

В.В. Гейко

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ АНТАГОМІРУ-137 НА РІВЕНЬ АЛКОГОЛЬНОЇ МОТИВАЦІЇ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО AD LIBITUM ДОСТУПУ ДО РОЗЧИНУ ЕТАНОЛУ

V. V. Geiko

EXPERIMENTAL RESEARCH OF THE EFFECT OF ANTAGOMIR-137 ANTAGONIST ON THE LEVEL OF ALCOHOL MOTIVATION UNDER CONDITIONS OF PROLONGED AD LIBITUM ACCESS TO ETHANOL SOLUTION

Ключові слова: тваринна модель алкоголізації *ad libitum*, двопляшковий тест, індекс надання переваги етанолу, алкогольна мотивація, рівень споживання етанолу, Антагомір-137

Key words: animal model of *ad libitum* alcoholization, two-bottle test, ethanol preference index, alcohol motivation, ethanol consumption level, AntagomiR-137

З використанням нелінійних лабораторних щурів-самців після превентивної хронічної алкоголізації *ad libitum* вивчали індивідуальні показники рівня надання переваги етанолу (у %) та середньодобової дози його вживання (г/кг) у двопляшковому тесті. Показано, що за умов безперервного контакту з 15 % розчином етанолу та питною водою різновираженого патологічного потягу набували 100 %(!) піддослідних тварин випадкової мікропопуляції, які за інтенсивністю споживання етанолу розподілялися на три категорії, як-от: з низькою мотивацією — 21,43 % (рівень надання переваги етанолу — $4,74 \pm 0,93$ %); середньодобова доза його вживання — $0,57 \pm 0,13$ г/кг; тих, що помірно вживають алкоголь, — 60,71 % ($30,31 \pm 2,93$ % та $1,43 \pm 0,21$ г/кг відповідно); високомотивованих — 17,86 % ($60,10 \pm 5,02$ %; $2,56 \pm 0,27$ г/кг відповідно). Після застосування цієї моделі, за умов позбавлення етанолу здійснювали рандомізоване дослідження впливу курсового інтраназального введення ліпосомальної форми Антагоміру-137 на вираженість алкогольної мотивації. Визначено певний позитивний ефект у вигляді зниження обсягу вживання етанолу на тлі актуалізації надання йому переваги. Припускається, що це зумовлено змінами експресії miR-137 через використання Антагоміру, який є її конкурентом і запобігає комплементарному спарюванню з цільовими генами, що здатне призводити до патогенетичної модуляції механізмів корекції алкогольної мотивації і не виключає існування його «терапевтичного» потенціалу, що може бути основою для розробки новітніх методів лікування розладів, пов'язаних з надмірним вживанням психоактивних речовин.

Using nonlinear laboratory male rats after preventive chronic *ad libitum* alcoholization, individual indicators of the level of ethanol preference (%) and the average daily dose of its consumption (g/kg) were studied in a 2-bottle test. It was shown that in the paradigm of continuous contact with a 15 % ethanol solution and drinking water, 100 %(!) of experimental animals of a random micropopulation acquired various pathological cravings, which were divided into three categories according to the intensity of ethanol consumption, such as: with low motivation — 21.43 % (4.74 ± 0.93 %); 0.57 ± 0.13 g/kg; those who moderately consume alcohol — 60.71 % (30.31 ± 2.93 %; 1.43 ± 0.21 g/kg); highly motivated — 17.86 % (60.10 ± 5.02 %; 2.56 ± 0.27 g/kg). Using this model under conditions of ethanol deprivation, a randomized study of the effect of the liposomal form of the AntagomiR-137 on the severity of alcohol motivation was carried out by course intranasal administration. A certain positive effect was determined in the form of a decrease in the amount of ethanol consumption against the background of actualization of its preference. It is assumed that this is due to changes in the expression of miR-137 through the use of its AntagomiR, which is its competitor, preventing complementary pairing with target genes, which can lead to pathogenetic modulation of mechanisms for correcting alcohol motivation and does not exclude the existence of its "therapeutic" potential, which may be the basis for the development of new methods of treating disorders associated with excessive use of psychoactive substances.

Застосування експериментальних моделей нервово-психічних захворювань є невід'ємною частиною фундаментальних досліджень їх патогенезу. Досі не втрачає актуальності впровадження адекватних моделей розладів, що пов'язані зі зловживанням алкоголю, ба більше за умов перманентного психогенного імперативу внаслідок загарбницької війни рф в Україні. Водночас особливе значення має вдосконалення реалістичних моделей з використанням дрібних лабораторних гризунів, що становлять виняткову цінність для вивчення нейробіологічних механізмів формування розладів через нестримане

вживання психоактивних речовин, а також для розроблення потенційних стратегій їх попередження та терапії, зокрема на основі молекулярних механізмів епігенетичної регуляції експресії генів внаслідок надмірного вживання алкоголю, серед яких важливого значення набувають мікроРНК.

У зв'язку з цим в останні десятиріччя у медицині спостерігається підвищений інтерес до наукових досліджень ролі мікроРНК (Нобелівська премія з фізіології та медицини; Victor Ambros and Gary Ruvkun, USA, 2024) в патогенезі різноманітних порушень функціонування організму. Ці сполучення належать до класу ендогенних коротких (близько 22 нуклеотидів)

некодуючих РНК, які відіграють значну роль у регуляції генів [1; 2]. Зокрема, активація експресії miR-137 у структурах головного мозку підсилює алкогольну мотивацію та поведінкові розлади, що пов'язані з його зловживанням, а саме, бере участь в епігенетичному репрограмуванні хроматину у мигдалеподібному комплексі [3]. Крім цього, miR-137-3p активно експресується у гіпокампі та кортикальних регіонах дорослого мозку [4—7]. З урахуванням того, що транскриптомні зміни у певних структурах головного мозку здатні впливати на ризик вживання алкоголю [8], а також з метою корекції наслідків його тривалого вживання здавалося доцільним регулювання синтезу miR-137 із застосуванням Антагоміру-137, який належить до хімічно модифікованих олігонуклеотидів, що гібридизуються зі зрілими мікроРНК і сильно конкурують, запобігаючи комплементарному спарюванню з цільовими генами, що призводить до пригнічення їх функціонування в організмі.

Метою роботи було вивчення впливу Антагоміру-137 на рівень алкогольної мотивації у щурів за умов превентивного *ad libitum* доступу до розчину етанолу.

Дослідження проведено відповідно до Директиви 2010/63/EU Європейського парламенту та Ради Європейського Союзу про захист тварин, що використовують 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 імені П.В. Волошина НАМН України».

Робота виконана з використанням 28 нелінійних білих щурів репродуктивного віку (від 5 до 7 місяців) [9; 10], масою тіла протягом хронічного експерименту від (295,3 ± 7,5) до (345,7 ± 8,5) г, за температури 20—25°C, при відносній вологості повітря 75 % та застосуванні стандартного повноцінного харчування [11].

Усі піддослідні тварини у вільній груповій поведінці за умов звичного утримання протягом чотирьох тижнів мали цілодобовий доступ до 15 % розчину етанолу та питної води з використанням градуйованих напівавтоматичних поїлок, що забезпечувало фіксування кількісних показників їхнього вживання. На п'ятому тижні щурів розташовували в ізольовані клітки з метою визначення індивідуального рівня середньодобового споживання етанолу, а також індексу надання його переваги (ІНПЕ) у двопляшковому тесті, який обчислювали за формулою:

$$\text{ІНПЕ} = \frac{(V_{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}})}{(V_{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} + V_{\text{H}_2\text{O}})} \times 100 \%$$

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

Індивідуальну дозу вживання визначали з урахуванням маси тіла тварини і щільності ректифікованого етанолу (95,57 %), яка дорівнювала 0,81 г/см³ [12; 13].

З метою корекції алкогольної мотивації шляхом інтраназального введення застосовували AntagomiR-137 (MIRacle™ miRNA Antagomir rno-miR-137-5p) виробництва AcceGen Biotech Cat. # AM5247 (США).

Для захисту від нуклеазної руйнації Антагомір-137 використовували у формі ліпосомальної суспензії. Фосфоліпід-холестеринові ліпосоми готувала канд. біол. наук В.В. Соколік відповідно до методики Соломадіна І.М. [14]. Для цього випарювали розчин ліпідів (лецитин/холестерин у співвідношенні 2 : 1). Для створення «препарату AntagomiR-137 у формі ліпосом» 66 мкг (2 OD) речовини розчиняли у 3 мл стерильної деіонізованої води. Отриманий розчин переносили до круглодонної колби з попередньо створеною ліпідною плівкою (лецитин + холестерол). Подальше інтенсивне струшування з додаванням скляних кульок сприяло утворенню гетерогенної суспензії мультिलाмерлярних везикул з Антагомір-137, які завдяки ультразвуковій соніфікації перетворювали у маленькі моношарові ліпосоми. Нормування розмірів ліпосом та остаточну стерилізацію препарату теж здійснювали обробленням ультразвуком у спеціальному режимі.

Розрахунками показано, що разова доза Антагоміру-137 у ліпосомах становить 0,88 нг у 40 мкл на тварину. А сумарна доза цього засобу протягом п'ятидобового курсового інтраназального введення дорівнює 4,4 нг на тварину. Так само були створені і порожні ліпосоми в об'ємі 3 мл для тварин контрольної групи (плацебо). Інтраназальне введення здійснювали протягом п'яти днів у стані відміни етанолу двічі на день по 20 мкл у кожен ніздрю тварини.

Статистичне оброблення результатів для визначення достовірності відмінностей між групами порівняння проводили із застосуванням програми Microsoft Excel (непараметричний *t*-критерій Стьюдента).

У випадковій популяції лабораторних щурів (загальна група, $n = 28$) після закінчення превентивної алкоголізації *ad libitum* на п'ятому тижні хронічного експерименту було проведено визначення середньогрупового рівня алкогольної мотивації за показниками ІНПЕ та добової дози вживання етанолу, які дорівнювали (30,53 ± 3,98) % і (1,42 ± 0,18) г/кг відповідно (рис. 1).

З урахуванням цих показників, ІНПЕ = 30 % було визначено критерієм добровільного ставлення до алкоголю, на підставі чого тварин загальної групи розподіляли на дві групи: I ($n = 14$) — з ІНПЕ менше ніж 30 %; II ($n = 14$) — з ІНПЕ понад 30 %, які відрізнялися як вираженістю потягу до алкоголю, так і дозою його вживання: (13,12 ± 2,34) % і (0,80 ± 0,16) г/кг та (47,93 ± 3,72) % і (2,05 ± 0,21) г/кг відповідно. Привертає увагу висока достовірність ($p < 0,001$) міжгрупових відмінностей, яка забезпечувалася майже чотирикратним переважанням показників ІНПЕ

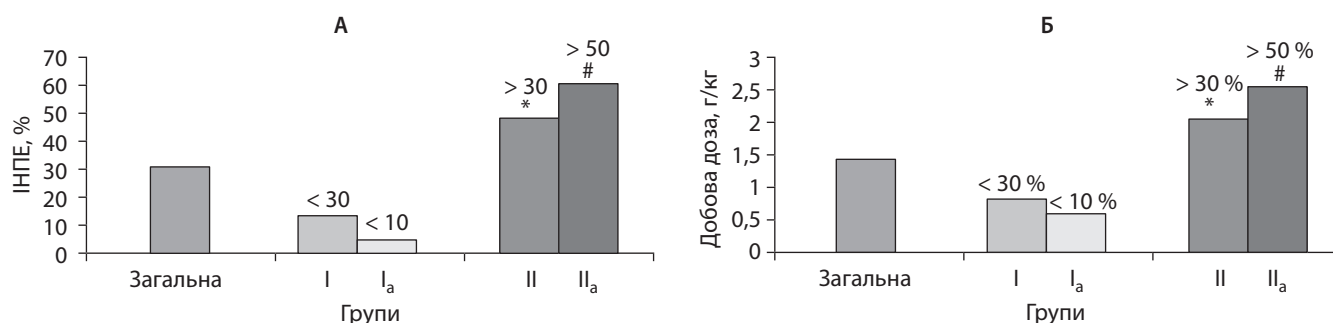


Рис. 1. Показники алкогольної мотивації у підослідній мікропопуляції безпородних щурів за умов тривалої превентивної алкоголізації: А — індекс надання переваги етанолу, Б — середньодобова доза вживання етанолу

Примітка. * — $p < 0,001$ як порівняти з I групою; # — $p < 0,001$ як порівняти з I_a групою

за результатами його вибору при одночасному доступі до питної води, що разом зі збільшеною дозою його вживання (у 2,6 раза) об'єктивно демонструвало ознаки формування потягу до алкоголю як психоактивної речовини («психічної залежності») з ймовірністю наступного розвитку «фізичної залежності» за умов суттєвого збільшення терміну алкоголізації із нарощуванням індивідуальної дози вживання.

Окрім цього, у межах груп були виокремлені підгрупи з низьким (ІНПЕ менше ніж 10 %) і високим (ІНПЕ більше ніж 50 %) рівнями алкогольної мотивації: I_a ($n = 6$) — ІНПЕ ($4,74 \pm 0,93$), доза ($0,57 \pm 0,13$ г/кг;

II_a ($n = 5$) — ІНПЕ ($60,10 \pm 5,02$), доза ($2,56 \pm 0,27$ г/кг, до того ж понад 60 % тварин належали до проміжного рівня (від 10 до 50 %) (таблиця).

Високдостовірні ($p < 0,001$) відмінності ІНПЕ (у 13 разів) та середньодобової дози вживання етанолу (у 4,5 раза) стали підґрунтям трактувати тварин як низькомотивованих і високомотивованих до вживання алкоголю, що надало змогу визначити три категорії тварин: з низькою алкогольною мотивацією (21,43 %); тих, що помірно вживають алкоголь (60,71 %) і високомотивованих (17,86 %) [15—19].

Рівні вираженості алкогольної мотивації у нелінійних лабораторних щурів за умов тривалого *ad libitum* доступу до 15 % розчину етанолу

Рівень алкогольної мотивації	ІНПЕ, %	Доза, г/кг	Кількість тварин	
			абсолютна (n)	відносна (%)
Низький (ІНПЕ < 10 %)	$4,74 \pm 0,93$	$0,57 \pm 0,13$	6	21,43
Проміжний (ІНПЕ 10—50 %)	$30,31 \pm 2,93$	$1,43 \pm 0,21$	17	60,71
Високий (ІНПЕ > 50 %)	$60,10 \pm 5,02$	$2,56 \pm 0,27$	5	17,86

Слід зазначити, що в цій роботі за умов хронічного експерименту на початкових етапах вільного доступу до етанолу різновираженого досвіду його споживання набули 100 %(!) підослідних тварин. Різні рівні алкогольної мотивації за критерієм інтенсивності вживання етанолу не суперечать загальному характеру розподілу тварин у популяції нелінійних лабораторних щурів, що відповідає широко відомим даним літератури 80-х років ХХ століття [20; 21] про формування патологічного потягу до алкоголю у інбредних щурів. Є відомості про розподіл популяції за того ж дизайну експерименту, а саме: 52 % тварин демонстрували огиду; 25 % — помірний потяг; 23 % — високий рівень споживання. Причому зі збільшенням тривалості алкоголізації таке співвідношення зберігалось [21].

За ідентичної тривалості превентивного контакту з етанолом у нашому дослідженні привертає увагу частка щурів з проміжним рівнем алкогольної мотивації — 60,71 %, що близький такому ж у тварин зі 100-відсотковою перевагою питної води. На нашу думку, деяка розбіжність у трактуванні результатів двопляшкового тесту свідчить як на ко-

ристь привабливості речовин, що містять алкоголь, навіть для дрібних ссавців, так і може бути зумовлене особливостями застосування цього методичного підходу іншими авторами. Наприклад, у вигляді однократного його проведення, тоді як у цій роботі використовували середні результати за кілька днів тестування після попереднього тривалого доступу. Принаймні йдеться про розвиток потягу до алкоголю, який супроводжується формуванням емоційних і поведінкових розладів, що притаманні I-й (компенсаційній) стадії хвороби.

Це видається корисною інформацією щодо розуміння процесу реалістичного моделювання залежності від алкоголю за використанням дрібних лабораторних тварин. Отримані нами результати привертають увагу до питання про надто поширене некоректне застосування поняття «фізична залежність від алкоголю» у сучасних дослідженнях. Тобто недостатньо тривала алкоголізація тварин без досягнення метаболічно значущої дози не може спричинити патологічних біохімічних змін у соматичних системах організму, які розвиваються внаслідок хронічної інтоксикації та властиві на етапі форму-

вання фізичної залежності, що є ознакою III стадії захворювання.

З огляду на це, моделювання стану «фізичної залежності» від алкоголю потребує тривалішого часу або інтенсивнішого токсичного навантаження через збільшення добової дози вживання шляхом вдихання парів етанолу, що призводить до швидкої алкогольної інтоксикації парами етанолу [22] чи примусового перорального/ін'єкційного введення його метаболічно значущих добових доз (від 3,5 до 5,0 г/кг) для досягнення декомпенсаційної стадії хвороби у вигляді фізичної залежності. У нашому дослідженні переважним методом оцінки алкогольної мотивації була парадигма вибору з двох ємностей, в якій тварина одночасно мала доступ до етанолу та питної води. Однак треба наголосити, що ця модель безперервного контакту хоча й дає змогу ефективно визначити рівень добровільного ставлення до вживання алкоголю, проте характер цієї форми доступу не дає уявлення про постійний пік

концентрації етанолу у крові (КЕК) навіть у разі значного надання переваги етанолу, коли тварина рідко досягає фармакологічно значущих показників (КЕК \geq 80 мг/дл) [23—26].

З тваринами загальної групи, які мали превентивний тривалий контакт з розчином етанолу *ad libitum*, здійснювали дві серії рандомізованих досліджень можливого «терапевтичного» впливу Антагоміру-137 на інтенсивність алкогольної мотивації: у I-й групі ($n = 7$) вивчали вплив інтраназального застосування Антагоміру-137 у ліпосомальній формі, у II-й групі (контроль, $n = 7$) — ефект інтраназального введення порожніх ліпосом (плацебо).

Під час аналізу ефектів застосування Антагоміру-137, хоча й не спостерігалось вірогідних змін щодо ІНПЕ, але його 26-відсоткове підвищення у стані позбавлення етанолу, ймовірно, свідчило про посилення потягу до алкоголю внаслідок актуалізації «психічної залежності» від хронічного вживання речовини з адиктивним потенціалом (рис. 2).

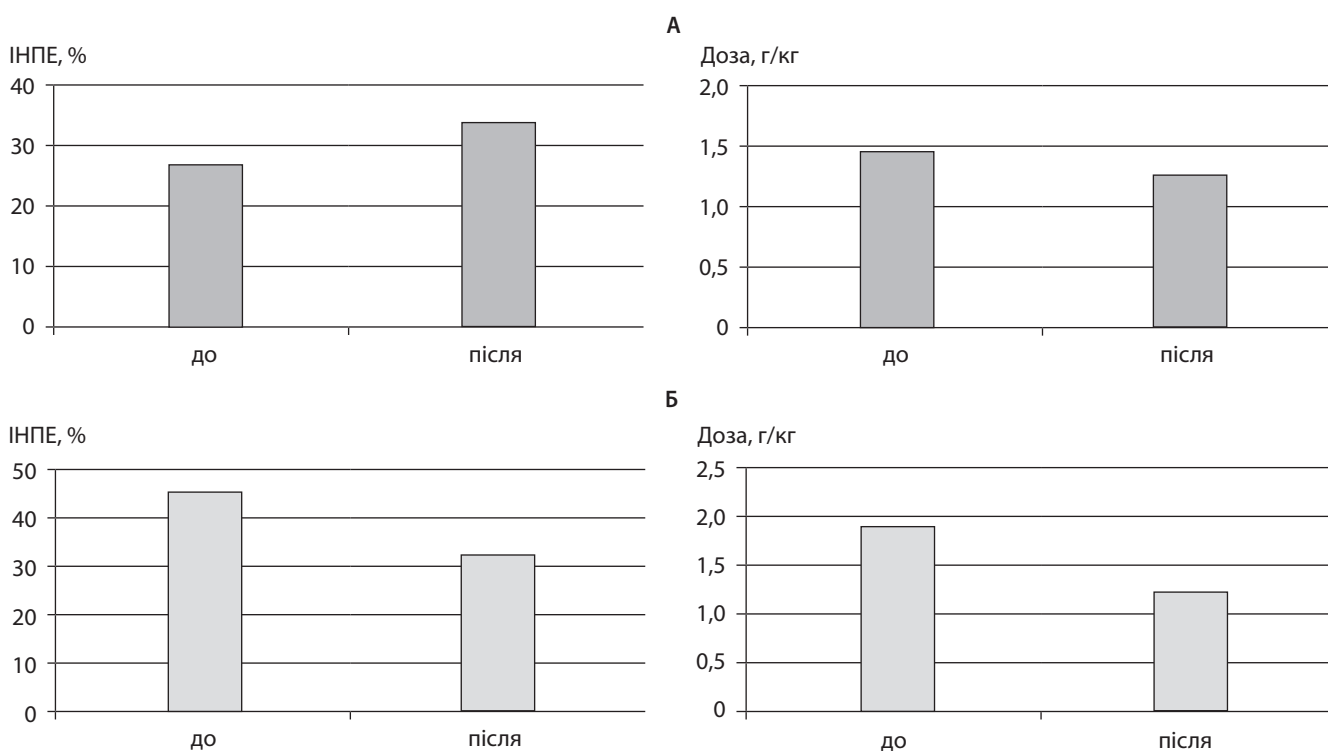


Рис. 2. Вплив інтраназального введення Антагоміру-137 на стан алкогольної мотивації у щурів за умов превентивного *ad libitum* контакту з 15 % розчином етанолу: А — Антагомір-137, Б — плацебо

Водночас відсутність логічного збільшення дози його вживання відображала деякий позитивний вплив у вигляді пригнічення цього складника алкогольної мотивації, що могло бути пов'язане з певними метаболічними змінами, які здатні корегувати рівень споживання алкоголю. Відомо, що підвищення експресії miR-137 пов'язане зі зниженням рівня лізин-специфічної деметилази 1 (LSD-1) у мигдалеподібному комплексі щурів, що, у свою чергу, внаслідок епігенетичних модифікацій спричиняє зниження синтезу білку BDNF [27]. Блокада ж продукції miR-137 через використання її антагоніста пере-

шкоджає негативним змінам на промоторі IV екзону та запобігає дефіциту BDNF [3]. Отже, деякий «терапевтичний» ефект Антагоміру-137 полягав у тому, що зниження рівня вживання може бути наслідком модуляції потягу (надання переваги етанолу) до рівня, що асоціюється з «побутовим пияцтвом», тобто — якоюсь мірою призводить до корекції алкогольної мотивації через зниження загального об'єму споживання алкоголю.

Навпаки, помірно знижений (на 29,10 %) рівень переважання етанолу за умов його вибору у двопляшковому тесті після аналогічного курсу інтра-

назального використання плацебо у тварин II групи, радше був наслідком природного втамування потягу до алкоголю через зниження толерантності на фоні його позбавлення без втручання у механізми модульованого хронічною алкоголізацією метаболізму. На користь цього свідчить і тенденція щодо більш відчутного зниження (на 36,13 %) середньодобової дози вживання алкоголю *ad libitum*, що у часових межах цього дослідження (тривалість алкоголізації до 30 днів), своєю чергою, свідчить про відсутність змін, які б сприяли розвитку фізичної залежності (III стадії розладів, пов'язаних зі зловживанням алкоголю).

До того ж отримані результати також можуть мати важливе теоретичне значення для розуміння та використання поняття залежності від психоактивних речовин, яке нерідко некоректно застосовують в експериментальних дослідженнях. Йдеться про потребу урахування стадійності розвитку психічних та соматичних розладів, що пов'язані зі зловживанням речовин, які мають адиктивний потенціал. Річ у тому, що такі дослідження найчастіше здійснюють на етапі «обсесивного потягу», коли він ще не набуває компульсивного (непереборного) характеру, що є ознакою фізичної залежності [28]. Можливо, саме це і завадило отримати більш конкретні результати впливу Антагоміру-137 з метою корекції алкогольної мотивації у тварин за умов превентивного *ad libitum* доступу до розчину етанолу, що не виключає важливого існування його терапевтичного потенціалу, який мав би ефективніше реалізуватися за умов більш адекватних моделей залежності від алкоголю [29].

Отже, узагальнюючи результати роботи, слід наголосити на їх певному теоретичному значенні стосовно експериментального моделювання хронічної алкогольної інтоксикації. Особливо щодо некоректного застосування дефініцій, що визначають різні етапи патогенезу алкогольної хвороби, які охоплюють формування потягу до психоактивної речовини, зростання толерантності та дози споживання алкоголю *ad libitum*, а також — розвиток та поглиблення біохімічних змін, що призводять до фізичної залежності.

У дослідженні показано позитивний вплив курсового інтраназального введення ліпосомальної форми Антагоміру-137 у вигляді тенденції до зниження рівня споживання алкоголю на тлі актуалізації патологічного потягу за умов його позбавлення, що свідчить про ініціацію механізмів корекції алкогольної мотивації, що може бути використано під час розроблення нових методів терапії розладів, пов'язаних зі зловживанням психоактивних речовин.

Авторка традиційно висловлює безмежну вдячність Ользі Кириченко за бездоганне партнерство на кожному етапі виконання дослідження — від технічного забезпечення експериментальних завдань з ідеальним доглядом і поведінням з тваринами до обговорення та оформлення результатів.

Список літератури

1. Kozomara A. miRBase: from microRNA sequences to function / A. Kozomara, M. Birgaoanu, S. Griffiths-Jones // *Nucleic Acids Res.* 2019. Vol. 47, Issue D1. P. D155—D162. doi:10.1093/nar/gky1141
2. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs / [Friedman R.C., Farh K.K.-H., Burge C.B., Bartel D.P.] // *Genome Res.* 2009. Vol. 19, Issue 1. P. 92—105. doi:10.1101/gr.082701.10
3. MicroRNA-137 drives epigenetic reprogramming in the adult amygdala and behavioral changes after adolescent alcohol exposure / [Kyzar E.J., Bohnsack J.P., Zhang H., Pandey S.C.] // *ENEURO.* 2019. Vol. 6, Issue 6. P. 1—14. doi:10.1523/ENEURO.0401-19.2019
4. Kozomara A. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data / A. Kozomara, S. Griffiths-Jones // *Nucleic Acids Research.* 2014. Vol. 42, Issue D1. P. D68—D73. doi:10.1093/nar/gkt1181
5. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing / [Landgraf P., Rusu M., Sheridan R. et al.] // *Cell.* 2007. Vol. 129, Issue 7. P. 1401—1414. doi:10.1016/j.cell.2007.04.040
6. Chromosome 1p21.3 microdeletions comprising DPYD and MIR137 are associated with intellectual disability / Willemssen M.H., Vallès A., Kirkels L.A. [et al.] // *J Med Genet.* 2011. Vol. 48, Issue 12. P. 810—818. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100294
7. The role of miR-137 in neurodegenerative disorders / Bodai L., Borosta R., Ferencz Á. [et al.] // *Int J Mol Sci.* 2024. Vol. 25, Issue 13. P. e7229. doi:10.3390/ijms25137229
8. Exploration of alcohol use disorder-associated brain miRNA-mRNA regulatory networks / Lim Y., Beane-Ebel J.E., Tanaka Y. [et al.] // *Transl Psychiatry.* 2021. Vol. 11, Issue 1. P. e504. doi:10.1038/s41398-021-01635-w
9. Махінько В.І. Константа росту і функціональні періоди розвитку в постнатальному житті білих щурів / В.І. Махінько, В.М. Нікітін // Молекулярні та фізіологічні механізми вікового розвитку. Київ, 1975. С. 304—325.
10. 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, Issue 6. P. 547—554. doi:10.1093/alcalc/agg048
11. Guide for the care and use of laboratory animals. Public Responsibility in Medicine & Research, USA, 2011. 246 p.
12. Гейко В.В. Вікові особливості корекції алкогольної мотивації та добровільного вживання алкоголю інтраназальним введенням дегідроепіандростерону за умов тривалої превентивної алкоголізації (експериментальне дослідження) / В.В. Гейко, М.С. Гейко // *Український вісник психоневрології.* 2023. Т. 31, вип. 3 (116). С. 66—73. doi:https://doi.org/10.36927/2079-0325-V31-is3-2023-11
13. Гейко В.В. Вплив тривалого вживання етанолу *ad libitum* на емоційно-рухову активність, тривожно-фобічний стан та депресивно-подібну поведінку щурів з різним рівнем алкогольної мотивації // *Фізіологічний журнал.* 2024. Т. 70, № 6. С. 63—74. doi:10.15407/fz70.06.063
14. Соломадін І.М. Механізми токсичної дії β-амілоїдних пептидів на еритроцити і клітини мозку : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.01.04 / Соломадін Ілля Миколайович. 2012. 22 с.
15. Sinclair J.D. Genetically selected rat lines as models of alcoholism and alcohol intoxication / J.D. Sinclair, A.D. Le,

K. Kiianmaa. In: Driscoll, P. (eds) *Genetically Defined Animal Models of Neurobehavioral Dysfunctions*. Birkhäuser, Boston, MA, 1992. P. 136—145. doi:https://doi.org/10.1007/978-1-4899-6732-9_7

16. The alcohol-preferring (P) and high-alcohol-drinking (HAD) rats-animal models of alcoholism / McBride W., Rodd Z., Bell R. [et al.] // *Alcohol*. 2014. Vol. 48, Issue 3. P. 209—215. doi:10.1016/j.alcohol.2013.09.044

17. Scheduled access alcohol drinking by alcohol-preferring (P) and high-alcohol-drinking (HAD) rats: modeling adolescent and adult binge-like drinking / Bell R.L., Rodd Z.A., Engleman E.A. [et al.] // *Alcohol*. 2014. Vol. 48, Issue 3. P. 225—234. doi:10.1016/j.alcohol.2013.10.004

18. Animal models for medications development targeting alcohol abuse using selectively bred rat lines: Neurobiological and pharmacological validity / Bell R.L., Sableb H.J.K., Colomboc G. [et al.] // *Pharmacol Biochem Behav*. 2012. Vol. 103, Issue 1. P. 119—155. doi:10.1016/j.pbb.2012.07.007

19. Genetically selected alcohol-preferring msP rats to study alcohol use disorder: Anything lost in translation? / Borruto A.M., Stopponi S., Li H. [et al.] // *Neuropharmacology*. 2021. Vol. 186. 108446. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.108446

20. Буров Ю.В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма / Ю.В. Буров, Н.Н. Ведерникова. Москва : Медицина, 1985. 239 с.

21. Кампов-Польовий О.Б. Вивчення особливостей формування алкогольної мотивації у щурів // *Фармакологія експериментального алкоголізму*. 1982. С. 130—135.

22. Repeated cycles of binge-like ethanol (EtOH)-drinking in male C57BL/6J mice augments subsequent voluntary EtOH intake but not other dependence-like phenotypes / Cox B.R., Olney J.J., Lowery-Gionta E.G. [et al.] // *Alcoholism: clinical and experimental research*. 2013. Vol. 37. P. 1688—1695. doi:10.1111/acer.12145

23. Fritz B.M. Rodent models and mechanisms of voluntary binge-like ethanol consumption: Examples, opportunities, and strategies for preclinical research / B.M. Fritz, S.L. Boehm // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015. Vol. 2, 65. P. 297—308. doi:10.1016/j.pnpb.2015.05.012

24. Dole V.P. Toward an analogue of alcoholism in mice: scale factors in the model / V.P. Dole, R.T. Gentry // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1984. Vol. 81. P. 3543—3546. doi:10.1073/pnas.81.11.3543

25. Linseman M.A. Alcohol consumption in free-feeding rats: Procedural, genetic and pharmacokinetic factors // *Psychopharmacology*. 1987. Vol. 92. P. 254—261. doi:10.1007/BF00177925

26. Соколик В.В. Нейростероїдні кореляти емоційної поведінки при алкогольній залежності / В.В. Соколик, В.В. Гейко, О.Г. Берченко // *Український вісник психоневрології*. 2022. Т. 30, вип. 1 (110). С. 63—70. doi:<https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is1-2022-12>

27. Potential role of adolescent alcohol exposure-induced amygdaloid histone modifications in anxiety and alcohol intake during adulthood / [Pandey S., Sakharkar A., Tang L., Zhang H.] // *Neurobiol Dis*. 2015. Vol. 82. P. 607—619. doi:10.1016/j.nbd.2015.03.019

28. Пятницкая И.Н. Злоупотребление алкоголем и начальная стадия алкоголизма. Москва : Медицина, 1988. 288 с.

29. Smith N.E. Evaluating sex and line differences in successive negative contrast and ethanol consumption using alcohol preferring and high alcohol drinking rats / N.E. Smith, C.L. Czachowski // *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)*. 2025. Vol. 49 (3). P. 526—538. doi:10.1111/acer.15535

References

1. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D155-D162. doi:10.1093/nar/gky1141

2. Friedman RC, Farh KK-H, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. 2009;19(1):92-105. doi:10.1101/gr.082701.10

3. Kyzar EJ, Bohnsack JP, Zhang H, Pandey SC. MicroRNA-137 Drives Epigenetic Reprogramming in the Adult Amygdala and Behavioral Changes after Adolescent Alcohol Exposure. *eNeuro*. 2019;6(6):ENEURO.0401-19.2019. Published 2019 Dec 3. doi:10.1523/ENEURO.0401-19.2019

4. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(D1):D68-D73. doi:10.1093/nar/gkt1181

5. Landgraf P, Rusu M, Sheridan R et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell*. 2007;129(7):1401-1414. doi:10.1016/j.cell.2007.04.040

6. Willemsen MH, Vallès A, Kirkels LAMH et al. Chromosome 1p21.3 microdeletions comprising DPYD and MIR137 are associated with intellectual disability. *J Med Genet*. 2011;48(12):810-818. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100294

7. Bodai L, Borosta R, Ferencz Á, Kovács M, Zsindely N. The role of miR-137 in neurodegenerative disorders. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):e7229. doi:10.3390/ijms25137229

8. Lim Y, Beane-Ebel JE, Tanaka Y et al. Exploration of alcohol use disorder-associated brain miRNA-mRNA regulatory networks. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):e504. doi:10.1038/s41398-021-01635-w

9. Makhinko VI, Nikitin VM. Konstanta rostu i funkcionalni periodi rozvytku v postnatalnomu zhytti bilykh shchuriv [Growth constant and functional periods of development in postnatal life of white rats]. *Molekuliarni ta fiziologichni mekhanizmy vikovoho rozvytku [Molecular and physiological mechanisms of age-related development]*. Kyiv. 1975:304-325. (In Ukrainian).

10. 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;44(6):547-554. doi:10.1093/alcalc/aggp048

11. *Guide for the care and use of laboratory animals*. Public Responsibility in Medicine & Research. USA, 2011:246p.

12. Geiko VV, Geiko MS. Vikovi osoblyvosti korektsii alkoholnoi motyvatsii ta dobrovilnoho vzhyvannia alkoholiu intranasalnym vvedenniam dehidroepiandrosteronu za umov trivaloi preventyvoi alkoholizatsii [Age features of the correction of alcohol motivation and voluntary alcohol consumption by intranasal administration of dehydroepiandrosterone under long-term preventive alcoholization (experimental study)]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]*. 2023;31,3(116):66-73. doi:<https://doi.org/10.36927/2079-0325-V31-is3-2023-11>. (In Ukrainian).

13. Geiko VV. The effect of prolonged ad libitum ethanol consumption on emotional and motor activity, anxiety-phobic state and depressive-like behavior of rats with different levels of alcohol motivation. *Physiological Journal*. 2024;70(6):63-74. doi:10.15407/fz70.06.063. (In Ukrainian).

14. Solomadin IM. *Mechanisms of toxic action of β -amyloid peptides on erythrocytes and brain cells: author's abstract of dissertation*. 2012:22 p. (In Ukrainian).

15. Sinclair JD, Le AD, Kiianmaa K. Genetically selected rat lines as models of alcoholism and alcohol intoxication. In: Driscoll, P. (eds) *Genetically Defined Animal Models of Neurobe-*

havioral Dysfunctions. Birkhäuser, Boston, MA. 1992:136-145. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-6732-9_7

16. McBride W, Rodd Z, Bell R, Lumeng L, Li T-K. The alcohol-preferring (P) and high-alcohol-drinking (HAD) rats-animal models of alcoholism. *Alcohol*. 2014;48(3):209-215. doi:10.1016/j.alcohol.2013.09.044

17. Bell RL, Rodd Z, Engleman EA, Toalston JE, McBride WJ. Scheduled access alcohol drinking by alcohol-preferring (P) and high-alcohol-drinking (HAD) rats: modeling adolescent and adult binge-like drinking. *Alcohol*. 2014;48(3):225-234. doi:10.1016/j.alcohol.2013.10.004

18. Bell RL, Sableb HJK, Colomboc G et al. Animal models for medications development targeting alcohol abuse using selectively bred rat lines: Neurobiological and pharmacological validity. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;103(1):119-155. doi:10.1016/j.pbb.2012.07.007

19. Borruto AM, Stopponi S, Li H, Weiss F, Roberto M, Ciccioppo R. Genetically selected alcohol-preferring msP rats to study alcohol use disorder: Anything lost in translation? *Neuropharmacology*. 2021;186:108446. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.108446

20. Burov YuV, Vedernikova NM. *Neurochemistry and pharmacology of alcoholism*. Moscow: Medicine, 1985. 239 p. (In Russian).

21. Kampov-Polyovyi OB. Study of the features of the formation of alcohol motivation in rats. *Pharmacology of experimental alcoholism*. 1982:130-135. (In Ukrainian).

22. Cox BR, Olney JJ, Lowery-Gionta EG, Sprow GM, Rinker JA, Navarro M, Kash TL, Thiele TE. Repeated cycles of binge-like ethanol (EtOH)-drinking in male C57BL/6J mice augments subsequent voluntary EtOH intake but not other dependence-like phenotypes. *Alcoholism: clinical and experimental research*. 2013;37:1688-1695. doi:10.1111/acer.12145

23. Fritz BM, Boehm SL. Rodent models and mechanisms of voluntary binge-like ethanol consumption: Examples, opportunities, and strategies for preclinical research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;2(65):297-308. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.05.012

24. Dole VP, Gentry RT. Toward an analogue of alcoholism in mice: scale factors in the model. *Proceedings of the Na-*

tional Academy of Sciences. 1984;81:3543-3546. doi:10.1073/pnas.81.11.3543

25. Linseman MA. Alcohol consumption in free-feeding rats: Procedural, genetic and pharmacokinetic factors. *Psychopharmacology*. 1987;92:254-261. doi:10.1007/BF00177925

26. Sokolik VV, Geiko VV, Berchenko OG. Neurosteroid correlates of emotional behavior in alcohol dependence. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]*. 2022;30,1(110):63-70. doi:<https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is1-2022-12> [In Ukrainian].

27. Pandey S, Sakharkar A, Tang L, Zhang H. Potential role of adolescent alcohol exposure-induced amygdaloid histone modifications in anxiety and alcohol intake during adulthood. *Neurobiol Dis*. 2015;82:607-619. doi:10.1016/j.nbd.2015.03.019

28. Pyatnytskaya I.N. *Alcohol abuse and the initial stage of alcoholism*. Moscow: Medicine, 1988:288 p. (In Russian).

29. Smith NE, Czachowski CL. Evaluating sex and line differences in successive negative contrast and ethanol consumption using alcohol preferring and high alcohol drinking rats. *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)*. 2025;49(3):526-538. doi:10.1111/acer.15535

Надійшла до редакції 12.12.2025

Прийнято до друку 12.01.2026

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

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