенез хвороб залежності [14]. Показана можливість відновлення природного вироблення тестостерону в організмі внаслідок застосування DHEA, а також його ефективність проти старіння в результаті антиоксидантної, протизапальної, антиглюкокортикоїдної дії [15]. В організмі людини DHEA виробляється із 7 років з піком продукції від 20 до 25 років та поступовим неухильним зниженням його вмісту до 50% у 40 років та до 10–20% – у

65 років. DHEA стимулює синтез статевих гормонів, з урахуванням чого можна припустити, що його відновлення буде ефективним при різноманітних порушеннях ендокринної та нервової систем, у т. ч., у лікуванні алкоголізму та наркоманій.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу DHEA на емоційний статус, типи зоосоціальної поведінки та рівень споживання етанолу у щурів за умов тривалої превентивної алкоголізації.

МЕТОДИКА

Усі процедури з лабораторними тваринами схвалені Комісією з питань етики та деонтології ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» і виконані відповідно до «Загальноетичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2011), «Порядку проведення науковими установами дослідів та експериментів на тваринах» (№ 249 від 01.03.2012), Закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006).

Дослідження проведено на 35 нелінійних самцях лабораторних білих щурів дорослого та раннього зрілого віку (від 8 до 12 міс), масою $310,0 \pm 4,4$ г. Кожну серію хронічних експериментів, що складалася з трьох блоків: вивчення емоційної та зоосоціальної поведінки; тривала алкоголізація з індивідуальним тестуванням рівня вживання та надання переваги етанолу; курс інтраназального введення DHEA або плацебо, здійснювали протягом не менше як 80 днів.

Дизайн дослідження включав п'ять послідовних етапів: I – вивчення вихідних нейроетологічних показників; II – тривала алкоголізація з визначенням рівня вживання та надання переваги етанолу; III – тестування нейроетологічних показників після алкоголізації; IV – інтраназальний курс DHEA або плацебо; V – тестування поведінки, рівня індивідуального вживання етанолу та його переваги у двопляшковому тесті.

Усі етологічні спостереження здійснювали після попередньої 5-денної ізоляції в індивідуальних клітках зі збереженням умов звичного утримання. «Відкрите поле» в нашій модифікації являло собою коло діаметром 160 см, поділене на квадрати зі стороною 20 см, обмежене по периметру стінкою заввишки 35 см. Його поверхню освітлювали лампою розжарювання потужністю 200 Вт з висоти над центром 70 см [16–18].

Тварин по одному саджали під стінкою та протягом 3 хв реєстрували такі показники: латентний період (ЛП) перетину першого квадрату, горизонтальну (загальна кількість пересічених квадратів) та вертикальну (кількість стійок з опорою та без неї) рухову активність. При цьому враховували вираженість орієнтовно-дослідницької реакції, яка включала ознайомчу пошукову активність (принюхування, заглядання в щілини), а також структурованість рухової активності (зміна напрямку та швидкості переміщень). Крім цього, фіксували число актів та характер грумінгу, а також кількість вегетативних реакцій у вигляді фізіологічних випорожнень. Для оцінки вираженості поведінкових показників застосовували розроблену нами 3-бальну шкалу (табл. 1).

Для вивчення тривожно-фобічного статусу у щурів застосовували метод реєстрації проявів страху в комплексі поведінкових

реакцій [16, 19], який дає змогу ідентифікувати тривожно-фобічні стани з визначенням індивідуального рівня тривожності та його змін за умов багатократного тестування за сукупністю поведінкових реакцій у низці етологічно-адекватних тестів, що базуються на створенні емоціогенних ситуацій у вигляді відкритого простору з інтенсивним освітленням, раптового впливу руки експериментатора, проходження через отвір, спуску з висоти. При цьому застосовувалося дискретне (1 бал) ранжування вираженості відповідних реакцій у діапазоні від 0 до 3 балів (більше значення відповідало більш вираженій реакції у тварини). Шкала оцінки включала набір тестів у наступній послідовності: I – визначення часу ЛП виходу з центра «відкритого поля»; II – якісна оцінка реакцій на маніпуляції експериментатора; III – реєстрація ЛП проходження через отвір; IV – визначення ЛП спуску з висоти (табл. 2) [20].

По закінченні часу проведення тесту I (60 с) за умов відкритого поля оцінювали реакцію тварини на наближення руки експериментатора (тест II), що надавало уявлення про поведінкові характеристики за типом відступу (страх). Тести III і IV реєстрували протягом 180 с. Сумарне вираження результатів досліджень тривожно-фобічного статусу та емоційно-рухової активності по

Таблиця 1. Шкала емоційно-рухової та орієнтовно-дослідницької діяльності у щурів в обстановці «відкритого поля»

Вираженість реакції, бали	Показник поведінки					
	Латентний період першого перетину квадрата, с	Горизонтальна активність	Вертикальна активність	Орієнтовно-дослідницька діяльність	Грумінг (кількість актів)	Вегетативні прояви (дефекація, уринація)
0	91–180	0–15	0–2	відсутня	0	0
1	61–90	16–30	3–5	поодинокі принюхування	1–2	1
2	3–60	31–50	6–10	помірний пошук виражений	3–4	2–4
3	0–30	51 і більше	11 і більше	пошук, заглядання в щілини	5 і більше	5 і більше

Таблиця 2. Шкала оцінки тривожно-фобічного статусу у щурів

Вираженість реакції, бал	Тест				Латентний період проходження через отвір, с	Латентний період спуску з висоти, с	
	I	II		III			
	Латентний період виходу з центра «відкритого поля», с	Реакція страху при маніпуляціях					
0	0–15	зادкування	затаювання	вокалізація	притискання вушок	відсутня	0–30
1	15–30	при погладжуванні (дотику)				30–60	
2	30–60	при наближенні руки				60–180	
3	> 60	зберігається після припинення дії подразника				>180	

окремих позиціях у балах являлося основою виділення трьох рівнів досліджуваних параметрів загальної рухової активності: низький, проміжний та високий (табл. 3).

Для виключення впливу індивідуальної реакції на новизну обстановки всім експериментальним тваринам первинно проводилося 2-3-кратне тестування, усереднені показники якого використовувалися під час аналізу як вихідний фон поведінки.

Етологічні спостереження характеру зоосоціальних відношень в ситуації конкурентної взаємодії здійснювали в камері розміром 40×70×50 см протягом 15 хв при мінімізації додаткових подразників, що забезпечувалося проведенням експериментів у приміщенні звичного утримання у добовий період помірно емоційної активності (з 12.00 до 14.00), на свіжій підстилці за умов звичайних звукових та зорових стимулів. Таким чином тестували випадкові пари тварин, які попередньо (не менше як 5 діб) перебували в індивідуальних клітках для зняття ефекту соціальних взаємодій. При цьому враховували прояви «дружелюбного» характеру: прагнення спілкуватися, об'єднуватися, взаємодіяти (зооцентричний

тип), а також наявність альтернативних тенденцій – до домінування, майже до маніфестації агресивних дій або щодо розвитку підлеглої (субмісивної) поведінки [21, 22].

Хронічну (4 тиж) щоденну алкоголізацію тварин 15%-м розчином етанолу (ad libitum) з використанням градуйованих напівавтоматичних поїлок здійснювали з 9.00 до 16.00 у вільній груповій поведінці за умов звичного утримання та стандартного годування. На 5-му тижні щурів розміщували в ізольовані клітки для тестування індивідуального рівня вживання етанолу і води, а також визначення індексу надання переваги у двопляшковому тесті, який обчислювали за формулою: $ІНП = (V_{C_2H_5OH} \div (V_{C_2H_5OH} + V_{H_2O})) \times 100\%$, де ІНП – індекс надання переваги; $V_{C_2H_5OH}$ – об'єм 15% етанолу; V_{H_2O} – об'єм питної води.

Дозу етанолу (г/кг), що вживали щури, розраховували з урахуванням маси тіла тварини і щільності C_2H_5OH (0,78 г) за формулою, при цьому 1 мл 15%-го етанолу відповідав 0,117 г C_2H_5OH : $ІД = (V_{C_2H_5OH} \div МТ) \times 1000$ г, де ІД – індивідуальна доза; $V_{C_2H_5OH}$ – об'єм алкоголю, що вживався, мл; МТ – маса тіла тварини, г.

Таблиця 3. Шкала оцінки тривожно-фобічного статусу та емоційно-рухової активності у щурів

Рівень вираженості загальної рухової активності	Поведінкова реакція	
	тривожно-фобічна	емоційно-рухова
Низький	0–4	0–3
Проміжний	5–7	4–7
Високий	≥8	≥8

Розчин DHEA у рициновій олії для інтраназального введення готували з розрахунку 4000 мкг на 1000 мкл (4 мг/мл). Разова щоденна доза DHEA становила 160 мкг на тварину загальним об'ємом 40 мкл у 2 ніздрі. Як плацебо застосовували рицинову олію.

Статистичну обробку результатів для визначення вірогідності відмінностей між групами порівняння проводили із застосуванням програми «Excel» (непараметричний критерій t Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З урахуванням рівня щоденного індивідуального вживання етанолу з визначенням

доз, а також індексу надання переваги (ІНП) етанолу чи воді у двопляшковому тесті, було виділено дві підгрупи тварин: які надавали перевагу воді (ІНП – 0%; n = 8 (22,9%)) та які надавали перевагу етанолу (ІНП – від 1 до 100%; n = 27; 77,1%). Середньодобова доза добровільного вживання становила $0,82 \pm 0,08$ г/кг 15%-го розчину етанолу. Його вміст у щурів, які надавали перевагу воді, був на 29% нижчим – $0,58 \pm 0,13$ г/кг; у щурів, які надавали перевагу етанолу – $0,95 \pm 0,11$ г/кг (рис. 1).

По закінченні 30-денного періоду алкохолізації вивчали вплив курсового інтраназального введення DHEA на індивідуальні показники відношення до етанолу та харак-

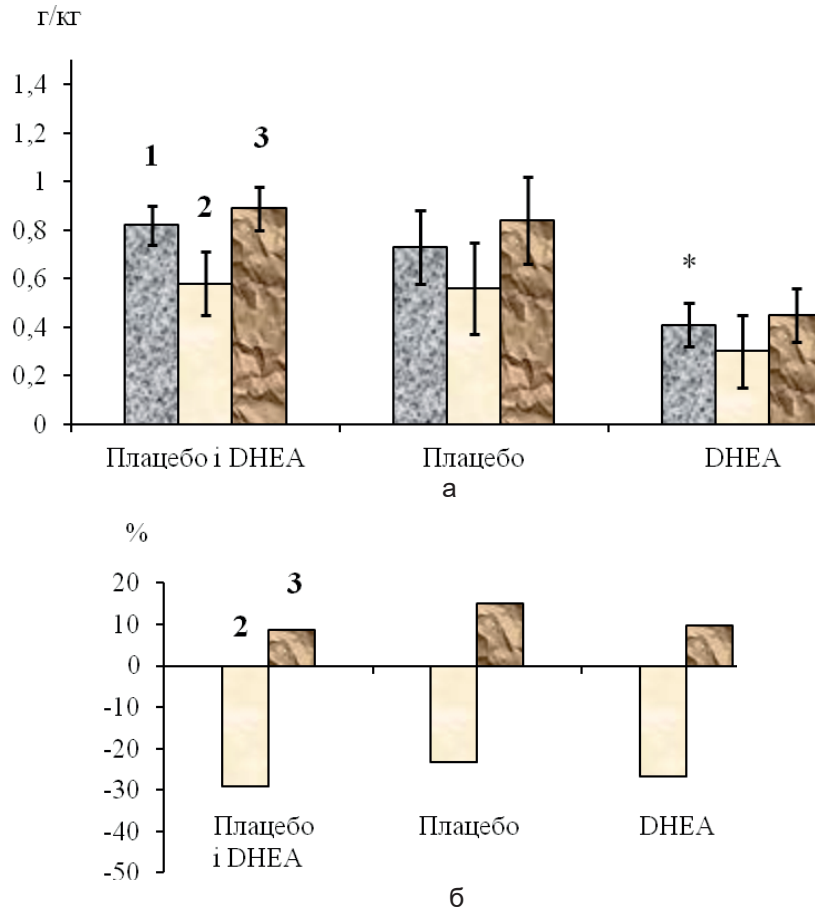


Рис. 1. Характеристика досліджуваних груп тварин залежно від рівня щоденного добровільного вживання алкоголю після 30-денного доступу до 15%-го розчину етанолу: а – середньодобова доза вживання етанолу, що тестувалася; б – відносна доза вживання етанолу залежно від індексу надання переваги етанолу чи воді у двопляшковому тесті; 1 – усі тварини, 2 – надання переваги воді, 3 – надання переваги етанолу; 0% – середньодобова доза вживання етанолу в групі

теристики поведінки дослідних щурів. При цьому частина тварин ($n = 20$) отримувала 15 доз розчину DHEA у рициновій олії (160 мкг на щура, інтраназально у ніздрі загальним об'ємом 40 мкл раз на день), решта ($n = 15$) – рицинову олію (плацебо) інтраназально по 20 мкл у кожен ніздрю протягом 15 днів. Під час індивідуального тестування тварин хоча й виявлено тенденцію до більш низької щоденної дози вживання у групі DHEA, проте характер розподілу тварин у підгрупах був ідентичним (див. рис. 1), що демонструвало репрезентативність вибірок.

Дослідження емоційного стану включали вивчення рухової та орієнтовно-дослідницької діяльності тварин у «відкритому полі», а також визначення індивідуального рівня тривожності за 3-бальними шкалами вираженості поведінкових проявів та подальшою їх оцінкою в діапазоні: низький, проміжний, високий. Під час аналізу поведінки кожної тварини враховували вихідні показники (фон) і після тривалої добровільної алкоголізації, а також їхню динаміку після курсового введення DHEA та плацебо.

Вихідні показники емоційної поведінки інтактних щурів дорослого віку визначалися високим (більше ніж 8 балів) рівнем рухової активності у «відкритому полі» – $10,49 \pm 0,61$ бала, незалежно від приналежності до підгруп тварин, які надавали перевагу етанолу

чи воді ($8,76 \pm 1,00$ і $11,41 \pm 0,67$ бала відповідно; рис. 2, а), при цьому тривожно-фобічна складова поведінки, яка сягала $5,65 \pm 0,50$ бала, характеризувалася проміжним рівнем (від 5 до 7 балів) (див. рис. 2, б).

У результаті алкоголізації тварин спостерігалось вірогідне зниження на 44,3% вираженості емоційної компоненти поведінки ($6,00 \pm 0,95$ бала), більш суттєве у підгрупі щурів, які надавали перевагу воді ($4,30 \pm 0,87$ бала), разом з посиленням (на 38,8%) вияв тривожно-фобічних реакцій до високого рівня ($8,33 \pm 0,74$ бала; $P < 0,01$), незалежно від відношення щодо вибору у двопляшковому тесті.

Такі поведінкові зміни внаслідок тривалого регулярного доступу до етанолу разом з показниками рівня його вживання та ІНП у двопляшковому тесті відповідають клінічним проявам алкоголізму [23, 24], зокрема, синдрому психічної залежності [2], що у свою чергу, свідчить про адекватність застосованої моделі патологічного потягу, який є кардинальним синдромом залежності від психоактивних речовин.

З використанням цієї моделі вивчали вплив DHEA на емоційний статус і зоосоціальну поведінку щурів (рис. 3; 4). Дослідження виконано у стані відміни етанолу у двох серіях: контроль (плацебо; $n = 15$); курсове введення DHEA ($n = 20$). При цьому не виявлено суттєвих відмінностей емоцій-

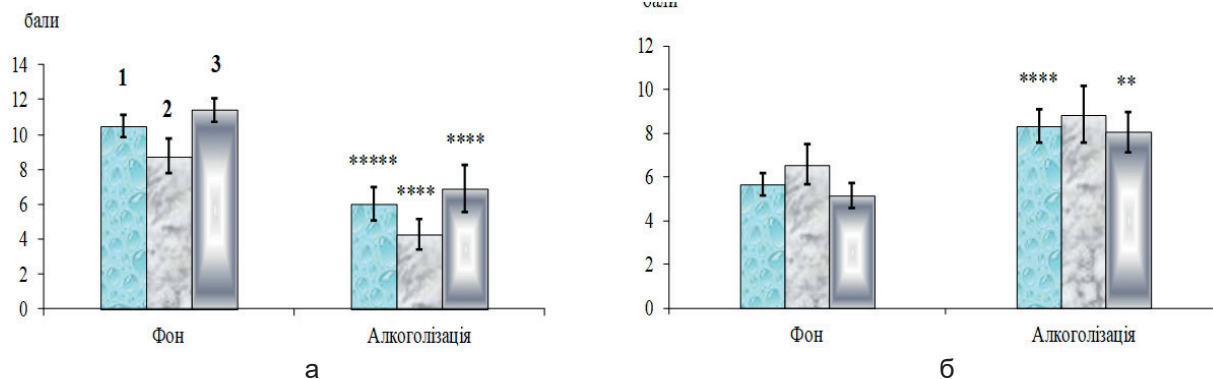


Рис. 2. Вплив тривалої алкоголізації на емоційно-рухову активність у тесті «відкрите поле» і тривожно-фобічний статус щурів: а – емоційно-рухова активність, б – тривожно-фобічний статус; 1 – усі тварини, 2 – надання переваги воді у двопляшковому тесті, 3 – надання переваги етанолу у двопляшковому тесті; ** $P \leq 0,05$; **** $P \leq 0,01$; ***** $P \leq 0,001$ порівняно з фоном

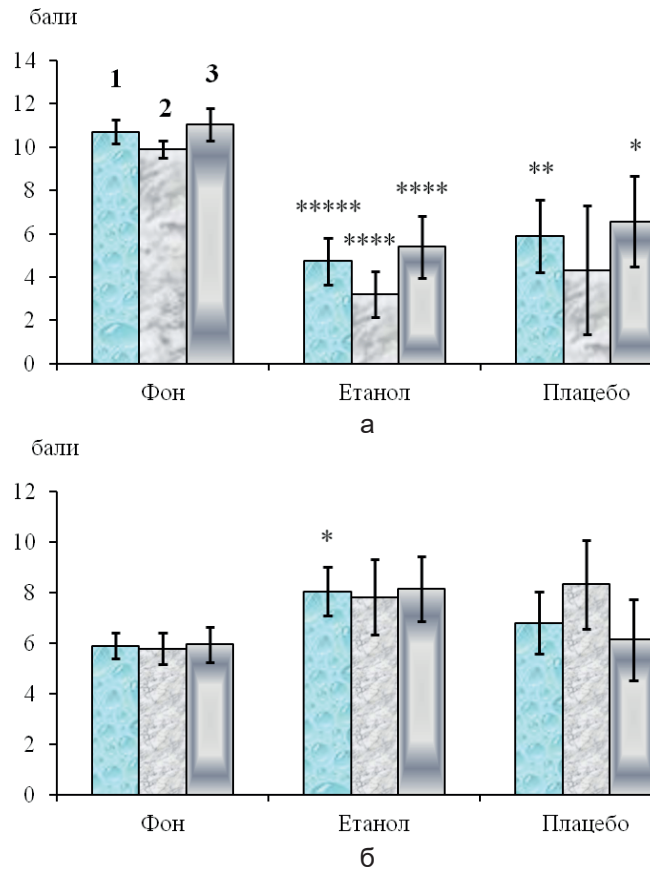


Рис. 3. Вплив курсового введення плацебо (контроль) на емоційну поведінку тривало алкоголізованих щурів: а – емоційно-рухова активність, б – тривожно-фобічний статус; 1 – усі тварини, 2 – надання переваги воді у двопляшковому тесті, 3 – надання переваги етанолу у двопляшковому тесті; * $P \leq 0,1$; ** $P \leq 0,05$; *** $P \leq 0,01$; **** $P \leq 0,001$ порівняно з фоном

но-рухової активності та тривожно-фобічного стану тварин. Такі результати, напевно, свідчать як про стійкість змін афективної сфери внаслідок тривалої алкоголізації, так і про актуалізацію поведінкового патерну психічної залежності на даному терміні припинення вільного доступу до алкоголю (15 днів), потенційованого умовами попереднього позбавлення соціальних взаємодій.

З урахуванням цього і беручи до уваги приналежність лабораторних щурів до стадних тварин зі слабо вираженою соціальною ієрархією, ми також досліджували індивідуальний характер поведінки в ситуації конкурентної (агоністичної) взаємодії, що відображала з'ясування та встановлення рангових відношень. Встановлено, що в мікропопуляції інтактних дослідних щурів ($n = 35$), як і в наших попередніх дослідженнях [21],

переважали (51,4%) тварини соціоцентричного типу взаємодій при практично рівній представленості діаметрально протилежних тенденцій у поведінці: до підлеглості з високим рівнем тривожно-фобічного статусу (25,7%) та домінування (22,9%), до числа яких входило 2 особи (33%) з еквівалентами агресивної поведінки (рис. 5).

Хронічна алкоголізація призводила до нівелювання групових відмінностей внаслідок збільшення числа тварин підлеглого (на 33,5%) та домінуючого (на 24,9%) типів, тобто послаблювалася соціальна взаємодія, що корелювало з пригніченням емоційно-рухової активності та підвищенням тривожно-фобічних реакцій у поведінці.

На цьому фоні інтраназальний курс DHEA, на відміну від плацебо, супроводжу-

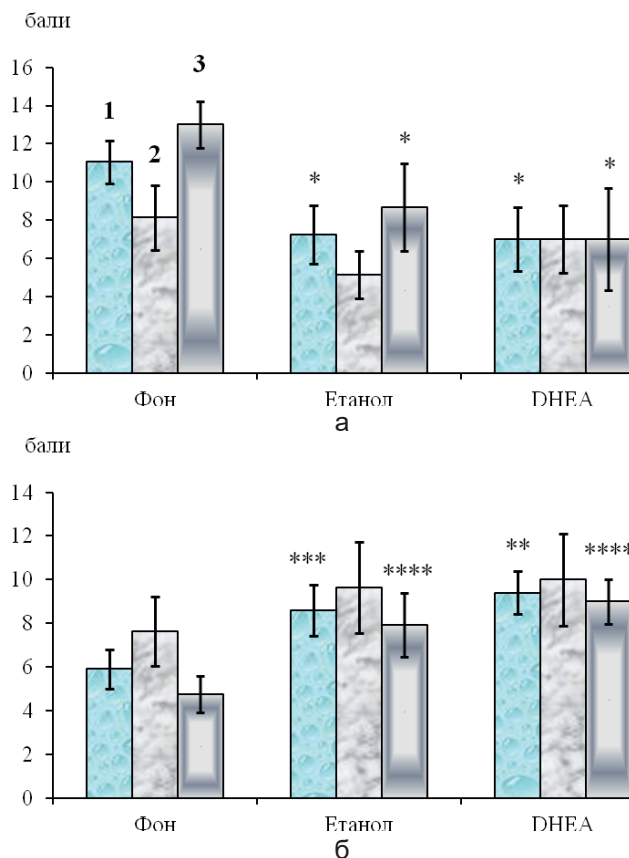


Рис. 4. Вплив курсового введення DHEA на емоційну поведінку тривало алкоголізованих щурів: а – емоційно-рухова активність, б – тривожно-фобічний статус; 1 – усі тварини, 2 – надання переваги воді у двопляшковому тесті, 3 – надання переваги етанолу у двопляшковому тесті; * $P \leq 0,1$; ** $P \leq 0,05$; **** $P \leq 0,01$; ***** $P \leq 0,001$ порівняно з фоном

вався значним переважанням представленості соціоспрямованої поведінки тварин разом з практичним відновленням вихідного співвідношення з альтернативними типами, характерного для інтактних лабораторних щурів. Водночас у контрольній групі (плацебо) відзначалося істотне збільшення (у 3,5 раза) наявності підлеглого типу, ймовірно, зумовлене некомпенсованим наростанням психоемоційного дискомфорту за умов відміни етанолу (див. рис. 5; 6).

Для підтвердження нейроетологічних ефектів DHEA після його курсового застосування проводили індивідуальне визначення відношення до етанолу у двопляшковому тесті (рис. 7). Встановлено, що як у дослідній групі DHEA, так і в контрольній відзначалося вірогідне зниження середньодобової дози

його добровільного вживання, проте індекс надання переваги суттєво ($P \leq 0,001$) зменшувався (у 3,2 раза) під впливом DHEA, тоді як у

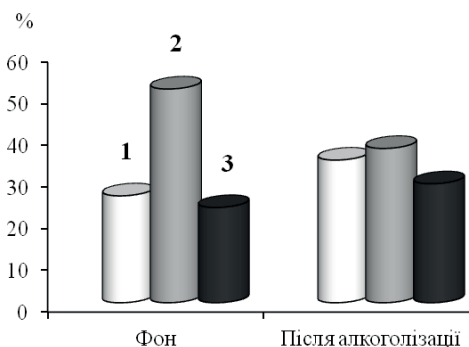


Рис. 5. Вплив тривалої алкоголізації на представленість зоосоціальних типів поведінки в мікропопуляції лабораторних білих щурів: 1 – підлеглий, 2 – соціоцентричний, 3 – домінуючий

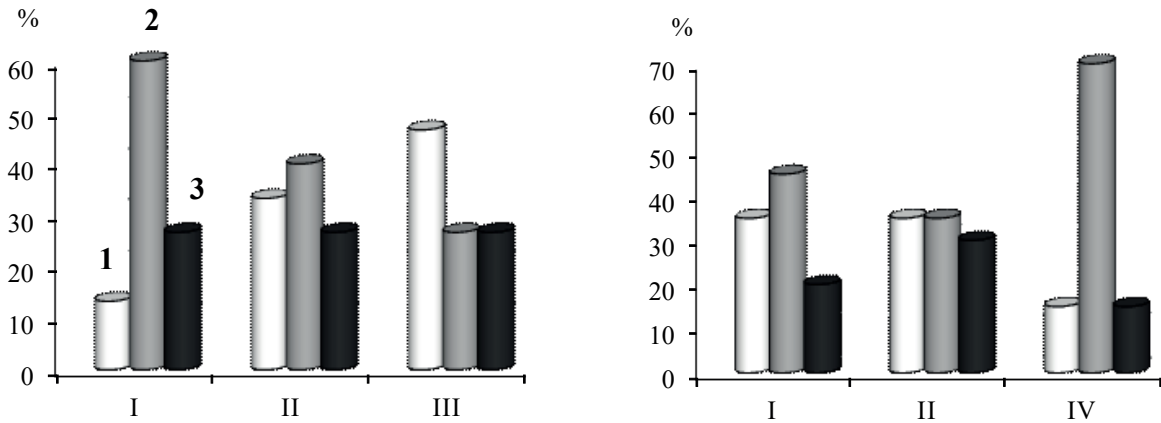


Рис. 6. Відносна представленість зоосоціальних типів поведінки в мікропопуляції лабораторних білих шурів: а – контроль (плацебо), б – вплив ДНЕА; I – вихідний фон, II – після алкоголізації, III – плацебо, IV – після 15-разового введення ДНЕА; 1 – підлеглий, 2 – соціоцентричний, 3 – домінуючий

тварин, що отримували плацебо, відношення до алкоголю вірогідно не змінювалося. Такі результати за умов відміни етанолу можуть свідчити про певний нормалізуючий ефект нейростероїдної регуляції, який сприяє дезактуалізації патологічного потягу до етанолу.

ВИСНОВКИ

1. Відомо, що ДНЕА, акумулюючись в головному мозку внаслідок синтезу de novo або його секреції в наднирковій залозі та гонадах [9], є потужним ендogenous нейро-модулятором, який по-різному діє на ЦНС. У числі інших стероїдних гормонів він бере участь у механізмах забезпечення нормаль-

них і патологічних функцій мозку, підвищуючи стресостійкість, покращуючи когнітивні функції, перешкоджаючи старінню завдяки його антиоксидантному, протизапальному та антиглюкокортикоїдному впливу.

2. Показана виражена залежність біодоступності ДНЕА від способу введення препарату [10]. У клінічній практиці застосовуються системні ін'єкції стероїдів, які здатні викликати небажані побічні ефекти, у зв'язку з чим оптимальнішим способом їх доставки у кров або мозок є інтраназальне введення, що може бути використано для лікування порушень ЦНС, у тому числі хвороб залежності від психоактивних речовин, з найменшими периферичними відхиленнями [25, 26].

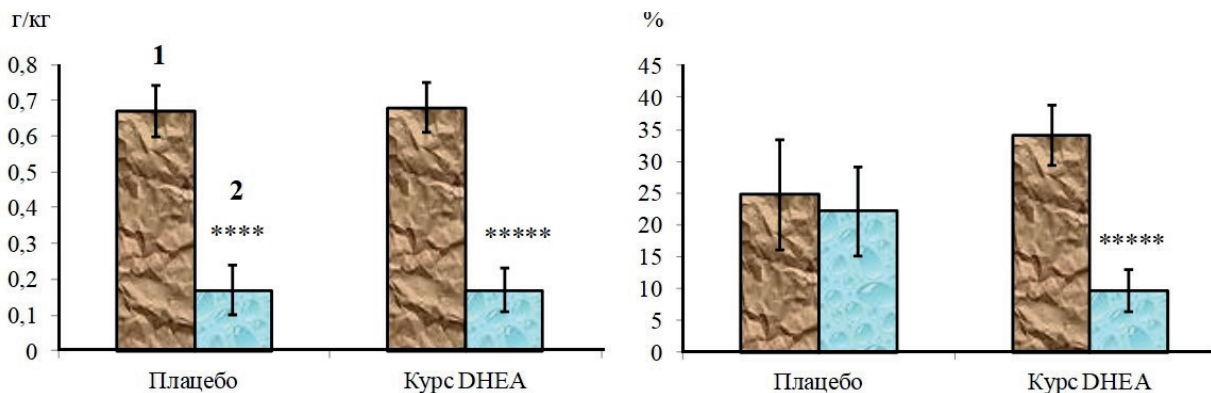


Рис. 7. Вплив ДНЕА на рівень вживання та індекс надання переваги етанолу у тривало алкоголізованих шурів: а – рівень вживання етанолу, б – індекс надання переваги; 1 – алкоголізація, 2 – після введення; **** $P \leq 0,01$; ***** $P \leq 0,001$ у порівнянні з алкоголізацією

3. Наші результати свідчать про пригнічення емоційно-рухової активності та посилення тривожно-фобічних проявів у поєднанні з послабленням рівня зоосоціальних взаємодій внаслідок збільшення представленості альтернативних типів поведінки у превентивно алкоголізованих тварин.

4. Після 15-денного припинення доступу до етанолу відзначається вірогідне зменшення інтенсивності його вживання (на 75%) у всіх дослідних щурів, очевидно, зумовлене зниженням толерантності. Разом з цим за показниками надання переваги у двопляшковому тесті DHEA сприяло суттєвій редукції (на 72%) патологічного потягу до етанолу, тоді як плацебо не змінювало його вираженості.

5. Такі результати у поєднанні з відновленням вихідного патерну зоосоціальних взаємовідношень з переважанням соціоцентричного типу відображають нормалізуючий характер впливу нейростероїдної регуляції на емоційну поведінку алкоголізованих тварин, що свідчить про певний терапевтичний потенціал DHEA, спрямований на послаблення чи усунення стійкого облігатного синдрому алкоголізму – психічної залежності від етанолу.

Автори виражають щиру вдячність і подяку О.В. Кириченко за участь у технічному забезпеченні досліджень та ідеальному догляді за експериментальними тваринами.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

V.V. Geiko¹, M.S. Geiko², T.V. Selyukova³

EFFECT OF INTRANASAL ADMINISTRATION OF DEHYDROEPIANDROSTERONE ON EMOTIONAL STATUS AND ZOOSOCIAL BEHAVIOR OF RATS UNDER CONDITIONS OF PROLONG ALCOHOLIZATION

¹ SI «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv;

² Regional Clinical Narcological Hospital, Kharkiv;

³ National University of Civil Protection of Ukraine, Kharkiv; e-mail: vvgeiko@gmail.com

We have investigated the effect of the intranasal dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment on the emotional status and zoosocial behavior of rats during ethanol withdrawal compared to the level of voluntary ethanol consumption and its preference at the 2-bottle test. It was shown that under conditions of renewal of alcohol access, the highest decrease in the intensity of its usage (by 75%), as compared to controls, was found in all experimental animals. Additionally, DHEA has promoted significant reduction (by 72%) in the pathological addiction to ethanol. These results, combined with the restoration of zoosocial relationships with the predominance of the socio-centric type, have reflected the normalizing effect of neurosteroids on the emotional behavior of the alcoholized animals, which suggest certain therapeutic potential of DHEA directed to a decrease in the level of ethanol addiction.

Key words: dehydroepiandrosterone; intranasal administration; emotional and motor activity; anxiety-phobic status; voluntary use of ethanol; ethanol preference index; zoosocial behavior.

REFERENCES

1. Verbenko NV. Mental dependence on alcohol. Modern ideas about pathogenesis and pharmacotherapy. Crimean Therapeut J. 2004;2:53-6. [Russian].
2. ICD-10. Criteria for the diagnosis of mental and behavioral disorders. Kyiv: Sphere, 2004. [Russian].
3. Shabanov PD, Kalishevich SYu. Biology of alcoholism. 1998. [Russian].
4. Anokhina IP. The dopamine system of the brain and alcoholism. J RAMS. 1992;7:7-11. [Russian].
5. Allan AM, Harris RA. Acute and chronic ethanol treatment after GABA receptor-operated canals. Pharmacology. 1997;27:665-70.
6. Lara A. Ray, et al. State of the art behavioral and pharmacological treatments for alcohol use disorder. Am J Drug Alcohol Abuse. 2019;45 (2):124-40.
7. Franck J, Jayaram-Lindström N, et al. Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments. Curr O Neurobiol. 2013.
8. Goncharov NP, Katsiya GV, Nizhnik AN. Neurosteroids and their biological significance. Advanc Physiol Sci. 2004;35(4):3-10. [Russian].
9. Baulieu EE, Robel P. Neurosteroids: a new brain function? J Steroid Chem Mol Biol. 1990;37:395-403.
10. Goncharov NP, Katsiya GV. DHEAS: biosynthesis, metabolism, biological action and clinical application (analytical review). Androl Genit Surg. 2015;1:13-22. [Russian].
11. Mellon SH, Griffin LD. Synthesis, regulation and function of neurosteroids. Endocrinol Res. 2002;28,4:463.

12. Tsutsui K, Sakamoto H, Ukena K. Biosynthesis and action on neurosteroids in the cerebellar Purkinje neuron. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;85(2-5):311-21.
13. Andersson S, Cronholm F, Syovall J. Redox effects of ethanol on steroid metabolism. *Alcoholism. Clin Exp Res.* 1986;10:55S-61S.
14. Korpi E, Mäkelä R, Romeo E, et al. Increased behavioral neurosteroid sensitivity in a rat line selectively bred for high alcohol sensitivity. *Eur J Pharmacol.* 2001;421,1:31-8.
15. Goncharov NP, Katsiya GV. Neurosteroid DHEA and brain function. *Physiol Human.* 2013;39(6):120-8. [Russian].
16. Geyko VV, Geyko MS. Modeling zoosocial phobias: the influence of hereditary burden and conditions of postnatal development. *Mental Health.* 2009;5(36):47-50. [Russian].
17. Management for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. M. 2000. [Russian].
18. Fedoryuk MP, et al. The effect of blockade of brain ASIC channels on the hippocampal theta rhythm in rats in a model "open field". *Fiziol Zh.* 2019;65(1):15-9. [Ukrainian].
19. Rodina VI, et al. Multi-parameter method for complex assessment of anxiety-phobic state in rats. *J Higher Nerv Activ.* 1993;43(5):1006-17. [Russian].
20. Geyko VV, Geyko MS. In addition to the method of assessing anxiety-phobic status in other laboratory creatures: Author's certificate No. 41986 from 30.01.2012. [Ukrainian].
21. Geyko VV, Abasheva SN. Some neuroimmunoendocrine correlates of spontaneous aggressiveness in rats. *Narcology.* 2006;1:53-5. [Russian].
22. Popova LD, Vasilyeva IM. Plasma testosterone and serotonin levels in the brains of aggressive and submissive rats of different age groups. *Fiziol Zh.* 2012;58(6):67-74. [Ukrainian].
23. Alcoholism: A Manual for Doctors (Ed. by G.V. Morozov, V.E. Rozhnova, E.A. Babayan). M. Medicine. 1983. [Russian].
24. Pyatnitskaya IN. Alcohol abuse and the initial stage of alcoholism. M: Medicine, 1988. [Russian].
25. Banks W, Morley J, Niehoff M, Mattern C. Delivery of testosterone to the brain by intranasal administration: Comparison to intravenous testosterone. *J Drug Target.* 2009;17:759-65.
26. Ducharme N, Banks W, Morley J, et al. Brain distribution and behavioral effects of progesterone and pregnenolone after intranasal or intravenous administration. *Eur J Pharmacol.* 2010;641(2-3):128-34.

*Матеріал надійшов до
редакції 22.11.2021*