

В. В. Гейко, М. С. Гейко

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ АЛКОГОЛЬНОЇ МОТИВАЦІЇ
ТА ДОБРОВІЛЬНОГО ВЖИВАННЯ АЛКОГОЛЮ ІНТРАНАЗАЛЬНИМ ВВЕДЕННЯМ
ДЕГІДРОЕПІАНДРОСТЕРОНУ ЗА УМОВ ТРИВАЛОЇ ПРЕВЕНТИВНОЇ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ
(експериментальне дослідження)**

V. V. Geiko, M. S. Geiko

**AGE FEATURES OF THE CORRECTION OF ALCOHOL MOTIVATION AND VOLUNTARY ALCOHOL
CONSUMPTION BY INTRANASAL ADMINISTRATION OF DEHYDROEPIANDROSTERONE
UNDER LONG-TERM PREVENTIVE ALCOHOLIZATION
(experimental study)**

Ключові слова: *періоди онтогенезу, розлади внаслідок вживання етанолу, зоосоціальна поведінка, інтраназальне введення DHEA, корекція алкогольної мотивації*

Key words: *periods of ontogenesis, disorders due to ethanol consumption, zosocial behavior, intranasal administration of DHEA, correction of alcohol motivation*

З використанням моделі добровільного *ad libitum* вживання етанолу з визначенням його рівня та надання переваги у двобляшковому тесті досліджували вплив екзогенного dehydroepiandrosterone (DHEA) на виразність алкогольної мотивації у тварин зрілого та підлітково-пубертатного періодів онтогенезу. За умов тривалої превентивної алкоголізації курсове інтраназальне введення DHEA нормалізує емоційно-рухову активність та послаблює тривожно-фобічні реакції, що приводить до переважання соціоцентричного типу зоосоціальної поведінки тварин. Водночас спостерігається суттєве (на 74 %) вірогідне ($p \leq 0,001$) зниження індексу надання переваги етанолу в ситуації його вільного вибору з водою, яке відображає пригнічуючий вплив на рівень алкогольної мотивації у дорослих щурів зрілого віку. Такі ефекти DHEA можуть свідчити про його певний терапевтичний потенціал за умов психоемоційних розладів внаслідок тривалого вживання алкоголю на фоні вікового периферичного дефіциту нейростероїдного гормону. На відміну від цього, у періоді статевого дозрівання, який характеризується найбільшою інтенсивністю ендогенної продукції DHEA, таких властивостей не виявлено.

We studied the effect of exogenous DHEA on the severity of alcohol motivation in animals of mature and adolescent-pubertal periods of ontogenesis using a model of voluntary *ad libitum* consumption of ethanol with determination of its level and preference index in a 2-bottle test. Course intranasal administration of DHEA under conditions of long-term preventive alcoholization, has a normalizing effect on emotional-motor activity and weakens anxiety-phobic reactions, which leads to the predominance of the sociocentric type in the structure of zosocial behavior of animals. At the same time, there is a significant (by 74 %, $p \leq 0.001$) decrease in the ethanol preference index in the situation of alcohol free choice, which reflects the suppression of alcohol motivation in mature adult male rats. Such effects of DHEA may indicate its certain therapeutic potential under psychoemotional disorders due to long-term alcohol consumption on the background of age-related peripheral neurosteroid hormone deficiency. In comparison, there were no found such properties during puberty, which is characterized by the highest intensity of endogenous DHEA production.

Незважаючи на соціальну прийнятність та велику поширеність вживання алкоголю в усьому світі, алкоголізм і далі залишається серед важливих медичних і соціально-економічних проблем сучасності та не втрачає актуальності в Україні, надто за умов неминучого психогенного впливу, зумовленого загарбницькою війною рф. Проте лікування наркологічних захворювань продовжує залишатися одним з найскладніших завдань сучасних досліджень у зв'язку з браком ефективних радикальних методів лікування. Це зумовлено високою резистентністю емоційних та когнітивних розладів внаслідок зловживання алкоголем, зокрема вікових особливостей їх формування, пов'язаних з фізіологічним розвитком організму.

Завдяки дослідженням стероїдних гормонів, які є основними біохімічними ефекторами стресу, показано важливе значення гормональної регуляції у життєдіяльності організму, яка на підставі робіт Ганса Сельє та його послідовників вважається однією

з головних ланок у патогенезі різноманітних нерво-психічних захворювань. У цьому напрямі особливу увагу приділяють вивченню фундаментальних та клінічних аспектів нейростероїдних гормонів, до яких належать прегненолон, дегідроепіандростерон (DHEA) та їх сульфатні форми, а також прогестерон та його тетрагідрометаболіти, котрі, переважно, продукуються на периферії, а також здатні синтезуватися *de novo* гліальними клітинами людини і тварин [1; 2]. Цим гормонам властива виражена «антистресорна», антиоксидантна, протизапальна та антиглюкокортикоїдна активність, що відіграє ключову роль у процесах запобігання старінню, забезпечуючи нейропротекторний вплив завдяки стимуляції нейрогенезу та виживаності нейронів, апоптоз, синтез та секрецію катехоламінів [3].

Спочатку у головному мозку після гонадота адреналектомії був виявлений DHEA сульфат (DHEA-S), який отримав назву прастерон, тобто попередник статевих гормонів. Цей поліфункціональний стероїдний гормон виробляється в організмі людини

(90 % — у наднирковій залозі, 10 % — у яєчках) від 7-річного віку. Пік його продукування спостерігається у період від 20 до 25 років з подальшим поступовим зниженням у межах від 10 до 20 % у 65-річному віці, до рівня менше ніж 5 % у 80 років.

DHEA залучений до широкого спектра біологічних процесів, є думка, що його кількість визначає біологічний вік людини. У зв'язку з цим дефіцит DHEA робить організм чутливим до вікових змін, що пов'язано з емоційним спадом, почуттям втоми та пригніченості, майже до депресії, зниженням імунітету, розвитком серцево-судинної патології, цукрового діабету, гіперхолестеринемії, нейродегенеративних та онкологічних захворювань.

В експериментальних роботах на гризунах показано участь DHEA у патогенезі хвороб залежності [4], а також — здатність стимулювати синтез анаболічних гормонів та знижувати ефекти кортизолу, спрямовані на прискорене старіння [5]. Відповідно до цього, здавалося доцільним експериментальне дослідження впливу DHEA у критичні періоди онтогенезу, котрі характеризуються максимальним продукуванням нейростероїду та його вираженим зниженням, на показники емоційної поведінки та її зоосоціальної організації у мікропопуляціях тварин молодого (що включає підлітково-пубертатний період онтогенезу) та зрілого віку [6; 7]. Такі етапи розвитку, з одного боку, супроводжуються бурхливим статевим і психічним дозріванням, коли виникає підвищена реактивність і нестійкість нервово-психічної діяльності, що сприяє девіантній поведінці та схильності до наркотизації [8—10]; з іншого боку, — зниженням продукування анаболічних стероїдних гормонів, зокрема DHEA, з вищеописаними наслідками його дефіциту. Усе це може визначати вікові особливості формування алкогольної мотивації та можливості її корекції екзогенним введенням DHEA у тварин різного віку.

У зв'язку з тим, що DHEA при системному введенні не здатний долати гематоенцефалічний бар'єр, у роботі використовували інтраназальний шлях його доставки у мозок [11—16] внаслідок молекулярної дифузії через нюховий аналізатор з носової порожнини [12; 13]. З урахуванням цього, метою дослідження був порівняльний аналіз впливу інтраназального застосування DHEA на емоційно-рухову активність, тривожно-фобічний статус (ТФС), зоосоціальну поведінку та рівень споживання етанолу у тривало алкоголізованих щурів різного віку.

Дослідження 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), «Загальноетичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2011), «Порядку проведення науковими установами дослідів та експериментів на тваринах» (№ 249 від 01.03.2012). Усі процедури з лабораторними тваринами схвалені

Комісією з питань етики та деонтології ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

Робота виконана з використанням 36 нелінійних самців лабораторних білих щурів дорослого і раннього зрілого віку (від 9 до 12 місяців, $n = 20$) та пубертатного періоду онтогенезу (від 2 до 5 місяців, $n = 16$) [6; 7; 17].

Емоційну поведінку тварин досліджували в умовах *open field* у нашій модифікації з реєстрацією латентного періоду перетину першого квадрату, горизонтальної (загальна кількість перетнутих квадратів) та вертикальної (кількість стійок) рухової активності. Враховували виразність орієнтовно-дослідницької реакції, яка включала пошукову діяльність та структурованість загальної рухової активності у вигляді зміни напрямку, характеру та швидкості переміщень. Водночас фіксували кількість актів та інтенсивність грумінгу, а також кількість вегетативних проявів, що супроводжувалися фізіологічними випороженнями. Для оцінки виразності складників емоційної поведінки застосовували модифіковану нами 3-бальну шкалу [18; 19].

Показники ТФС вивчали методом реєстрації проявів страху в комплексі поведінкових реакцій, що давало можливість визначити індивідуальний рівень тривожності та його зміни під впливом різноманітних чинників за умов емоціогенних ситуацій з дискретним ранжуванням виразності відповідних реакцій у діапазоні від 0 до 3 балів [20]. Сумарне відображення результатів досліджень емоційно-рухової активності та ТФС було основою виокремлення трьох рівнів цих показників — низького (від 0 до 4 балів), проміжного (від 4 до 7 балів), високого (понад 8 балів) [18].

Усі етологічні спостереження здійснювали за умов попередньої п'ятиденної ізоляції в індивідуальних клітках з метою зняття досвіду соціальних відносин.

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

Характер зоосоціальних відносин вивчали у ситуації конкурентної взаємодії випадково підібраних пар тварин у камері розміром 40 × 70 × 50 см протягом 15 хвилин при мінімізації додаткових подразників, що забезпечували проведення експериментів у приміщенні звичного утримання у добовий період помірної емоційної активності (від 12:00 до 14:00), на свіжій підстилці за умов звичайних звукових і зорових стимулів. За цих обставин враховували прояви афіліативного («дружелюбного») характеру: прагнення до спілкування, об'єднання, взаємодії (зооцентричний тип), а також наявність альтернативних тенденцій — домінування, майже до маніфестації агресивних дій або до розвитку підлеглої (субмісивної) поведінки [21; 22].

Хронічну (чотири тижні) щоденну алкоголізацію тварин 15 %-м розчином етанолу (*ad libitum*) з використанням градуйованих напівавтоматичних поїлок здійснювали від 9:00 до 16:00 у вільній груповій

поведінці за умов звичного утримання та стандартного годування. На п'ятому 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:

$$\text{ІНП} = \frac{V_{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}}{V_{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} + V_{\text{H}_2\text{O}}} \times 100 \%,$$

де ІНП — індекс надання переваги; $V_{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ — об'єм 15 %-го етанолу; $V_{\text{H}_2\text{O}}$ — об'єм питної води.

Розташування пляшок змінювали щодня для уникнення позиційної упередженості.

Індивідуальну дозу етанолу (у г/кг) визначали з урахуванням маси тіла тварини та щільності $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (0,78 г) за формулою:

$$\text{ІД} = \frac{V_{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} \times 1000 \text{ г}}{\text{МТ}},$$

де ІД — індивідуальна доза; $V_{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ — об'єм алкоголю, що вживався, мл; МТ — маса тіла тварини, г. 1 мл 15 %-го етанолу відповідав 0,117 г $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.

Розчин DHEA (фірми «AVANTI Polar Lipids, Inc.», USA) 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 загальною об'ємом 40 мкл у дві ніздрі. Як *placebo* застосовували рицинову олію.

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

Хронічні експериментальні дослідження тривалістю до 90 днів з використанням щурів дорослого (зрілого) і пубертатного (молодого) віку проводили в три етапи: I-й — вивчення індивідуальних вихідних показників емоційної та зоосоціальної поведінки з визначенням рангових відносин тварин; II-й — вивчення їхніх змін внаслідок тривалої добровільної алкоголізації з наступним індивідуальним тестуванням рівня вживання та надання переваги етанолу за умов його вибору у двопляшковому тесті; III-й — застосування курсового інтраназального введення DHEA або *placebo* з метою визначення його впливу на рівень мотивації до споживання алкоголю.

Після проведення первинних індивідуальних етологічних спостережень усім експериментальним тваринам зрілого ($n = 20$) та молодого ($n = 16$) віку за умов групового утримання протягом чотирьох тижнів забезпечували вільний доступ до алкоголю у вигляді 15 %-го розчину етанолу з щоденною реєстрацією його споживання (рис. 1).

Водночас відзначали різний, залежно від віку, характер динаміки вживання етанолу, що проявлялося її стабілізацією вже з другого тижня у групі молодих тварин, на відміну від чого, у зрілих щурів початковий рівень вживання етанолу зменшувався до четвертого тижня і зберігався за умов індивідуального тестування на п'ятому тижні доступу до етанолу. Таке повільне невпинне зниження початкової інтенсивності спо-

живання алкоголю від седативної до порогової дози (від 0,5 до 0,8 г/кг) у зрілих тварин разом з первісно високою толерантністю або її прискореним формуванням на рівні від 1,0 до 1,5 г/кг (ейфоризуюча доза) у молодих щурів органічно поєднується з клінічними спостереженнями особливостей вживання алкоголю у осіб старшого зрілого (від 45 до 60 років) та молодого юнацького (від 17 до 21 року) віку [23].

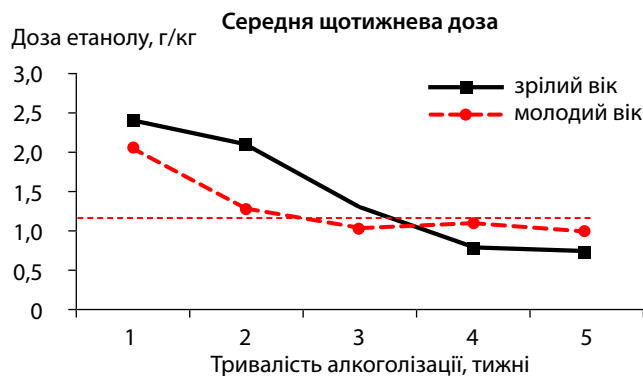


Рис. 1. Рівень вживання етанолу у процесі тривалої вільної доступу до алкоголю у тварин зрілого і молодого віку

На користь цього свідчать і отримані нами дані про те, що двотижневий період відміни етанолу, пов'язаний з курсовим введенням DHEA, у молодих тварин практично не змінював рівень його споживання ($0,80 \pm 0,13$ г/кг), тоді як у зрілих спостерігалось подальше помірне зниження середньогрупової дози вживання етанолу до ($0,67 \pm 0,07$) г/кг [24; 25]. Усе це підтверджує клінічну адекватність застосованої моделі алкоголізації *ad libitum* з використанням дрібних лабораторних тварин.

Під час аналізу емоційної поведінки виявлено високий (від 8 до 10 балів) рівень емоційно-рухової активності у поєднанні з проміжним рівнем виразності тривожно-фобічних реакцій (від 5 до 6 балів) у тварин обох вікових категорій.

Хронічна алкоголізація призводила до високо вірогідних різноспрямованих змін цих показників у щурів зрілого віку разом з браком суттєвого впливу у молодих, що демонструвалося стабілізацією емоційно-рухової активності та тривожності у межах проміжного рівня (7 балів) (рис. 2).

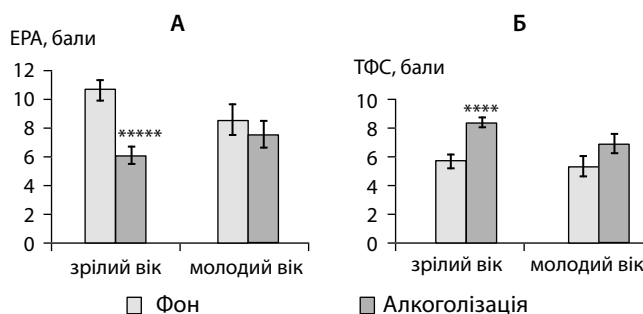


Рис. 2. Вплив тривалої алкоголізації на емоційно-рухову активність (А) та тривожно-фобічний статус (Б) тварин у різні періоди онтогенезу

Примітка. Тут і далі: ЕРА — емоційно-рухова активність, ТФС — тривожно-фобічний статус; **** — $p \leq 0,01$; ***** — $p \leq 0,001$ як порівняти з фоном

На наступному етапі досліджень у стані відміни етанолу тварин кожного віку розподілили на рівнозначні частини (підгрупи) з урахуванням показників емоційної поведінки та індексу надання переваги етанолу у двопляшковому тесті після тривалої алкоголізації. З цих підгруп формували дві групи для вивчення впливу інтраназального введення DHEA на рівень мотивації до вживання алкоголю, кожна з яких становила 10 щурів зрілого і 8 щурів молодого віку.

Тварини I групи щоденно отримували 160 мкг розчину DHEA у рициновій олії загальним об'ємом 40 мкл в обидві ніздрі. Щури II групи (контроль) отримували рицинову олію як *placebo* у відповідному об'ємі.

У зрілих тварин брак суттєвої переваги впливу DHEA, на відміну від *placebo*, на емоційно-афективну сферу за умов тривалої превентивної алкоголізації, як показано нами раніше [18], очевидно, виявляє жорсткість її певної спрямованості у вигляді пригнічення загальної рухової активності та наростання тривоги, та стійкість внаслідок формування фізичної залежності від етанолу, або ж — можливість актуалізації поведінкового патерну патологічного потягу до вживання етанолу (як еквівалента психічної залежності) на цьому терміні (два тижні) припинення доступу до алкоголю, надто, спровокованого попереднім позбавленням соціальних взаємодій (рис. 3).

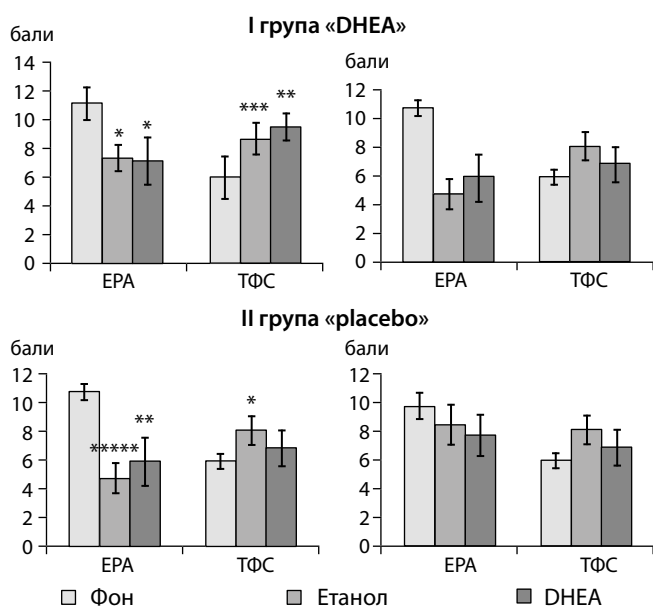


Рис. 3. Вікові особливості впливу курсового застосування інтраназального введення DHEA на показники емоційної поведінки за умов відміни алкоголю

Примітка. * — $p \leq 0,1$; ** — $p \leq 0,05$; *** — $p \leq 0,02$; ***** — $p \leq 0,001$ як порівняти з фоном

Одночасно у молодих щурів брак значущих нейроповедінкових змін як під впливом тривалої алкоголізації, так і при інтраназальному застосуванні DHEA, може свідчити, з одного боку, про стійкість щодо формування залежності від етанолу через більш ефективне функціонування етанол-окислювальних систем метаболізму [26; 27], з другого, — зумовлюватися більшим діапазоном пристосуваль-

них реакцій («копінг» стратегій) до проведення експерименту за умов незнайомих обставин та емоціогенних ситуацій у вигляді відкритого простору з інтенсивним освітленням, раптового впливу руки експериментатора, проходження через отвір, спуску з висоти тощо [9; 28].

Під час аналізу вікових особливостей зоосоціальної поведінки щурів, що формується на основі як генетично визначених ознак емоційного складника вищої нервової діяльності тварин, так і їхніх модуляцій під впливом екзогенних чинників різного генезу, показано, що зрілі тварини характеризувалися переважанням (55 %) зооцентричної спрямованості з приблизно однаковою представленістю субмісивного та домінантного типів відносин за умов групового утримання (рис. 4).

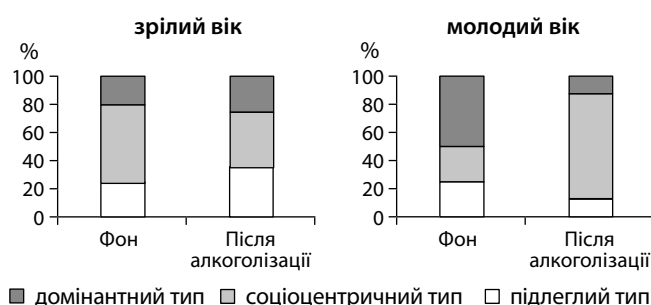


Рис. 4. Вплив тривалої алкоголізації на представленість зоосоціальних типів поведінки у лабораторних щурів залежно від різного періоду онтогенезу

Унаслідок тривалого добровільного вживання алкоголю відбувалося зниження прагнення до спілкування зі збільшенням виразності альтернативних тенденцій, що природно корелювало зі змінами вищеописаної загальної рухової активності у поєднанні з посиленням ТФС до високого (понад 8 балів) рівня та появою еквівалентів агресивної поведінки: хаотичних рухів, тупотіння, бічного переміщення, відкидання та риття підстилки, вібрації хвоста, імпульсивних перебіжок та завалювання конкурента на спину [24; 29].

Як порівняти з цим, характер соціальних відносин молодих щурів підлітково-пубертатного періоду онтогенезу відрізнявся переважанням (50 %) домінантного типу поведінки, котрий, на відміну від його проявів у зрілому віці, не мав ознак певних агресивних тенденцій, обмежуючись алогрумінгом та м'яким короткочасним завалюванням конкурента з наступним заспокоєнням, нерідко з прикриванням очей та стиканням тіл [30].

А той факт, що 30-денний вільний доступ до алкоголю сприяв підвищенню рівня соціалізації на основі взаємного інтересу у природному наборі поведінкових актів обнюхування, лизання, фрагментів ігрової активності з переслідуванням, відображав формування афіліативної спрямованості поведінки, що притаманна більшості лабораторних щурів як стадних тварин зі слабо вираженою соціальною ієрархією [31—33]. Усе це демонструвало комунікативні властивості етанолу за умов підвищеної

психоемоційної напруженості періоду статевого дозрівання, що, як відомо, приваблює молодь до вживання алкогольних напоїв [34—37].

На цьому фоні вивчення впливу курсового застосування DHEA сприяло суттєвому збільшенню у напрямку відновлення вихідного співвідношення соціально спрямованих тенденцій у поведінці, властивого тваринам зрілого віку, яке відображало нормалізуючі ефекти екзогенного нейростероїду на емоційно-афективну сферу. Водночас у контрольній групі (*placebo*) відзначалося істотне збільшення кількості тварин субмісивного типу, що призводило до подальшого, як порівняти з фоном, пригнічення соціально спрямованих відносин, ймовірно, пов'язаного з некомпенсованим наростанням психоемоційного дискомфорту у стані відміни етанолу (рис. 5).

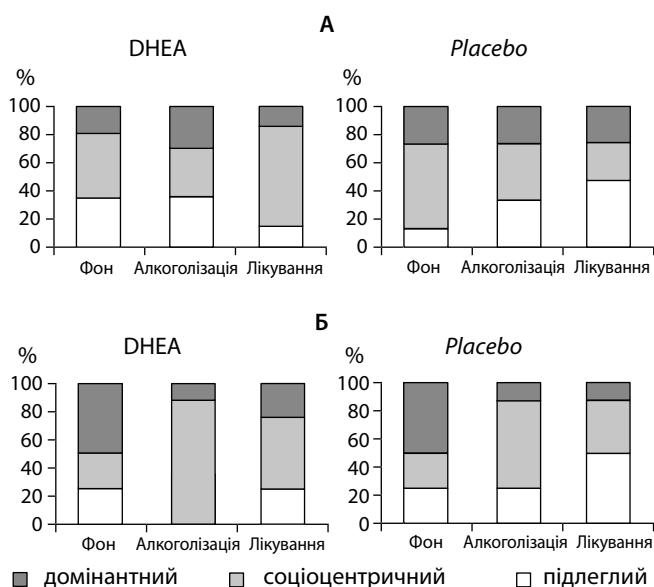


Рис. 5. Вікові особливості впливу інтраназального введення DHEA на відносну представленість зоосоціальних типів поведінки у мікропопуляції лабораторних щурів зрілого (А) і молодого (Б) віку

Водночас з цим нейроетологічні ефекти DHEA у тривало алкоголізованих щурів молодого віку, які майже досягли репродуктивного періоду онтогенезу (від 4,5 до 5 місяців), на цьому етапі хронічного експерименту (9 тижнів від його початку) демонстрували аналогічний, притаманний дорослим тваринам, нормалізуючий вплив на характер зоосоціальної поведінки, до речі, яка зазнала «позитивного» якісного впливу ще на етапі превентивної алкоголізації [38—41]. На користь цього свідчить і схожий з дорослими розподіл типів відносин після алкоголізації у молодих тварин контрольної (*placebo*) групи з подальшим збільшенням (на 25 %) представленості підлеглого типу після «лікування» (див. рис. 5).

Крім етологічних спостережень, на III-му, кульмінаційному, етапі також досліджували інтенсивність вживання етанолу та надання йому переваги після курсового інтраназального застосування DHEA (див. рис. 1, рис. 6).

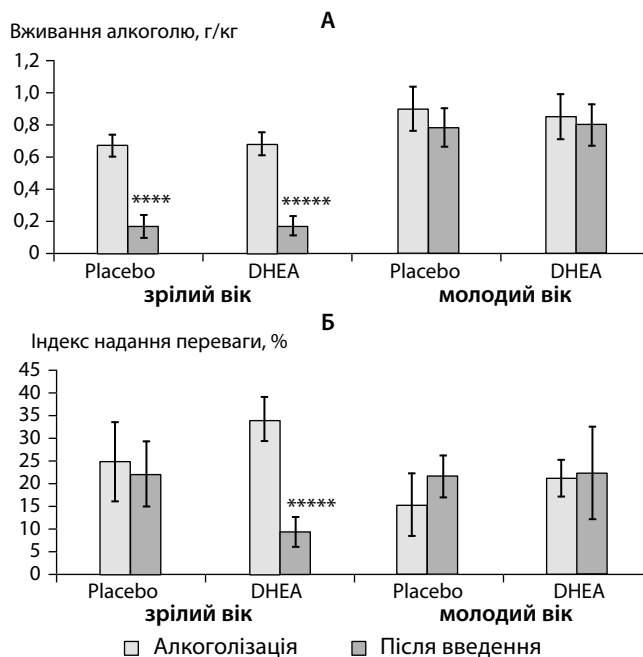


Рис. 6. Вікові особливості впливу DHEA на рівень вживання алкоголю (А) та індекс надання переваги у двопляшковому тесті (Б)

Примітка. **** — $p \leq 0,01$; ***** — $p \leq 0,001$ як порівняти з алкоголізацією

Показано, що у щурів зрілого віку, незалежно від приймання DHEA або *placebo*, відбувалося суттєве ($p \leq 0,001$) зниження на 75 % щотижневої індивідуальної дози добровільного вживання алкоголю (до 0,17 г/кг). За даними індексу надання переваги етанолу у двопляшковому тесті, який вірогідно ($p \leq 0,001$) зменшувався на 74 %, показано виражений пригнічуючий вплив курсового застосування DHEA на рівень алкогольної мотивації, що свідчило про його можливий терапевтичний потенціал за умов психоемоційних розладів внаслідок тривалого вживання алкоголю на фоні вікового дефіциту нейростероїдного гормону. На користь цього свідчить і думка про те, що поступове онтогенетичне зниження вживання етанолу, яке спостерігається у самців щурів, можливо, не є наслідком процесів дозрівання мозку, чутливих до DHEA і тестостерону, але може бути пов'язане з підвищенням рівня статевих гормонів у периферичній крові; до того ж підвищення рівня тестостерону, ймовірно, відіграє переважну роль у вживанні етанолу з їх дорослішанням [42].

Як порівняти з цим, тварини молодого віку відрізнялися браком певного впливу екзогенного нейростероїду як на рівень вживання етанолу, так і на індекс надання йому переваги, що зумовлювалося істотною розбіжністю індивідуальних реакцій у межах досліджуваних груп, та, ймовірно, у свою чергу, вказувало як на стійкість щодо формування розладів емоційно-афективного складника зоосоціальної поведінки, так і на слабо виражене формування залежності до психоактивних речовин у період статевого дозрівання внаслідок ефективніших механізмів нейроадаптації [23; 42—44].

Отже, показано ефективність інтраназального застосування ДНЕА з метою корекції розладів, які пов'язані з тривалим вживанням алкоголю на фоні невпинного наростання його дефіциту у зрілому віці. Проте у пубертатному періоді онтогенезу, який характеризується найбільш інтенсивною ендogenous продукцією нейростероїдного гормона, таких властивостей не виявлено.

Автори щиро висловлюють велику вдячність О. В. Курченко за підготовку та ідеальний догляд за експериментальними тваринами, участь у технічному забезпеченні досліджень та комп'ютерному оформленні статті.

Список літератури

1. Baulieu, E. E. Neurosteroids: a new brain function? / E. E. Baulieu, P. Robel // *J of Steroid Chem Mol Biol*. 1990. Vol. 37 (3). P. 395—403. DOI: 10.1016/0960-0760(90)90490-c.
2. Балашов, А. М. Нейростероиды при аддиктивной патологии // *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2010. Т. 110, № 6. С. 107—111.
3. Гончаров, Н. П. Нейростероид ДНЕА и функции мозга / Н. П. Гончаров, Г. В. Кацяя // *Физиология человека*. 2013. Т. 39, № 6. С. 120—128.
4. Increased behavioral neurosteroid sensitivity in a rat line selectively bred for high alcohol sensitivity / E. R. Korpi, R. Mäkelä, E. Romeo [et al.] // *Eur J. Pharmacol*. 2001. Vol. 421 (1). P. 31—38. DOI: 10.1016/s0014-2999(01)01035-4.
5. Гончаров, Н. П. Нейростероиды и их биологическое значение / Н. П. Гончаров, Г. В. Кацяя, А. Н. Нижник // *Успехи физиологических наук*. 2004. Т. 35, № 4. С. 3—10.
6. Махынко, В. И. Константа роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс / В. И. Махынко, В. Н. Никитин // *Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития*. Киев, 1975. С. 304—325.
7. Vetter-O'Hagen, C. Sex differences in ethanol intake and sensitivity to aversive effects during adolescence and adulthood / C. Vetter-O'Hagen, E. Varlinskaya, L. Spear // *Alcohol Alcohol*. 2009. Vol. 44 (6). P. 547—554. DOI: 10.1093/alcalc/agn048.
8. Взаимосвязь тревоги и депрессии с алкогольными проблемами в подростковом и молодом возрасте / [А. В. Копытов, Е. А. Наконечная, Л. З. Ситько, Д. А. Копытов] // *Мед. новости*. 2013. № 1. С. 26—32.
9. Spear, L. P. The behavioral neuroscience of adolescence. New York: W. W. Norton & Company, 2010. 391 p.
10. Guerri, C. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence / C. Guerri, M. Pasual // *Alcohol*. 2010. Vol. 44 (1). P. 15—26. DOI: 10.1016/j.alcohol.2009.10.003.
11. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting / F. Erdő, L. A. Bors, D. Farkas [et al.] // *Brain Research Bulletin*. 2018. Vol. 143. P. 155—170. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.10.009.
12. Graff, C. L. Nasal drug administration: potential for targeted central nervous system delivery / C. L. Graff, G. M. Pollack // *J Pharm Sci*. 2005. Vol. 94 (6). P. 1187—1195. DOI: 10.1002/jps.20318.
13. Lawrence, D. Intranasal delivery could be used to administer drugs directly to the brain // *Lancet*. 2002. Vol. 359. P. 1674.
14. Intranasal drug delivery for brain targeting / [T. K. Vyas, A. Shahiwal, S. Marathe, A. Misra] // *Curr Drug Deliv*. 2005. Vol. 2. P. 165—175. DOI: 10.2174/1567201053586047.
15. Nanoparticle transport across in vitro olfactory cell monolayers / O. Gartzandia, S. P. Egusquiaguirre, J. Bianco [et al.] //

Int. J. Pharm. 2016. Vol. 499 (1-2). P. 81—89. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.12.046.

16. Nano formulation: A novel approach for nose to brain drug delivery. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2016. 8 (2). 208-215. Nano formulation: a novel approach for nose to brain drug delivery / K. Singh, Z. Ahmad, P. Shakya [et al.] // *J Chem Pharm Res*. 2016. 8 (2). P. 208—215. URL: https://www.researchgate.net/publication/296695094_Nano_formulation_A_novel_approach_for_nose_to_brain_drug_delivery.

17. Arnett, J. J. Emerging adulthood: The winding road from the late teens through the twenties. New York: Oxford University Press, 2004. 257 p.

18. Гейко, В. В. Вплив інтраназального введення дегідроепіандростерону на емоційний стан і зоосоціальну поведінку щурів за умов тривалої алкоголізації / В. В. Гейко, М. С. Гейко, Т. В. Селюкова // *Фізіологічний журнал*. 2022. Т. 68, № 1. С. 45—55. DOI: 10.15407/fz68.01.045.

19. Вплив блокади ASIC-каналів головного мозку на гіпокампальний θ -ритм щурів у моделі «відкрите поле» / М. П. Федорюк, А. О. Чернінський, О. П. Максимюк [та ін.] // *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65, № 1. С. 15—19. DOI: 10.15407/fz65.01.015.

20. Гейко, В. В. Моделирование зоосоциальных фобий: влияние наследственной отягощенности и условий постнатального развития / В. В. Гейко, М. С. Гейко // *Психическое здоровье*. 2009. № 5 (36). С. 47—50.

21. Гейко, В. В. Некоторые нейроиммуноэндокринные корреляты спонтанной агрессивности у крыс / В. В. Гейко, С. Н. Абашева // *Наркология*. 2006. № 1. С. 53—55.

22. Попова, Л. Д. Вміст тестостерону у плазмі крові та серотоніну в мозку агресивних і субмісивних щурів різних вікових груп / Л. Д. Попова, І. М. Васильєва // *Фізіологічний журнал*. 2012. Т. 58, № 6. С. 67—74. DOI: 10.15407/fz58.06.067.

23. Silveri, M. M. Decreased sensitivity to the hypnotic effects of ethanol early in ontogeny / M. M. Silveri, L. P. Spear // *Alcohol Clin Exp Res*. 1998. Vol. 22 (3). P. 670—676. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1998.tb04310.x.

24. Varlinskaya, E. I. Acute effects of ethanol on social behavior of adolescent and adult rats: Role of familiarity of the test situation / E. I. Varlinskaya, L. P. Spear // *Alcohol Clin Exp Res*. 2002. Vol. 26 (10). P. 1502—1511. DOI: 10.1097/01.ALC.0000034033.95701.E3.

25. Vetter, C. S. Time-course of elevated ethanol intake in adolescent relative to adult rats under continuous, voluntary-access conditions / C. S. Vetter, T. L. Doremus-Fitzwater, L. P. Spear // *Alcohol Clin Exp Res*. 2007. Vol. 31 (7). P. 1159—1168. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2007.00417.x.

26. Spear, L. P. Adolescence: Alcohol sensitivity, tolerance, and intake / L. P. Spear, E. I. Varlinskaya // *Recent Dev Alcohol*. 2005. 17. P. 143—159. PMID: 15789864.

27. Spear, L. P. Assessment of adolescent neurotoxicity: rationale and methodological considerations // *Neurotoxicol Teratol*. 2007. Vol. 29 (1). P. 1—9. DOI: 10.1016/j.ntt.2006.11.006.

28. Sisk, C. L. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior / C. L. Sisk, J. L. Zehr // *Front Neuroendocrinol*. 2005. 26 (3-4). P. 163—174. DOI: 10.1016/j.yfne.2005.10.003.

29. Doremus, T. L. Anxiogenic effects during withdrawal from acute ethanol in adolescent and adult rats / [T. L. Doremus, S. C. Brunell, E. I. Varlinskaya, L. P. Spear] // *Pharmacol Biochem Behav*. 2003. Vol. 75 (2). P. 411—418. DOI: 10.1016/s0091-3057(03)00134-5.

30. Varlinskaya, E. I. Ethanol-induced social facilitation in adolescent rats: role of endogenous activity at mu opioid receptors / E. I. Varlinskaya, L. P. Spear // *Alcohol Clin Exp Res*. 2009. Vol. 33 (6). P. 991—1000. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.00920.x.

31. Хекхаузен, Х. Мотивация и деятельность (2-е издание). 2003. 860 с.
 32. Douglas, L. Novel object place conditioning in adolescent and adult male and female rats: Effects of social isolation / L. Douglas, E. Varlinskaya, L. Spear // *Physiol Behav.* 2003. Vol. 80 (2—3). P. 317—325. DOI: 10.1016/j.physbeh.2003.08.003.
 33. Smith, P. K. Does play matter? Functional and evolutionary aspects of animal and human play // *Behav Brain Sci.* 1982. 5 (1). P. 139—155. DOI: 10.1017/s0140525x0001092x.
 34. Christie, K. A. Epidemiologic evidence for early onset of mental disorders and higher risk of drug abuse in young adults / K. A. Christie [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* 1988. Vol. 145, 8. P. 971—975. DOI: 10.1176/ajp.145.8.971.
 35. Grant, B. F. Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey / B. F. Grant, D. A. Dawson // *J. of Substance Abuse.* 1997. Vol. 9. P. 103—110. DOI: 10.1016/s0899-3289(97)90009-2.
 36. Varlinskaya, E. I. Acute effects of ethanol on behavior of adolescent rats: Role of social context / E. I. Varlinskaya, L. P. Spear, N. E. Spear // *Alcohol Clin Exp Res.* 2001. Vol. 25 (3). P. 377—385. PMID: 11290848.
 37. Varlinskaya, E. I. Sensitization to social anxiolytic effects of ethanol in adolescent and adult Sprague-Dawley rats following repeated ethanol exposure / E. I. Varlinskaya, L. P. Spear // *Alcohol.* 2010. Vol. 44 (1). P. 99—110. DOI: 10.1016/j.alcohol.2009.09.036.
 38. Carpenter, K. M. Drinking to cope with negative affect and DSM-IV alcohol use disorders: a test of three alternative explanations / K. M. Carpenter, D. S. Hasin // *J. Stud. Alcohol.* 1999. Vol. 60 (5). P. 694—704. DOI: 10.15288/jsa.1999.60.694.
 39. Thomas, S. E. Drinking to cope in socially anxious individuals: a controlled study / S. E. Thomas, C. L. Randall, M. H. Carrigan // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2003. Vol. 12. P. 1937—1943. DOI: 10.1097/01.ALC.0000100942.30743.8C.
 40. Douglas, L. A. Rewarding properties of social interactions in adolescent and adult male and female rats: impact of social vs. isolate housing of subjects and partners / L. A. Douglas, E. I. Varlinskaya, L. P. Spear // *Dev Psychobiol.* 2004. Vol. 45 (3). P. 153—162. DOI: https://doi.org/10.1002/dev.20025.
 41. Varlinskaya, E. I. Differences in the social consequences of ethanol emerge during the course of adolescence in rats: social facilitation, social inhibition, and anxiolysis / E. I. Varlinskaya, L. P. Spear // *Dev Psychobiol.* 2006. Vol. 48 (2). P. 146—161. DOI: 10.1002/dev.20124.
 42. Spear, L. P. Adolescents and alcohol: acute sensitivities, enhanced intake, and later consequences // *Neurotoxicol Teratol.* 2014. Vol. 41. P. 51—59. DOI: 10.1016/j.ntt.2013.11.006.
 43. Varlinskaya, E. I. Ontogeny of acute tolerance to ethanol-induced social inhibition in Sprague-Dawley rats / E. I. Varlinskaya, L. P. Spear // *Alcohol Clin Exp Res.* 2006. Vol. 30 (11). P. 1833—1844. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2006.00220.x.
 44. Koob, G. F. Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder // *Curr Top Behav Neurosci.* 2013. Vol. 13. P. 3—30. DOI: 10.1007/7854_2011_129.
- References**
1. Baulieu EE, Robel P. Neurosteroids: a new brain function? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1990 Nov 20;37(3):395-403. doi: 10.1016/0960-0760(90)90490-c. PMID: 2257243.
 2. Balashov A. M. Neurosteroidy pri addiktivnoy patologii. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2010. T. 110, No. 6. S. 107—111. (In Russian).
 3. Goncharov N. P., Katsiya G. V. Neurosteroid DHEA i funktsii mozga. *Fiziologiya cheloveka.* 2013. T. 39, No. 6. S. 120—128. (In Russian).
 4. Korpi ER, Mäkelä R, Romeo E, Guidotti A, Uusi-Oukari M, Furnari C, di Michele F, Sarviharju M, Xu M, Rosenberg PH. Increased behavioral neurosteroid sensitivity in a rat line selectively bred for high alcohol sensitivity. *Eur J Pharmacol.* 2001 Jun 1;421(1):31-8. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01035-4. PMID: 11408046.
 5. Goncharov N. P., Katsiya G. V., Nizhnik A. N. Neurosteroidy i ikh biologicheskoye znacheniyе. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2004. T. 35, No. 4. S. 3—10. (In Russian).
 6. Makhin'ko V. I., Nikitin V. N. Konstanta rosta i funktsional'nyye periody razvitiya v postnatal'noy zhizni belykh kryс. *Molekulyarnyye i fiziologicheskiye mekhanizmy vozrastnogo razvitiya.* Kiyev, 1975. S. 304—325. (In Russian).
 7. Vetter-O'Hagen C, Varlinskaya E, Spear L. Sex differences in ethanol intake and sensitivity to aversive effects during adolescence and adulthood. *Alcohol Alcohol.* 2009 Nov-Dec;44(6):547-54. doi: 10.1093/alcalc/agg048. Epub 2009 Sep 19. PMID: 19767625; PMCID: PMC2765243.
 8. Kopytov A. V., Nakonechnaya Ye. A., Sit'ko L. Z., Kopytov D. A. Vzaimosvyaz' trevogi i depressii s alkogol'nymi problemami v podrostkovom i molodom vozraste. *Med. novosti.* 2013. No. 1. S. 26—32. (In Russian).
 9. Spear L. P. *The behavioral neuroscience of adolescence.* New York: W. W. Norton & Company, 2010. 391 p.
 10. Guerri C, Pascual M. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol.* 2010 Feb;44(1):15-26. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.10.003. PMID: 20113871.
 11. 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.
 12. Graff CL, Pollack GM. Nasal drug administration: potential for targeted central nervous system delivery. *J Pharm Sci.* 2005 Jun;94(6):1187-95. doi: 10.1002/jps.20318. PMID: 15858850.
 13. Lawrence D. Intranasal delivery could be used to administer drugs directly to the brain. *Lancet.* 2002 May 11;359(9318):1674. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08601-4. PMID: 12020534.
 14. Vyas TK, Shahiwal A, Marathe S, Misra A. Intranasal drug delivery for brain targeting. *Curr Drug Deliv.* 2005 Apr;2(2):165-75. doi: 10.2174/1567201053586047. PMID: 16305417.
 15. Gartzandia O, Egusquiaguirre SP, Bianco J, Pedraz JL, Igartua M, Hernandez RM, Préat V, Beloqui A. Nanoparticle transport across in vitro olfactory cell monolayers. *Int J Pharm.* 2016 Feb 29;499(1-2):81-89. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.12.046. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26721725.
 16. Kuldeep Singh, Zeeshan Ahmad, Pragati Shaky, V. A. Ansari, Arun Kumar, Md. Zishan and Muhammad Arif. Nano formulation: A novel approach for nose to brain drug delivery. *J Chem Pharm Res.* 2016. 8 (2). 208-215. https://www.researchgate.net/publication/296695094_Nano_formulation_A_novel_approach_for_nose_to_brain_drug_delivery.
 17. Arnett J. J. *Emerging adulthood: The winding road from the late teens through the twenties.* New York : Oxford University Press, 2004. 257 p.
 18. Heiko, V. V., Heiko M. S., Seliukova T. V. Vplyv intranasalnoho vvedennia dehidroepiandrosteronu na emotsiiny stan i zoosotsialnu povedinku shchuriv za umov tryvaloї alkoholizatsii. *Fiziolohichnyi zhurnal [Physiological journal].* 2022. T. 68, No. 1. S. 45—55. DOI: 10.15407/fz68.01.045. (In Ukrainian).
 19. Fedoriuk M. P., Cherninskyi A. O., Maksymiuk O. P. ta in. Vplyv blokady ASIC-kanaliv holovnoho mozku na hipokampalniy θ -rytm shchuriv u modeli "vidkryte pole". *Fiziolohichnyi zhurnal [Physiological journal].* 2019. T. 65, № 1. S. 15—19. doi: 10.15407/fz65.01.015.

20. Geyko V. V., Geyko M. S. Modelirovaniye zoosotsial'nykh fobiy: vliyaniye nasledstvennoy otyagoshchennosti i usloviy postnatal'nogo razvitiya. *Psikhicheskoye zdorov'ye [Mental health]*. 2009. No. 5 (36). S. 47—50. (In Russian).
21. Geyko V. V., Abasheva S. N. Nekotoryye neyroimmuno-endokrinnyye korrelyaty spontannoy agressivnosti u kryss. *Narkologiya [Narcology]*. 2006. No. 1. S. 53—55. (In Russian).
22. Popova L. D., Vasylieva I. M. Vmist testosteronu u plazmi krovi ta serotoninu v mozku ahresyvnykh i submysyvnykh shchuriv riznykh vikovykh hrup. *Fiziologichnyi zhurnal [Physiological journal]*. 2012. T. 58, No. 6. S. 67—74. doi: 10.15407/fz58.06.067. (In Ukrainian).
23. Silveri MM, Spear LP. Decreased sensitivity to the hypnotic effects of ethanol early in ontogeny. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 May;22(3):670-6. doi: 10.1111/j.1530-0277.1998.tb04310.x. PMID: 9622449.
24. Varlinskaya EI, Spear LP. Acute effects of ethanol on social behavior of adolescent and adult rats: role of familiarity of the test situation. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002 Oct;26(10):1502-11. doi: 10.1097/01.ALC.0000034033.95701.E3. PMID: 12394283.
25. Vetter CS, Doremus-Fitzwater TL, Spear LP. Time course of elevated ethanol intake in adolescent relative to adult rats under continuous, voluntary-access conditions. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Jul;31(7):1159-68. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00417.x. Epub 2007 May 20. PMID: 17511750; PMCID: PMC2094127.
26. Spear LP, Varlinskaya EI. Adolescence. Alcohol sensitivity, tolerance, and intake. *Recent Dev Alcohol*. 2005;17:143-59. PMID: 15789864.
27. Spear LP. Assessment of adolescent neurotoxicity: rationale and methodological considerations. *Neurotoxicol Teratol*. 2007 Jan-Feb;29(1):1-9. doi: 10.1016/j.ntt.2006.11.006. Epub 2006 Nov 23. PMID: 17222532; PMCID: PMC1919405.
28. Sisk CL, Zehr JL. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Front Neuroendocrinol*. 2005 Oct-Dec;26(3-4):163-74. doi: 10.1016/j.yfrne.2005.10.003. Epub 2005 Nov 23. PMID: 16309736.
29. Doremus TL, Brunell SC, Varlinskaya EI, Spear LP. Anxiogenic effects during withdrawal from acute ethanol in adolescent and adult rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003 May;75(2):411-8. doi: 10.1016/s0091-3057(03)00134-5. PMID: 12873633.
30. Varlinskaya EI, Spear LP. Ethanol-induced social facilitation in adolescent rats: role of endogenous activity at mu opioid receptors. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Jun;33(6):991-1000. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.00920.x. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19302088; PMCID: PMC3045078.
31. Khekkhauzen Kh. *Motivatsiya i deyatelnost (2-e izdaniye)*. 2003. 860 s. (In Russian).
32. Douglas LA, Varlinskaya EI, Spear LP. Novel-object place conditioning in adolescent and adult male and female rats: effects of social isolation. *Physiol Behav*. 2003 Nov;80(2-3):317-25. doi: 10.1016/j.physbeh.2003.08.003. PMID: 14637231.
33. Smith, P. (1982). Does play matter? Functional and evolutionary aspects of animal and human play. *Behavioral and Brain Sciences*, 5(1), 139-155. doi: 10.1017/S0140525X0001092X.
34. Christie KA, Burke JD Jr, Regier DA, Rae DS, Boyd JH, Locke BZ. Epidemiologic evidence for early onset of mental disorders and higher risk of drug abuse in young adults. *Am J Psychiatry*. 1988 Aug;145(8):971-5. doi: 10.1176/ajp.145.8.971. PMID: 3394882.
35. Grant BF, Dawson DA. Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse*. 1997;9:103-10. doi: 10.1016/s0899-3289(97)90009-2. PMID: 9494942.
36. Varlinskaya EI, Spear LP, Spear NE. Acute effects of ethanol on behavior of adolescent rats: role of social context. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001 Mar;25(3):377-85. PMID: 11290848.
37. Varlinskaya EI, Spear LP. Sensitization to social anxiolytic effects of ethanol in adolescent and adult Sprague-Dawley rats after repeated ethanol exposure. *Alcohol*. 2010 Feb;44(1):99-110. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.09.036. PMID: 20113878; PMCID: PMC2900816.
38. Carpenter KM, Hasin DS. Drinking to cope with negative affect and DSM-IV alcohol use disorders: a test of three alternative explanations. *J Stud Alcohol*. 1999 Sep;60(5):694-704. doi: 10.15288/jsa.1999.60.694. PMID: 10487740.
39. Thomas SE, Randall CL, Carrigan MH. Drinking to cope in socially anxious individuals: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003 Dec;27(12):1937-43. doi: 10.1097/01.ALC.0000100942.30743.8C. PMID: 14691381.
40. Douglas L. A., Varlinskaya E. I., Spear L. P. Rewarding properties of social interactions in adolescent and adult male and female rats: impact of social vs. isolate housing of subjects and partners. *Dev Psychobiol*. 2004. 45 (3). P. 153–162. doi: <https://doi.org/10.1002/dev.20025>.
41. Varlinskaya EI, Spear LP. Differences in the social consequences of ethanol emerge during the course of adolescence in rats: social facilitation, social inhibition, and anxiolysis. *Dev Psychobiol*. 2006. 48 (2). P. 146–161. doi: 10.1002/dev.20124.
42. Spear LP. Adolescents and alcohol: acute sensitivities, enhanced intake, and later consequences. *Neurotoxicol Teratol*. 2014 Jan-Feb;41:51-9. doi: 10.1016/j.ntt.2013.11.006. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24291291; PMCID: PMC3943972.
43. Varlinskaya EI, Spear LP. Ontogeny of acute tolerance to ethanol-induced social inhibition in Sprague-Dawley rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 Nov;30(11):1833-44. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00220.x. PMID: 17067347; PMCID: PMC1939685.
44. Koob GF. Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;13:3-30. doi: 10.1007/7854_2011_129. PMID: 21744309; PMCID: PMC3448980.

Надійшла до редакції 13.06.2023

ГЕЙКО Валентина Василівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник лабораторії нейрофізіології, імунології та біохімії Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна; <https://orcid.org/0000-0001-5891-1104>; e-mail: vvgeiko@gmail.com

ГЕЙКО Марія Сергіївна, лікар-психіатр першої категорії Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна наркологічна лікарня», м. Харків, Україна; e-mail: psychiatrist.geiko@gmail.com

GEIKO Valentina, PhD of Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Neurophysiology, Immunology and Biochemistry of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5891-1104>; e-mail: vvgeiko@gmail.com;

GEIKO Maria, Physician-psychiatrist of the first category of the Communal non-commercial enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Narcological Hospital", Kharkiv, Ukraine; e-mail: psychiatrist.geiko@gmail.com