

*О. Г. Берченко, О. В. Веселовська, А. В. Шляхова*

## НЕЙРОЕТОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ АГРЕСИВНОЇ ТА СУБМІСИВНОЇ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ З АЛКОГОЛЬНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ ПРИ ДІЇ ІНТРАНАЗАЛЬНО ВВЕДЕНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ

*O. G. Berchenko, O. V. Veselovska, A. V. Shlyakhova*

### NEUROETHOLOGICAL ANALYSIS OF THE FEATURES OF AGGRESSIVE AND SUBMISSIVE BEHAVIOR OF RATS WITH ALCOHOL DEPENDENCE DURING THE ACTION OF INTRANASALLY ADMINISTERED PROGESTERONE

**Ключові слова:** *алкогольна залежність, інтраназальне введення прогестерону, агоністичні зіткнення*

**Key words:** *alcohol dependence, intranasal administration of progesterone, agonistic collisions*

Метою роботи було дослідження у хронічному експерименті впливу інтраназального введення прогестерону на особливості поведінкових (агресивних та субмісивних) реакцій щурів з алкогольною залежністю при агоністичних зіткненнях. Показано, що інтраназальне введення прогестерону агресивним щурам з алкогольною залежністю за умов тривалого психоемоційного стресу внаслідок зоосоціальних конфронтаційних взаємодій приводило до зниження агресивних мотиваційних реакцій (кількості та загального часу атак); щурам підлеглого типу поведінки з алкогольною залежністю — до зниження кількісно-часових показників пасивно-оборонної поведінки. Виявлено особливості анксиолітичних та снодійних ефектів прогестерону на емоційну поведінку агресивних та субмісивних щурів з алкогольною залежністю.

The aim of the work was to study in a chronic experiment the effect of intranasal progesterone administration on the specifics of behavioral (aggressive and submissive) reactions of rats with alcohol dependence during agonistic encounters. It was shown that the intranasal administration of progesterone to aggressive rats with alcohol dependence under conditions of long-term psychoemotional consequences of zoosocial confrontational interactions led to a decrease in aggressive motivational reactions (the number and total time of attacks); rats with a subordinate type of behavior with alcohol addiction — to a decrease in quantitative and time indicators of passive-defensive behavior. The features of the anxiolytic and hypnotic effects of progesterone on the emotional behavior of aggressive and submissive rats with alcohol dependence were revealed.

Тривале вживання алкоголю спричиняє специфічні структурно-функціональні зміни у відділах мозку, які відповідають за регуляцію негативної емоційної поведінки — агресії, депресії, тривоги. Агресивна поведінка може значно підсилюватися навіть при вживанні невеликих доз алкоголю [1]. Хронічне вживання алкоголю впливає на виконавчі функції префронтальних відділів кори головного мозку, включно з контролем за емоційною поведінкою. Вважається, що дисфункція мигдалевидного комплексу внаслідок порушення нейротрансмітерної регуляції виконує ключову роль у розвитку як інструментальної так і імпульсивної агресії [2; 3]. Доведено, що хронічне вживання алкоголю пов'язане з підвищенням низького базового рівня тривожності у щурів [4]. У фізіологічних реакціях оцінки негативного впливу чинників, що викликають тривогу, залучені базолатеральне ядро мигдалевидного комплексу, вентромедіальне ядро гіпоталамусу, гіпокамп [5]. Вживання алкоголю впливає на механізми регуляції збуджувачих та гальмівних нейротрансмітерних систем мигдалевидного комплексу та префронтальної кори з переважанням процесів збудження [6—8]. Порушення балансу збудливості та гальмування нейронів мигдалевидного комплексу виявлено при тривожних та депресивних станах [5]. Доведено, що збудливі глутаматергічні нейрони перебувають під інгібуючим впливом ГАМК. Дія епігенетичних чинників, як-от соціальна конфронтація, соціальна ізоляція, вживання алкоголю,

призводить до ГАМК-ергічного інгібування в мигдалевидному комплексі. Нейроактивним гормоном (алопрегненолон, прогестерон) належить важлива роль в ендогенній нейромодуляції функціональної ГАМК-ергічної системи мозку [9]. Зниження рівня цих гормонів є одним з механізмів розвитку негативних емоційних станів (агресії, депресії, тривоги) та потягу до вживання психоактивних речовин, в тому числі — алкоголю [10]. В клініці і в експерименті показано позитивний вплив стероїдних гормонів (алопрегненолону, прогестерону, дегідроепіандростерону) при лікуванні тривожності, агресії, стану залежності від вживання алкоголю [12]. Однак системне пероральне введення гормонів спричиняє небажані побічні ефекти, а внутрішньомозкове їх введення є травматичним для тканин мозку. Нині інтраназальний спосіб введення малих доз біоактивних речовин у мозок розглядається як оптимальний і може бути використаним для лікування станів залежності [13; 14].

Виходячи з цього, метою роботи було дослідження впливу інтраназального введення прогестерону на особливості поведінкових (агресивних та субмісивних) реакцій щурів з алкогольною залежністю при агоністичних зіткненнях.

Експерименти проводили відповідно до Директиви 2010/63/EU Європейського парламенту та Ради Європейського Союзу про захист тварин, що використовуються в наукових цілях (від 22.09.2010), Закону України «Про захист тварин від жорстокого

поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006, редакція від 13.02.2020), «Порядку проведення науковими установами дослідів та експериментів на тваринах» (№ 249 від 01.03.2012). Хронічні дослідження були виконані на 26 нелінійних лабораторних білих щурах-самцях статевозрілого віку, 12 з яких становили досліджувану групу та протягом 30 діб добровільно вживали алкоголь у дозі 1,2 г на кг маси тіла; 14 щурів становили контрольну групу без вживання алкоголю. Залежність від алкоголю визначали за ознакою переваги щурами алкогольної їжі безалкогольної. На фоні вживання алкоголю моделювали конфронтаційні зіткнення з використанням нейроетологічної методики оцінки агресивної та підлеглої поведінки щурів за умов моделювання зоосоціального конфлікту [7]; результати цього дослідження подані в нашій статті [8]. Розчин прогестерону в рициновій олії в дозі 80 мкг на тварину вводили інтраназально протягом 10 діб на фоні відміни алкоголю, після чого повторно моделювали конфронтаційні зіткнення. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програм Excel та Statistica 10.0 (з використанням *T*-критерію Вілкоксона).

Аналіз результатів проведених досліджень поведінки щурів зі сформованою алкогольною залежністю показав, що конфронтаційні відносини спричиняли у 25 % щурів стабільно високий рівень імпульсивної агресії разом з бажаною агресією, у 75 % щурів проявлялася субмісивна поведінка. Слід зазначити, що тривала алкоголізація є провокаційним чинником підвищення агресивності поведінки в динаміці зооконфліктних відносин [4; 15]. Інтраназальне введення прогестерону цим щурам не вплинуло на тип поведінки, сформованої внаслідок моделювання агоністичних зіткнень, однак рівень агресії у агресивних щурів в процесі конфронтаційних відносин знизився: середній індекс інтенсивності агресії становив 3,9 %, проти 9,4 % у щурів з алкогольною залежністю (рис. 1, а, б).

У щурів-агресорів з випадкової вибірки, які не піддавалися алкоголізації, відзначали підвищення агресії в динаміці зооконфліктних відносин, що, ймовірно, пов'язано з набуттям статусу домінування згідно з інтегративно-мотиваційною теорією Denson T. F. [16] (рис. 1, в). Показники інтенсивності агресії у щурів-агресорів були вищими за показники щурів з субмісивним типом поведінки протягом усього експерименту.

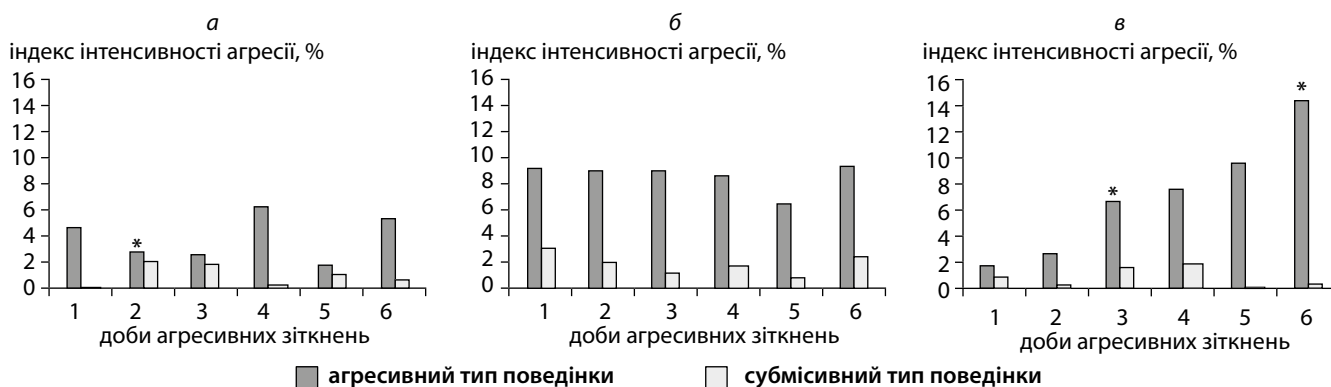


Рис. 1. Інтенсивність агресії у щурів з алкогольною залежністю після інтраназального введення прогестерону (а), у щурів з алкогольною залежністю без введення прогестерону (б) та у щурів без вживання алкоголю (в) при агоністичних зіткненнях

Примітка: \* —  $P < 0,05$  як порівняти з першою добою

Під час докладного досліджування поведінки щурів було виявлено, що інтраназальне введення прогестерону змінило емоційну поведінку щурів з алкогольною залежністю при повторному моделюванні соціальної нестабільності в умовах сенсорного контакту (тест «перегородка») та фізичного контакту (агоністичні зіткнення). На початку дослідження поведінка тварин агресивного і субмісивного типів не відрізнялася. Щури не звертали уваги на партнера за перегородкою, латентний період першого підходу до перегородки був подовженим, тому кількість підходів та час перебування біля перегородки у щурів обох груп були мінімальними. Усі тварини виявляли низьку орієнтовно-дослідницьку та емоційну активність (рис. 2). Більшість часу щури сиділи не рухаючись у куті клітки або спали. На другу добу поведінка щурів змінилася: вони швидше та частіше підходили до перегородки та довше затримувалися біля неї. Латентний період першого підходу

до перегородки помітно зменшився; збільшилися кількість підходів та загальний час перебування біля перегородки ( $P < 0,05$ ) (рис. 2, а—в). Всі тварини виявляли виражену орієнтовно-дослідницьку активність, у щурів підлеглого типу поведінки це підтверджувалося ступенем достовірності ( $P < 0,05$ ) (рис. 2, г). На третю добу латентний період першого підходу до перегородки у щурів агресивного типу ще більше скорочувався, з цим було пов'язане збільшення кількості, загального та середнього часу підходів до перегородки ( $P < 0,05$ ) (рис. 2, а—г). Орієнтовно-дослідницька активність щурів декілька знизилася, але залишалася вищою за вихідні значення ( $P < 0,05$ ) (див. рис. 2, г). На четверту добу дослідження у щурів агресивного типу поведінки латентний період першого підходу до перегородки та кількість підходів до перегородки помітно не змінилися, але зменшилися загальний та середній час перебування біля перегородки ( $P < 0,05$ ) (див. рис. 2, а—г).

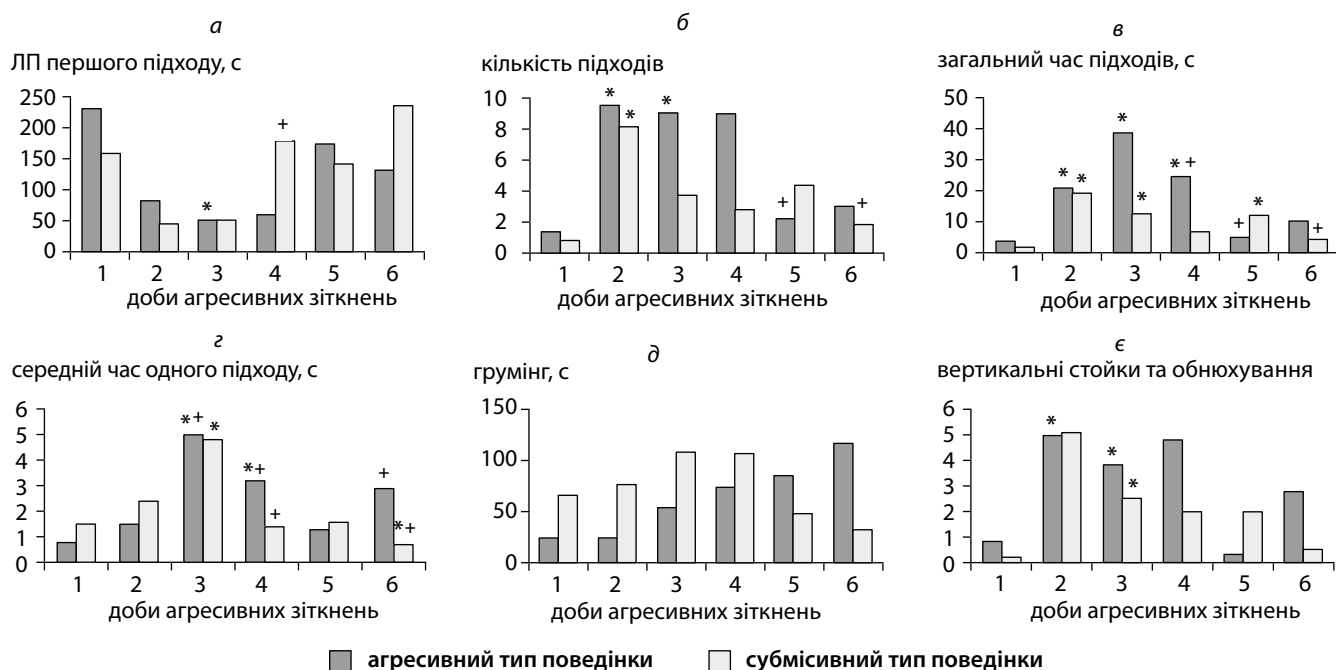


Рис. 2. Поведінка щурів зі сформованою алкогольною залежністю після інтраназального введення прогестерону у тесті «перегородка»

Примітка: \* —  $P < 0,05$  як порівняти з першою добою, + —  $P < 0,05$  як порівняти з попередньою добою

У поведінці щурів підлеглого типу спостерігали збільшення латентного періоду першого підходу до перегородки, порівнюючи з попередньою добою ( $P < 0,05$ ); зменшення кількості підходів до перегородки, загального та середнього часу перебування біля перегородки (див. рис. 2,а—г), через те, що три щури жодного разу не підходили до перегородки. Слід зазначити поступове збільшення протягом експерименту у щурів підлеглого типу поведінки тривалості грумінгу (рис. 2,д). Елементи орієнтовно-дослідницької поведінки, як-от обнюхування клітки та розривання підстилки, були більш виражені у щурів агресивного типу поведінки (див. рис. 2,є).

Можна зробити висновок, що після першого агоністичного зіткнення, на другу — четверту доби експерименту, всі щури стали більш активними біля перегородки, але у щурів підлеглого типу поведінки раніше (вже на третю добу) відбувалося згасання зацікавленості партнером за перегородкою та загальних орієнтовно-дослідницьких реакцій, але поступово збільшувався час грумінгу як порівняти з початком експерименту. У щурів агресивного типу поведінки також спостерігали плавне збільшення часу грумінгу з першої до четвертої доби. Цікаво, що в цей період дослідження тривалість грумінгу у щурів підлеглого типу поведінки була істотно більшою, ніж у щурів-агресорів, які натомість більше часу приділяли активності біля перегородки (див. рис. 2,д). На п'яту добу дослідження у тесті «перегородка» у щурів агресивного типу поведінки латентний період першого підходу до перегородки збільшувався, як порівняти з попередньою добою, зменшувалися кількість та загальний час підходів до перегородки ( $P < 0,05$ ) (див. рис. 2,а—в). Водночас

поведінкова активність біля перегородки щурів підлеглого типу не змінилася (див. рис. 2). На шосту добу дослідження поведінка тварин агресивного типу зберігалася на рівні показників п'ятої доби, але, як порівняти з попередньою добою, до  $2,9 \pm 0,9$  с збільшувався середній час одного підходу до перегородки ( $P < 0,05$ ) (див. рис. 2,а—г). Наприкінці експерименту поведінка щурів підлеглого типу помітно змінилася: тварини були пасивні, зовсім не виявляли інтересу до партнера за перегородкою. Тварини частіше сиділи в далекому куті клітки спиною до перегородки, умивалися, іноді спали. Така поведінка призводила до збільшення латентного періоду першого підходу до перегородки, зменшення загального часу та кількості підходів до перегородки порівнюючи з попередньою добою ( $P < 0,05$ ), зменшення середнього часу одного підходу до перегородки ( $P < 0,05$ ) (див. рис. 2,а—г). У щурів агресивного типу поведінки тривалість грумінгу і далі збільшувалася. В групі щурів підлеглого типу у одного щура до останньої доби дослідження зберігався тривалий грумінг, у решти тварин спостерігався короткочасний грумінг, або зовсім не був вираженим, що призвело до зменшення часу грумінгу в середньому у групі (рис. 2,д). Отже, гальмівні ефекти інтраназального введення прогестерону виразніше проявлялися при сенсорному контакті у щурів підлеглого типу. Наприкінці дослідження в тесті «перегородка» виявлено зниження активних поведінкових проявів спочатку у щурів підлеглого типу, а з часом — і у щурів-агресорів. Поведінкова активність біля перегородки заміщувалася грумінгом, пасивно-захисними реакціями та розвитком сну, тобто на цьому етапі дослідження були виявлені адаптогенні ефекти прогестерону.

Інтраназальне введення прогестерону спричиняло динамічні зміни кількісно-часових показників захисно-оборонних реакцій агресивних та субмісивних щурів при їх фізичному контакті. Тварини з агресивним типом поведінки на початку моделювання

агресивних зіткнень, після того як перегородку між двома відсіками вилучали, не відразу наважувались перейти на половину партнера, але доволі довго залишалися на ній (рис. 3).

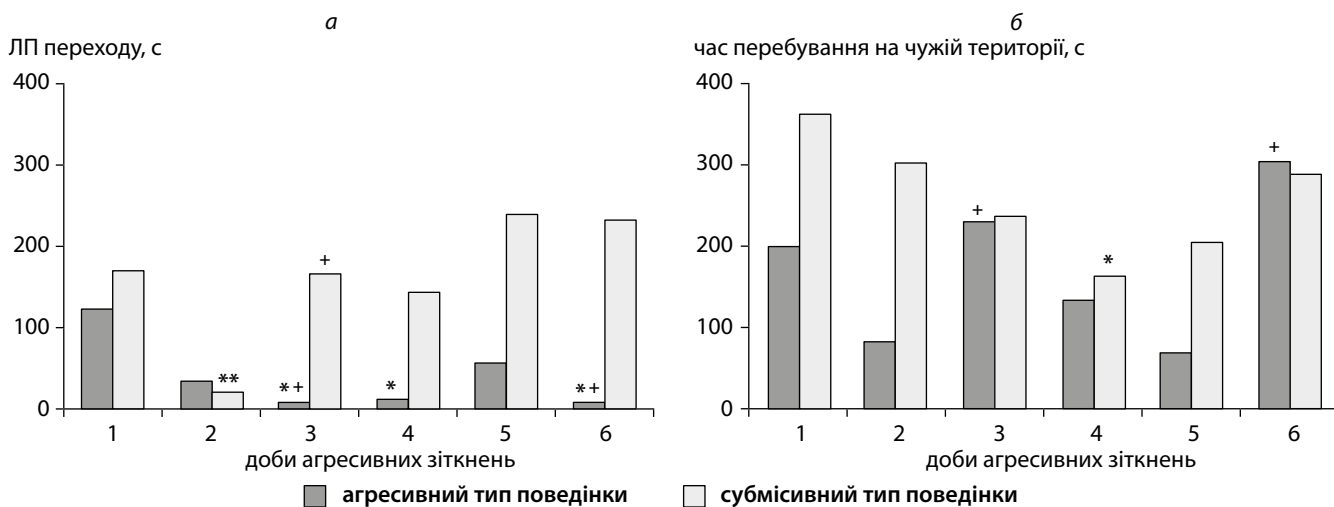


Рис. 3. Латентний період переходу (а) та час перебування на чужій території (б) при агоністичних зіткненнях щурів зі сформованою алкогольною залежністю після інтраназального введення прогестерону

Примітка: \* —  $P < 0,05$  як порівняти з першою добою, + —  $P < 0,05$  як порівняти з попередньою добою

Щури довго не нападали на партнера, одна тварина зовсім не виявляла агресивної поведінки, тому в середньому у групі латентний період першої атаки збільшувався при невеликій загальній та середній тривалості атак (рис. 4, а—г). Якщо не було спроб нападу з боку партнера, у щурів цієї групи у першу добу експерименту частіше спостерігалася пасивна поведінка, ніж активний захист. У цей період тварини були малорухомі, вони демонстрували тривалий грумінг, короткі прояви орієнтовно-дослідницьких реакцій (рис. 5) та алогрумінг (див. рис. 4, е). Показник

інтенсивності агресії становив  $4,7 \pm 2,5$  %, що відповідало його низькому рівню (див. рис. 1).

Тварини з субмісивним типом поведінки ще довше, ніж щури-агресори не переходили на територію партнера, але більшу частину часу перебували на ній (див. рис. 3). Щури демонстрували підвищену зацікавленість партнером, що проявлялося в тривалому алогрумінгу (див. рис. 4, е), але не проявляли відкритої агресії щодо партнера, а такого елемента агресивної поведінки, як розривання чужої підстілки, у щурів цієї групи не було протягом усього дослідження (рис. 4, д).

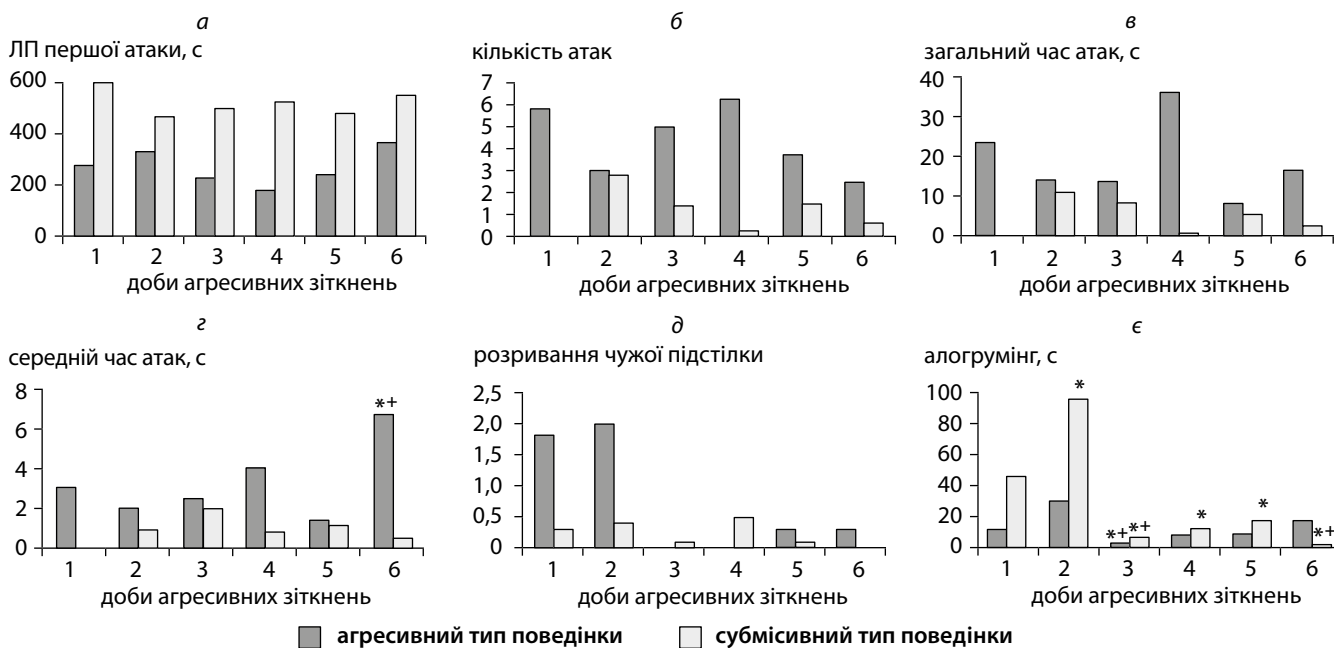


Рис. 4. Динаміка показників агресивної поведінки щурів зі сформованою алкогольною залежністю після інтраназального введення прогестерону при агоністичних зіткненнях

Примітка: \* —  $P < 0,05$  як порівняти з першою добою, + —  $P < 0,05$  як порівняти з попередньою добою

Водночас був зафіксований максимальний час грумінгу та незначні прояви орієнтовно-дослідницьких реакцій (рис. 5,а, б). Щури субмісивного типу не виявляли активного захисту, а лише елементи пасивної поведінки, тобто вони притискалися до підлоги, не чинили спротиву та повністю підкорялися агресивним нападам з боку партнера. Після першого досвіду агоністичного зіткнення поведінка щурів агресивного типу змінилася. Вони швидше переходили на чужу територію ( $P < 0,05$ ), але не довго затримувалися на ній (див. рис. 3,а, б). Щури-агресори менше атакували супротивника (дві тварини зовсім не виявляли агресії). Латентний період першої атаки збільшився, зменшилися кількість, загальна та середня тривалість атак (див. рис. 4,а—г). Показник інтенсивності агресії знизився до  $2,8 \pm 2,4$  % (див. рис. 1). При спробах агресивного нападу з боку партнера ці щури частіше виявляли активний захист, ніж пасивну поведінку; спостерігалися посилені грумінг та орієнтовно-дослідницькі реакції (див. рис. 5,а, б). На другу добу агресивних зіткнень щури з субмісивним типом поведінки максимально швидко переходили на половину партнера (латентний період переходу, так само як і у щурів агресивного типу, зменшився ( $P < 0,05$ )) та доволі довго перебували на ній (див. рис. 3,а, б). У цей період дослідження у щурів субмісивного типу була виявлена максимальна інтенсивність агресії ( $2,1 \pm 1,6$  %), але латентний період першої атаки був великим протягом усього експерименту (див. рис. 4,а—г). Треба відзначити, що щури цієї групи не атакували противника першими, агресивні прояви у них були спричинені страхом або у відповідь

на напади партнера. У цей час щури намагалися активно захищатися від атак партнера (час активного захисту збільшився ( $P < 0,05$ )), але у них все одно переважала пасивна поведінка. На цьому фоні відзначали збільшення ( $P < 0,05$ ) алогрумінгу (див. рис. 4,є) та орієнтовно-дослідницьких реакцій порівнюючи з першою добою, на фоні тривалого грумінгу (див. рис. 5,а, б). Починаючи з третьої доби агресивних зіткнень щури-агресори швидше ( $P < 0,05$ ), ніж на першу добу, переходили на територію партнера, але час перебування на ній зменшувався, крім третьої та шостої доби, в котрі цей показник збільшувався ( $P < 0,05$ ) проти попередньої доби і на шосту добу досягав максимуму (див. рис. 3,а, б). В цей період спостерігали незначущі коливання латентного періоду першої атаки та кількості атак з тенденцією к зменшенню агресивності, але на шосту добу збільшувався середній час атак через зменшення їх кількості (див. рис. 4,а—г). Щодобово, крім шостої, один або два щури з групи зовсім не проявляли агресивної поведінки, показник інтенсивності агресії мав невисоке значення та був у межах від ( $2,6 \pm 1,3$ ) % на третю добу до ( $5,4 \pm 1,2$ ) % на шосту добу, що відповідало його низькому рівню (див. рис. 1). Цікаво наголосити, що з третьої по шосту доби експерименту відзначали поступове збільшення кількості орієнтовно-дослідницьких реакцій та часу алогрумінгу (див. рис. 4,є; 5). Це також свідчило про зниження агресивності через заміну більш вираженого та активного її прояву (агоністичних нападів) іншим — алогрумінгом (проявом скритої агресії). Тривалість грумінгу залишалася великою протягом усього експерименту (див. рис. 5,а).

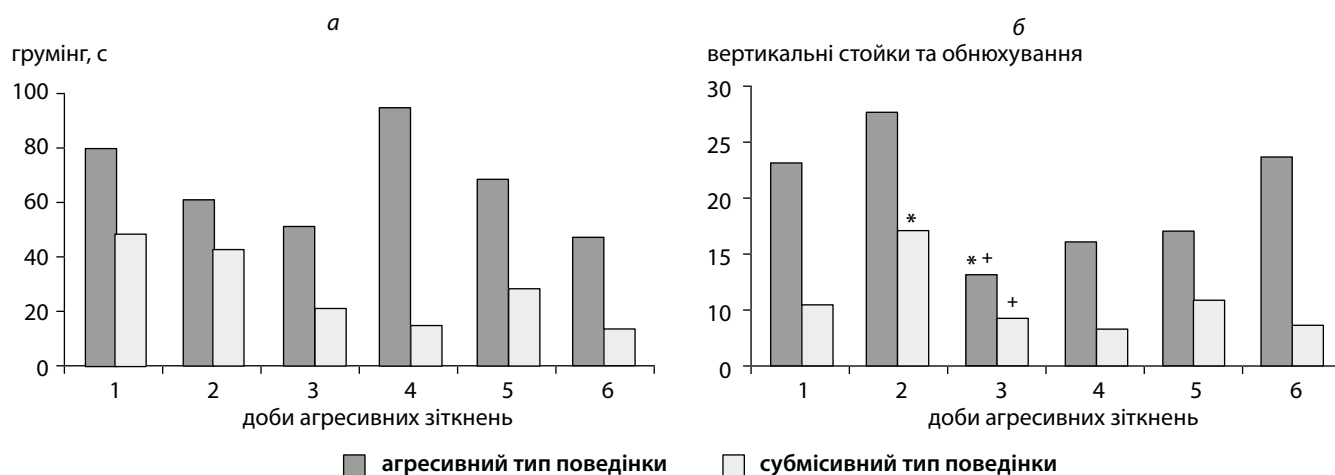


Рис. 5. Динаміка емоційних та орієнтовно-дослідницьких реакцій щурів зі сформованою алкогольною залежністю після інтраназального введення прогестерону при агоністичних зіткненнях

Примітка: \*  $P < 0,05$  як порівняти з першою добою, +  $P < 0,05$  як порівняти з попередньою добою

У щурів з підлеглим типом поведінки на третю добу дослідження достовірно ( $P < 0,05$ ) збільшувався латентний період переходу на чужу територію, проти попередньої доби, та залишався великим і у наступні доби (див. рис. 3,а). Час перебування на території партнера поступово зменшувався та на четверту добу досягав ступеня достовірності ( $P < 0,05$ ) проти

першої доби (див. рис. 3,б). Водночас на четверту добу зменшувався і загальний час атак, тобто ці тварини майже не мали агресивних проявів (див. рис. 4,б—г). Крім того, на третю добу реєструвалося достовірно ( $P < 0,05$ ) зменшення часу алогрумінгу проти першої та попередньої доби (див. рис. 4,є). При нападах з боку партнера у щурів цієї групи

протягом усього експерименту пасивна поведінка переважала над активним захистом. Слід зазначити, що пасивна поведінка у щурів субмісивного типу однаково проявлялася у перші чотири доби експерименту та зменшувалася на п'яту — шосту доби внаслідок зменшення кількості атак з боку партнера. Часто щури просто сиділи не рухаючись в кутку клітки, що призводило до зменшення ( $P < 0,05$ ) актив орієнтовно-дослідницької активності на третю добу, порівнюючи з попередньою добою (див. рис. 5,б). У наступні доби тенденція до зменшення активних поведінкових проявів зберігалася. Слід відзначити, що показник інтенсивності агресії щурів з субмісивною поведінкою протягом експерименту у середньому у групі мав низькі значення та був у межах від  $1,8 \pm 1,3\%$  до  $0,3 \pm 0,2\%$  (див. рис. 1).

Отже, конфронтаційні відносини спричиняли у 25 % щурів зі сформованою алкогольною залежністю стабільно високий рівень імпульсної агресії разом з бажаною агресією. Водночас у 75 % щурів проявлялася субмісивна поведінка. У щурів-агресорів з випадкової вибірки, які не піддавалися алкоголізації, відзначали наростання агресії в динаміці зооконфліктних відносин. Інтраназальне введення прогестерону щурам зі сформованою алкогольною залежністю знижувало агресію у щурів, які мали агресивний тип поведінки при моделюванні агоністичних зіткнень. Виявлено анксиолітичні та снодійні ефекти інтраназально введеного прогестерону на емоційну поведінку агресивних та субмісивних щурів з алкогольною залежністю за умов тривалого психоемоційного стресу внаслідок зоосоціальних конфронтаційних взаємодій. Інтраназальне введення прогестерону агресивним щурам з алкогольною залежністю, які перебували в умовах соціальної нестабільності (заміна партнера при сенсорному контакті), призводило до зменшення агресивних мотиваційних реакцій (кількості та загального часу атак); щурам з алкогольною залежністю підлеглого типу поведінки — до зменшення кількісно-часових показників пасивно-оборонної поведінки з розвитком сноподібного стану. В умовах агоністичних відносин (фізичних контактів між тваринами) деякі складники агресивної поведінки, як-от мотивація, атаки, отримання задоволення від перемоги та прагнення до повторних агресивних актів зменшуються у агресивних щурів до рівня алкоголь-залежних тварин, тоді як у щурів підлеглого типу відзначались короточасні прояви агресивної поведінки, які не впливали на індекс агресивності.

#### Список літератури

1. Alcohol and violence: neuropeptidergic modulation of monoamine systems / K. A. Miczek, J. F. DeBold, L. S. Hwa [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015. Vol. 1349 (1). P. 96—118. DOI: 10.1111/nyas.12862.
2. Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression / Heinz A. J., A. Beck A., Meyer-Lindenberg A. [et al.] // *Nat. Rev. Neurosci.* 2011. Vol. 12. P. 400—413. DOI: 10.1038/nrn3042.

3. Alcohol, aggression, and violence: from public health to neuroscience / K. V. Sontate, M. Rahim Kamaluddin, I. Naina Mohamed [et al.] // *Frontiers Psychology*. 2021. Vol. 12. P. 699726. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.699726.

4. Реалізація тривожності і агресивності у щурів з алкогольною залежністю в умовах зоосоціального конфлікту / О. В. Веселовська, А. В. Шляхова, Н. О. Левічева [та ін.] // *Фізіологічний журнал*. 2022. Т. 68, № 4. С. 66—76. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz68.04.066>.

5. Stress in Regulation of GABA Amygdala System and Relevance to Neuropsychiatric Diseases / F. Jie, G. Yin, W. Yang [et al.] // *Front Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 562. DOI: 10.3389/fnins.2018.00562.

6. Koob, G. F. A role for GABA mechanisms in the motivational effects of alcohol // *Biochem. Pharmacol.* 2004. Vol. 68 (8). P. 1515—1525. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.07.031.

7. Abrahao, K. P. Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits / K. P. Abrahao, A. G. Salinas, D. M. Lovinger // *Neuron*. 2017. Vol. 96. Issue 6. P. 1223—1238. DOI: [doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.032](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.032).

8. Особливості нейрорегуляторних механізмів адаптації при алкогольній залежності (експериментальне дослідження) / О. Г. Берченко, А. М. Титкова, А. В. Шляхова, [та ін.] // *Український вісник психоневрології*. 2021. Т. 29, вип. 2 (107). С. 36—40. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is2-2021-6>.

9. Zheng, P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: action, mechanism and possible significance // *Prog Neurobiol.* 2009. Vol. 89(2). P. 134—52. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.07.001.

10. Балашов, А. М. Нейростероиды при аддиктивной патологии // *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2010. 110 (6). С. 107—111.

11. Brain distribution and behavioral effects of progesterone and pregnenolone after intranasal or intravenous administration / N. Ducharme, W. A. Banks, J. E. Morley [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* 2010. Vol. 641 (2-3). P. 128—134. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.05.033.

12. Peltier, M. R. The role of exogenous progesterone in the treatment of males and females with substance use disorders: a narrative review / M. R. Peltier, M. Sofuoglu // *CNS Drugs*. 2018. Vol. 32 (5). P. 421—435. doi: 10.1007/s40263-018-0525-5.

13. Взаимодействия дофамина, оксида азота и тестостерона в мозговой системе мотивационного подкрепления крыс с алкогольной зависимостью и под влиянием донатора оксида азота / А. М. Титкова, О. Г. Берченко, А. В. Шляхова [и др.] // *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Біологія»*. 2018. Вип. 30. С. 95—102. DOI: <https://doi.org/10.26565/2075-5457-2018-30-11>.

14. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting / F. Erdő, L. A. Bors, D. Farkas [et al.] // *Brain Res Bull.* 2018. Vol. 143. P. 155—170. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.10.009.

15. Correlation between ethanol behavioral sensitization and midbrain dopamine neuron reactivity to ethanol / V. Didone, S. Masson, C. Quoilin [et al.] // *Addiction Biology*. 2016. Vol. 21 (2). P. 387—396. DOI: 10.1111/adb.12216.

16. Denson, T. F. Understanding the desire to play violent video games: An integrative motivational theory / T. F. Denson, M. M. Kasumovic, E. Harmon-Jones // *Motivation Science*. 2022. Vol. 8 (2). P. 161—173. DOI: <https://doi.org/10.1037/mot0000246>.

## References

1. Miczek KA, DeBold JF, Hwa LS, Newman EL, de Almeida RM. Alcohol and violence: neuropeptidergic modulation of monoamine systems. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Sep;1349(1):96-118. doi: 10.1111/nyas.12862. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26285061; PMCID: PMC4564371.
2. Heinz AJ, Beck A, Meyer-Lindenberg A, Sterzer P, Heinz A. Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Jun 2;12(7):400-13. doi: 10.1038/nrn3042. PMID: 21633380.
3. Sontate KV, Rahim Kamaluddin M, Naina Mohamed I, Mohamed RMP, Shaikh MF, Kamal H, Kumar J. Alcohol, Aggression, and Violence: From Public Health to Neuroscience. *Front Psychol*. 2021 Dec 20;12:699726. doi: 10.3389/fpsyg.2021.699726. PMID: 35002823; PMCID: PMC8729263.
4. Veselovska, O. V., Shlyakhova A. V., Levicheva N. O., Bevziuk D. O., Berchenko O. H., Prikhodko O. O. Realizatsiia tryvozhnosti i ahresyvnosti u shchuriv z alkoholnoiu zalezhnosti v umovakh zoosotsialnoho konfliktu. *Fiziologichnyi zhurnal*. [Physiological journal]. 2022. 68 (4). S. 66—76. <https://doi.org/10.15407/fz68.04.066>. (In Ukrainian).
5. Jie F, Yin G, Yang W, Yang M, Gao S, Lv J, Li B. Stress in Regulation of GABA Amygdala System and Relevance to Neuropsychiatric Diseases. *Front Neurosci*. 2018 Aug 14;12:562. doi: 10.3389/fnins.2018.00562. PMID: 30154693; PMCID: PMC6103381.
6. Koob G. F. A role for GABA mechanisms in the motivational effects of alcohol. *Biochem Pharmacol*. 2004 Oct 15;68(8):1515-25. doi: 10.1016/j.bcp.2004.07.031. PMID: 15451394.
7. Abrahao KP, Salinas AG, Lovinger DM. Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron*. 2017 Dec 20;96(6):1223-1238. doi: 10.1016/j.neuron.2017.10.032. PMID: 29268093; PMCID: PMC6566861.
8. Berchenko O. H., Tytkova A. M., Shlyakhova A. V., Veselovska O. V., Prikhodko O. O. Osoblyvosti neirorehulatornykh mekhanizmiv adaptatsii pry alkoholnii zalezhnosti (eksperymentalne doslidzhennia). *Ukrainskyi visnyk psyhonevrologii*. 2021. Vol. 29, issue 2 (107). S. 36—40. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is2-2021-6>. (In Ukrainian).
9. Zheng P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: action, mechanism and possible significance. *Prog Neurobiol*. 2009. Oct;89(2). P. 134 — 52. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.07.001. Epub 2009 Jul 10. PMID: 19595736.
10. Balashov, A. M. Neyrosteroidy pri addiktivnoy patologii. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2010. 110 (6). S. 107-111. (In Russian).
11. Ducharme N, Banks WA, Morley JE, Robinson SM, Niehoff ML, Mattern C, Farr SA. Brain distribution and behavioral effects of progesterone and pregnenolone after intranasal or intravenous administration. *Eur J Pharmacol*. 2010 Sep 1;641(2-3):128-34. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.05.033. Epub 2010 Jun 8. Erratum in: *Eur J Pharmacol*. 2010 Nov 10;646(1-3):46. Farr, Susan A [added]. PMID: 20570588; PMCID: PMC3008321.
12. Peltier MR, Sofuoglu M. The role of exogenous progesterone in the treatment of males and females with substance use disorders: a narrative review. *CNS Drugs*. 2018 May; 32 (5). P. 421—435. doi: 10.1007/s40263-018-0525-5. PMID: 29761343; PMCID: PMC6235727.
13. Titkova, A., Berchenko, O., Shlyakhova, A., Veselovskaya, E., & Prikhodko, E. Vzaimodeystviya dofamina, oksida

- azota i testosterona v mozgovoy sisteme motivatsionnogo podkrepleniya krysa s alkoholnoy zavisimostyu i pod vliyaniyem donatora oksida azota [Interaction of dopamine, nitric oxide and testosterone in the brain system of motivational reinforcement in rats with alcohol dependence and under nitric oxide donor impact]. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu imeni V. N. Karazina* [The Journal of V. N. Karazin's Kharkiv National University]. Series "Biology", 30(30), 95—102. <https://doi.org/10.26565/2075-5457-2018-30-11>. (In Russian).
14. Erdő F, Bors LA, Farkas D, Bajza Á, Gizurarson S. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Res Bull*. 2018 Oct;143:155-170. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.10.009. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30449731.
15. Didone, Vincent & Masson, Sébastien & Quoilin, Caroline & Seutin, Vincent & Quertemont, Etienne. (2015). Correlation between ethanol behavioral sensitization and midbrain dopamine neuron reactivity to ethanol. *Addiction Biology*. 21 (2). doi: <https://doi.org/10.1111/adb.12216>.
16. Denson, T. F., Kasumovic, M. M., & Harmon-Jones, E. (2022). Understanding the desire to play violent video games: An integrative motivational theory. *Motivation Science*, 8(2), 161–173. <https://doi.org/10.1037/mot0000246>.

Надійшла до редакції 15.06.2023

## Відомості про авторів:

**БЕРЧЕНКО Ольга Григорівна**, доктор біологічних наук, професор, завідувачка лабораторії\*, <https://orcid.org/0000-0003-4201-4542>; e-mail: berchenko.olga@ukr.net

**ВЕСЕЛОВСЬКА Олена Валеріївна**, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, старший науковий співробітник лабораторії\*, <https://orcid.org/0000-0002-5209-4606>; e-mail: veselovskaelena4@gmail.com

**ШЛЯХОВА Анна Володимирівна**, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, старший науковий співробітник лабораторії\*, <https://orcid.org/0000-0002-3934-5888>; e-mail: avshlyahova@gmail.com

\* — лабораторія нейрофізіології, імунології та біохімії Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

## Information about the authors:

**BERCHENKO Olga**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory\*\*, <https://orcid.org/0000-0003-4201-4542>; e-mail: berchenko.olga@ukr.net

**VECELOVSKA Olena**, PhD of Biological Sciences, Associate Professor, Senior Researcher of the Laboratory\*\*, <https://orcid.org/0000-0002-5209-4606>; e-mail: veselovskaelena4@gmail.com

**SHLYAKHOVA Anna**, PhD of Biological Sciences, Associate Professor, Senior Researcher of the Laboratory\*\*, <https://orcid.org/0000-0002-3934-5888>; e-mail: avshlyahova@gmail.com

\*\* — Laboratory of Neurophysiology, Immunology and Biochemistry of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine