

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

КОВАЛЕНКО ОЛЬГА АНАТОЛІЇВНА

УДК 591.1/.5:599.323.4:547.262:577.115(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ВРОДЖЕНІ ТА НАБУТІ ФОРМИ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ З РІЗНОЮ**  
**СХИЛЬНІСТЮ ДО АЛКОГОЛЬНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ**

03.00.13 – фізіологія людини і тварин

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Науковий керівник:  
Макарчук Микола Юхимович,  
доктор біологічних наук,  
професор

Київ – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Коваленко О.А.* Вроджені та набуті форми поведінки щурів з різною схильністю до алкогольної залежності. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, 2024.

В дисертаційній роботі досліджували чутливість вродженої і набутої поведінки, рівня окисних процесів в мозковій тканині та ліпідів крові до впливу етанолу при різній схемі поєднання алкоголізації і навчання у щурів. Також визначали зв'язок поведінкових характеристик з процесами виникнення алкогольної залежності у щурів.

Встановлено, що хронічна алкоголізація щурів знижує швидкість навчання та збільшує кількість помилок, а навчання до початку алкоголізації зменшує негативний вплив етанолу на процеси пам'яті, при цьому щури з високою алкогольною мотивацією мають вищу швидкість навчання та меншу кількість помилок. Хронічне вживання етанолу після навчання погіршує набуту поведінку у тварин з низькою алкогольною мотивацією порівняно зі щурами, що надають перевагу алкоголю. Показано, що хронічна алкоголізація знижує рівень тривожно-невротичних реакцій у щурів з високою алкогольною мотивацією, стимулюючи локомоторну та дослідницьку активність на фоні зниження емоційних реакцій вродженої поведінки, тоді як у щурів з низькою алкогольною мотивацією алкоголізація збільшує рівень тривожності. Зміни вродженого і набутого компонентів поведінки в результаті хронічного вживання етанолу, пов'язані зі змінами міжпівкульної асиметрії головного мозку і проявляються в пригніченні процесів переробки інформації в правій півкулі під час алкоголізації. Інверсія моторної асиметрії має більш виражений і стійкий характер у тварин з низькою здатністю до навчання. Схильність до алкогольної залежності проявляється у переважанні лівих профілів латералізації моторних ознак у щурів

з високою алкогольною мотивацією, а праві профілі латералізації моторних ознак достовірно пов'язані зі здатністю до навчання у щурів. Існує зв'язок між рівнем поведінкової активності, асиметрією і рівнем ТБК-активних продуктів в тканині мозку щурів при різній схемі поєднання процесів алкоголізації і навчання. Хронічна алкоголізація призводить до підвищення концентрації ліпідів в крові щурів, при цьому у щурів з низькою алкогольною мотивацією рівні ліпідів в крові після завершення алкоголізації є вищими ніж в інших щурів.

**Ключові слова:** вроджена та набута поведінка, алкогольна залежність, мозкова тканина.

## SUMMARY

*Kovalenko O. A.* The innate and acquired forms behavior of rats with different degree of alcoholic motivation. – The manuscript.

Dissertation for scientific degree of candidate of biological sciences 03.00.13 – human and animals physiology. – Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, 2024.

The sensitivity of innate and acquired rat's behavior, level of oxidative processes in the brain tissue and blood lipids to ethanol at different combinations of alcohol consumption and learning in rats were investigated. Also determined the relationship of behavioral characteristics with the processes of the emergence of alcohol dependence in rats.

It has been established that chronic alcoholism reduces the learning speed and increases the number of errors, while training prior to the onset of alcoholism mitigates the negative impact of ethanol on memory processes. Additionally, rats with high alcohol motivation exhibit a higher learning speed and fewer errors. Chronic ethanol consumption after training in the radial maze inhibited formation of conditioned reaction in animals with low alcoholic motivation, compared with rats that preferred alcohol. It has been demonstrated that chronic alcoholization reduces the level of anxiety-neurotic reactions in rats with high alcohol motivation, stimulating locomotor and exploratory activity while decreasing emotional reactions in innate behavior. In contrast, in rats with low alcohol motivation, alcoholism increases the level of anxiety. It was found that changes in cognitive-behavioral activity after chronic ethanol consumption correlate with changes in interhemispheric asymmetry of the brain. Changes are shown in the inhibition processes of information processing in the right hemisphere during alcoholization. Inversion of motor asymmetry is more pronounced and sustained in animals with low learning ability in the radial maze. The propensity to alcohol dependence correlates with the level of motor asymmetry, as reflected by the predominance of reliable profiles of the left motor symptoms in rats with high alcohol motivation. Indication's relationship between the level of behavioral activity,

asymmetry and the level of TBK-active products in brain tissue of rats in various schemes combining alcoholization processes and training. Chronic alcoholism leads to an increase in blood lipid concentration in rats. Moreover, in rats with low alcohol motivation, lipid levels in the blood after the completion of alcoholism are higher compared to other rats.

***Key words:*** innate and acquired rat's behavior, alcoholic intoxication, brain tissue

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Пахомова А.О., Говоруха Т.М., Решетнік Є.М., **Коваленко О.А.**, Макарчук М.Ю. Вплив кверцетину на умовну реакцію в Т-подібному лабіринті та на рівень перекисного окислення ліпідів в мозку і печінці алкоголізованих щурів. Вісник КНУ імені Тараса Шевченка. 2009; 54:53-55.
2. **О.А. Коваленко**, Є.М. Овчарик, О.В. Бондаренко, М.Ю.Макарчук Вплив рівня поведінкових реакцій на здатність до навчання у щурів з різним ступенем алкогольної мотивації. Вісник Луганського національного університету імені Тараса Шевченка. 2010; 21(208):54-59.
3. **О.А. Коваленко**, Т.М. Говоруха, М.Ю. Макарчук. Взаємозв'язок когнітивних показників і рівня поведінкових реакцій з ступенем окисних процесів в тканинах мозку у щурів з різною схильністю до алкоголізму. Вісник Черкаського університету. 2011;20:46 – 51.
4. **О.А. Коваленко**, Т.М. Говоруха, О.В. Бондаренко, М.Ю. Макарчук Здатність до навчання та перекисне окиснення ліпідів у мозку щурів з різною схильністю до алкоголізму. Вісник КНУ імені Тараса Шевченка. 2010;13: 32-35.
5. Бондаренко О. Н. Гула, М. Макарчук, Т. Горідько, В. Бабан, **О. Коваленко** Вплив N-стеароїлетаноламіну та хронічної алкоголізації на поведінку щурів у тесті відкрите поле. Вісник Львівського університету. Сер.Біологічна.2013;6:285-293.
6. О.В. Бондаренко, Н. М. Гула, М. Ю. Макарчук, Т. М. Горідько, **О. А. Коваленко**. Вплив N-стеароїлетаноламіну на емоційність та здатність до навчання у щурі. Фізіологічний журнал. 2014;60(5):52-61.
7. Т. М. Horid'ko, Н. V. Kosiakova, А. G. Berdyshev, О. F. Meged, Е. А. Gudz, О. V. Onopchenko, V. S. Asmolkova, V. M. Lozova, Е. V. Tukalenko, О. V. Bondarenko, I. I. Tubalzeva, **О. А. Kovalenko**, M. Y. Makarchuk, N. M. Hula

Antistress effects of N-stearoylethanolamine in rats with chronic social stress. Ukr.Biochem.J. 2017;89(4):68-76.

8. **Olga Kovalenko**, Oleksandr Bondarenko, Irina Tubaltseva, Mukola Makarchuk. Correlation between learning and alcoholization in rats. BIOLOGIJA.2019;65 (2):105–115.

9. **Коваленко О.А.**, Макарчук М.Ю. Міжпівкульна асиметрія головного мозку та метаболічні зміни у щурів з різною алкогольною мотивацією. Вісник КНУ імені Тараса Шевченка.2023;92(5):38-42.

#### **які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. **О. А. Kovalenko**, O. V. Bondarenko, E. N. Ovcharik, M. Yu. Makarchuk Lipid peroxidation of rats with different degree of alcoholic motivation. International life sciences students conference, 2010, Nijmegen, P.51.

2. **О. А. Коваленко**, Є. М. Овчарик, В. М. Бабан, М. Ю. Макарчук Зв'язок навчання щурів в радіальному лабіринті і схильності до алкоголізму при різній схемі поєднання цих двох факторів. Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології, 2010, Київ, С.88.

3. О. В. Бондаренко, **О. А. Коваленко**, Т. М. Говоруха, М. Ю. Макарчук Здатність до навчання та перекисне окиснення ліпідів у мозку схильних до алкоголізму щурів. Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології, 2010, Київ, С.32.

4. **О. А. Коваленко**, О.В. Бондаренко, Є. М. Овчарик, М. Ю. Макарчук Вплив рівня тривожно-невротичних реакцій на здатність до навчання у щурів з різним ступенем алкогольної мотивації при різній схемі поєднання навчання та алкоголізації. V Конгрес українського товариства нейронаук, 2011, Київ, С.91-92.

5. Bondarenko O, Lozova V, Tubaltseva I, **Kovalenko O.**, Tukulenko E, Horidko T, Kosiakova H, Berdyshev A, Meged O, Gudz E, Makarchuk M, Hula N.

Effects of N-stearoylethanolamine on behavior of rats with chronic social stress. VII Congress of the Ukrainian Society for Neuroscience, June 7-11, 2017, Kyiv, Ukraine. (page 26-27)

6. Tkalenko E, Tubaltseva I, Lozova V, **Kovalenko O**, Bondarenko O, Horidko T, Kosiakova H, Berdyshev A, Meged O, Gudz E, Makarchuk M, Hula N. Rats' nociception under chronic social stress and N- stearoylethanolamine administration//VII Congress of the Ukrainian Society for Neuroscience, June 7-11, 2017, Kyiv, Ukraine. (page 61)

7. Тубальцева І., Тукаленко Є., Лозова В., **Коваленко О.**, Бондаренко О., Горідько Т., Косякова Г., Бердишев А., Мегед О., Гудзь Е., Макарчук М, Гула Н. Вплив N-стеароїлетаноламіну на больову чутливість щурів за умов хронічного соціального стресу. VIII Міжнародна наукова конференція Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі та патології, 17-20 жовтня 2017, Київ, Україна, С.101.

8. **O.A. Kovalenko**, O.V. Bondarenko, I.I. Tubaltseva, M.Y. Makarchuk. Correlation between innate behavior, learning in radial maze and alcoholisation in rats// Фізіологічний журнал. 2019; 65 (3S):57-58

9. **Kovalenko O. A.**, Makarchuk M. Yu. Interhemispheric asymmetry of the brain in rats with different alcohol motivations. XIV International scientific and practical conference «Prospects for the development of science and the environment», 2023, Helsinki, P. 46.

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	6
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	12
ВСТУП	13
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	19
1.1. Алкогольна залежність, механізм та наслідки впливу алкоголю на поведінку	19
1.1.1. Соціальні проблеми алкогольної залежності	19
1.1.2. Когнітивні розлади при алкоголізмі	20
1.1.3. Основні метаболічні порушення в органах та системах при алкоголізмі	21
1.1.4. Вроджені відмінності рівня алкогольної мотивації	27
1.2. Дослідження поведінки тварин	31
1.2.1. Вроджені і набуті форми поведінки	31
1.2.2. Особливості когнітивних процесів тварин	32
1.2.3. Дослідження просторового навчання та моторної асиметрії при алкоголізації	33
1.2.4. Моделювання алкоголізму у тварин	37
1.3. Вплив алкоголю на обмін ліпідів.	39
1.3.1. Ліпідний склад крові при алкогольній залежності	40
1.3.2. Перекисне окислення ліпідів при алкогольній залежності	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	48
2.1. Експериментальні тварини та проведений обсяг досліджень	48
2.2. Загальна схема досліджень	48

2.2.1. Схеми дослідження змін вроджених і набутих поведінкових реакцій тварин з різною схильністю до алкогольної залежності, яка сформована після закінчення навчання в радіальному лабіринті (експеримент I)	50
2.2.2. Схеми дослідження змін вроджених і набутих поведінкових реакцій тварин з різною схильністю до алкогольної залежності, яка сформована до початку навчання в радіальному лабіринті (експеримент II)	52
2.3. Модель хронічної алкоголізації щурів	54
2.4. Методики вивчення вродженої та набутої поведінки щурів	55
2.4.1. Методика вивчення поведінки щурів у радіальному лабіринті	55
2.4.2. Методика дослідження вродженої поведінки щурів у відкритому полі	57
2.4.3. Методика дослідження моторної асиметрії тварин	58
2.4.4. Методика вивчення поведінки щурів у хрестоподібному піднятому лабіринті	59
2.5. Методика дослідження кількісного та якісного складу ліпідів мозку щурів	60
2.6. Методика визначення рівня ліпоперексидації в тканинах мозку щурів	61
2.7. Статистична обробка даних	62
РОЗДІЛ 3. ЗМІНИ ВРОДЖЕНОГО ТА НАБУТОГО КОМПОНЕНТІВ ПОВЕДІНКИ ПІД ВПЛИВОМ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ ПРИ РІЗНИХ СХЕМАХ ПОЄДНАННЯ ПРОЦЕСІВ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ І НАВЧАННЯ.	63

3.1. Дослідження набутої поведінки щурів з різною алкогольною мотивацією та при різних схемах поєднання процесів алкоголізації і навчання.	63
3.2. Дослідження вродженої поведінки щурів з різною алкогольною мотивацією та при різних схемах поєднання процесів алкоголізації і навчання в тесті хрестоподібний піднятий лабіринт	69
3.3. Дослідження вродженої поведінки щурів з різною алкогольною мотивацією та при різних схемах поєднання процесів алкоголізації і навчання у тесті відкритого поля на поведінкові реакції	75
3.4. Динаміка показників моторної асиметрії в процесі навчання і під впливом хронічної алкоголізації у щурів з різною схильністю до алкоголю	84
<b>РОЗДІЛ 4. ЗМІНИ ЛІПІДНОГО СКЛАДУ КРОВІ ТА ТКАНИН МОЗКУ ПІД ВПЛИВОМ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ</b>	
4.1. Ліпідний склад крові щурів з різною алкогольною мотивацією під впливом хронічної алкоголізації.	93
4.2. Перекисне окислення ліпідів в мозку алкоголізованих щурів з різною здатністю до навчання і різною алкогольною мотивацією	97
<b>УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	105
<b>ВИСНОВКИ</b>	117
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	118
<b>ДОДАТОК 1. СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ</b>	144

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ААС	–	алкогольний абстинентний синдром
АІ	–	алкогольна інтоксикація
АГ	–	ацетальдегід
АДГ	–	алкогольдегірогеназа
АлДГ	–	альдегіддегірогеназа
АХ	–	ацетилхолін
ВООЗ	–	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ВП	–	відкрите поле
ГАМК	–	γ-аміномасляна кислота
ДА	–	дофамін
КА	–	катехоламіни
Кас	–	коефіцієнт асиметрії
МДА	–	Малоновий діальдегід
НА	–	норадреналін
ПОЛ	–	перекисне окиснення ліпідів
РЛ	–	радіальний лабіринт
С	–	серотонін
ТБК	–	тіобарбітурова кислота
УР	–	умовна реакція
УРАУ	–	умовна реакція активного уникнення
ХПЛ	–	хрестоподібний піднятий лабіринт
ЦНС	–	центральна нервова система
NMDA	–	N-метил-D-аспартат

## ВСТУП

**Актуальність теми дослідження.** Значимість проблеми алкоголізму визначається як його великою розповсюдженістю, так і його важкими соціально-медичними наслідками. За оцінками ВООЗ, захворювання, пов'язані з алкоголем, посідають п'яте місце в групі факторів, що призводять до важких захворювань зі смертельними наслідками в усьому світі. [92;140;147;225;236]. Вплив етанолу на організм залежить від багатьох факторів і має досить різноспрямований характер. Відомо, що алкоголізація в першу чергу порушує вищі функції мозку і може сприяти появі стереотипної поведінки оскільки саме нервова тканина є найбільш чутливою до впливу етанолу [71;105;245]. Клінічні дослідження та тестування на моделях формування алкогольної залежності у тварин показали, що споживання алкоголю впливає на вираженість просторово-моторної асиметрії, а хронічному зловживанню алкоголем передують неспокій і тривожні розлади [9;103;118;138]. Окрім того, алкоголь, як фактор негативного впливу на організм, викликає підвищення рівню окисного стресу та спричиняє інші метаболічні зміни [17;180;191]. В той же час алкоголь може мати певні позитивні властивості, знижуючи вираженість стресових проявів. Зокрема, в ряді досліджень показано зв'язок між збільшенням споживання етанолу, підвищенням рівня пізнавально-поведінкової активності та зниженням тривожності [44;63]. На сьогоднішній день існує серія експериментальних та клінічних спостережень, в яких показано залежність алкогольної мотивації та поведінкової активності від індивідуальних та типологічних властивостей, таких, як сила нервової системи, вихідний рівень активації, емоційна лабільність та тривожність [23;96]. Також показано, що неоднорідність нейрофізіологічних наслідків алкогольної інтоксикації обумовлюється особливостями індивідуальної реактивності систем неспецифічної активації мозку [11;40]. Причини такого великого різноманіття змін викликаних етанолом і механізми їх розвитку і досі лишаються предметом для обговорення і тому досить важко дати їм точну оцінку. В той же час досить обмеженими є дані щодо взаємозв'язку між

вродженими і набутими формами поведінки, рівнем окисного стресу в нервовій тканині, ліпідного обміну із споживанням етанолу.

Оскільки справедливість різних концепцій розвитку та формування алкоголізму і досі лишається предметом дискусії, досить складно дати їм точну оцінку. Тому, в останні роки все більшу увагу привертає комплексний аналіз взаємозв'язку між рівнем алкогольної мотивації та різними аспектами вродженої та набутої поведінки на тваринних моделях для того, щоб зрозуміти механізми цієї хвороби. Використання системного підходу для виявлення відмінностей вроджених аспектів поведінки тварини, динаміки навчання і біохімічних змін в нормі від таких при алкоголізації дозволить наблизитись до розкриття патогенетичних механізмів цього захворювання у людини.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано у рамках науково-дослідних тем кафедри фізіології людини і тварин ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка: «Дослідити системні, клітинні та молекулярні механізми діяльності нервової системи, внутрішніх органів та рухового апарату організму людини та тварин в нормі та патології» (2009-2011, № д/р 0106U005751), «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій» (2011-2015 рр., №11БФ036-01, № д/р 0111U004648) та «Механізми функціонування мозку та вісцеральних систем за умов гострого і хронічного стресу» (2016-2018 № № 16КФ036-04, № д/р 0116 U006379).

**Мета та завдання дослідження.** Метою роботи було встановити закономірності вродженої та набутої поведінки щурів з різним рівнем алкогольної мотивації. Розкрити причинно-наслідкові взаємозв'язки між показниками функціонального стану ЦНС, біохімічними змінами в мозковій тканині і крові та процесами виникнення алкогольної залежності.

Для досягнення поставленої мети вирішували такі завдання:

1. Дослідити рівень тривожності, активації ЦНС при різних схемах поєднання процесів алкоголізації і навчання щурів.
2. Дослідити індивідуальну реактивність та здатність до навчання у

щурів при різних схемах поєднання процесів алкоголізації і навчання.

3. Визначити роль моторної міжпівкульної асиметрії в забезпеченні вродженої і набутої поведінки та у формуванні схильності до вживання алкоголю у щурів.

4. Дослідити якісний та кількісний склад ліпідів крові як показник ступеня впливу етанолу на жировий обмін на різних стадіях хронічної алкоголізації щурів.

5. Дослідити вплив етанолу та навчання на процеси перекисного окислення в тканинах мозку щурів залежно від ступеню схильності до вживання алкоголю.

*Об'єкт дослідження* – поведінка тварин за впливу алкоголізації.

*Предмет дослідження* – вроджена та набута поведінка щурів, перекисне окислення ліпідів і ліпідний обмін за умов хронічної алкоголізації.

*Методи дослідження* – поведінкові, біохімічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлено на тваринних моделях взаємозв'язок між когнітивними параметрами (рівнем інтелекту) та процесом розвитку алкогольної залежності. Вперше встановлено залежність між компонентами вродженої та набутої поведінки щурів і біохімічними змінами в мозковій тканині і крові при різних схемах поєднання процесів алкоголізації і навчання. Встановлено, що рухова міжпівкульна асиметрія головного мозку є одним із визначальних чинників у реалізації як вродженої, так і набутої поведінки тварин і схильності до алкогольної. Розширено загальні уявлення щодо впливу алкоголю залежно від схильності до алкогольної залежності на поведінку та стан нервової системи щурів, включаючи в себе зміни базових показників її функціонального стану таких як сила нервових процесів, рівень активації, латералізації функцій, емоційною лабільність. Отримали подальший розвиток комплексний аналіз поведінки за впливу патогенних факторів етанолу, визначення тенденцій розвитку алкогольної залежності.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати дослідження розширюють існуючі уявлення про вплив хронічної алкоголізації на ЦНС та поведінку, вони визначають перспективні напрямки подальших досліджень механізмів реалізації посталкогольних поведінкових ефектів. При цьому застосований методологічний підхід може використовуватися як для подальшої розробки даної наукової проблеми, так і для визначення ефективності профілактики і засобів корекції спричинених алкоголізацією поведінкових розладів. Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес при читанні курсів лекцій з фізіології ЦНС, патологічної фізіології та фармакології для студентів кафедри фізіології людини і тварин Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

**Особистий внесок здобувача.** Особистий внесок дисертанта в роботу полягає у визначенні разом з науковим керівником актуальності, мети та завдань роботи, формулюванні основних положень та висновків. Автором написано огляд літератури, проведено експериментальні дослідження, зроблена статистична обробка результатів, їх узагальнення та науковий аналіз.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення та результати досліджень були представлені та обговорені на V Міжнародній науковій конференції «Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології» (Київ, 2010р.), Міжнародній конференції з природничих наук «International Life Sciences Students' Conference» (Неймеген, Нідерланди, 2010р.), V Конгресі українського товариства нейронаук (Київ, 2011р.), VII Міжнародна наукова конференція студентів і аспірантів «Молодь і поступ біології» (Львів, 2011), VII Congress of the Ukrainian Society for Neuroscience, (Kyiv, 2017), XX з'їзд Українського фізіологічного товариства (Київ, 2019), XIV International scientific and practical conference «Prospects for the development of science and the environment» (Helsinki, Finland, 2023).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 16 робіт: 9 статей у фахових наукових виданнях України, 7 – у вигляді тез доповідей на профільних наукових національних та міжнародних конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, розділів огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, двох розділів результатів власних досліджень та їх обговорення, узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел, який нараховує 246 посилань. Дисертація викладена на 146 сторінках і проілюстрована 29 рисунками, містить 2 таблиці.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 АЛКОГОЛЬНА ЗАЛЕЖНІСТЬ, МЕХАНІЗМ ТА НАСЛІДКИ ВПЛИВУ АЛКОГОЛЮ НА ПОВЕДІНКУ

##### 1.1.1. Соціальні проблеми алкогольної залежності

Значимість проблеми алкогольної залежності визначається як великою поширеністю (670 тис. або 135,9 на 10 тис. населення, тільки тих, що перебувають під диспансерно-динамічним спостереженням у наркологічній службі України), так і важкими соціально-медичними наслідками [92;140;147;222;225;236].

Алкогольна хвороба є тільки одним з багатьох наслідків вживання алкоголю. У числі останніх – жирова дистрофія печінки, гіпертонія, гіперліпідемія, ожиріння, гепатит, цироз печінки, гастрит, панкреатит, подагра, інсульт, раптова смерть, кардіоміопатія, травматизм, частішання застуд, пневмонія, емфізема, шкірні захворювання, рак, епілептичні напади, полінейропатії, депресія, залежність, алкогольні психози, психоорганічний синдром, алкогольний синдром плоду та ін. [225;236].

За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, ріст проблем, пов'язаних зі споживанням алкоголю, визначається ростом кількості алкоголю, що споживається на душу населення. У більшості країн споживання спиртних напоїв в останні роки стабільно високе, і наша країна не є виключенням. Європа взагалі є контингентом з найвищим рівнем споживання алкоголю у світі. На кожного громадянина України, включаючи дітей, вагітних, старих, доводиться близько 25 мл чистого алкоголю на добу, а якщо виключити дітей і людей, що не вживають алкоголь, ця цифра збільшиться вдвічі. А це означає, що суспільство в цілому наближається до порога небезпечного пияцтва [163].

На індивідуальному рівні має місце взаємозв'язок «доза-реакція»: ризик проблем зі здоров'ям зростає із збільшенням споживання алкоголю. Так, близько 10% всіх смертей людей у віці від 16 до 70 років, а також до 20% всіх госпіталізацій обумовлені вживанням алкоголю [147;222;236].

### 1.1.2. Когнітивні розлади при алкоголізмі

Ускладнення з боку нервової системи, пов'язані з алкоголізмом, відомі протягом століть. Однак незважаючи на інтенсивне дослідження алкогольних уражень нервової системи, до теперішнього часу багато аспектів цих розладів залишаються недостатньо вивченими.

Алкоголь вважається найбільш частим екзогенним токсином, що викликає енцефалопатію [128]. При цьому прогресуюче порушення інтелектуальних функцій є характерною особливістю алкоголізму [157;200]. Когнітивні порушення у осіб, які страждають на хронічний алкоголізм, виявляються у 50-70% випадків, в 10% випадків вони носять виражений характер, що досягає ступеня деменції [204;205]. Вважається, що деменція, пов'язана з алкоголізмом, становить від 5 до 10% всіх випадків деменції, особливо у осіб молодого віку [130]

Вживання алкоголю вважається пов'язаним із дефіцитом когнітивних функцій, пов'язаних із дорсолатеральною префронтальною корою, а також зі змінами функцій пам'яті, пов'язаних із скроневою часткою [159]. Гостре вживання алкоголю порушує когнітивні функції виконавчого типу і що запій може бути пов'язаний із порушенням когнітивних функцій у робочій пам'яті та завданнях розпізнавання образів [185].

Є декілька патогенетичних механізмів, здатних викликати когнітивні порушення у хворих на алкоголізм. Причиною виникнення когнітивних порушень у осіб, що зловживають алкоголем, крім токсичної дії алкоголю та енцефалопатії Верніке-Корсакова, можуть бути інші дефіцитні розлади (зокрема, пелагра, обумовлена дефіцитом нікотинової кислоти), хвороба Маркіафави-

Биньями, токсична лейкоенцефалопатія, а також печінкова енцефалопатія, повторні черепно-мозкові травми, хронічний менінгіт, синдром апное уві сні, супутні алкоголізму хвороба Альцгеймера або судинна деменція [77;127;130;152;192]. Не всі види алкогольних напоїв пов'язані з ризиком розвитку деменції: вживання пива збільшує ризик виникнення деменції, а вживання червоного вина - знижує цей ризик [60].

Алкогольна деменція характеризується домінуванням порушень виконавчих функцій, обумовлених ураженням передніх відділів головного мозку [159;84]. Серед клінічних особливостей цього стану слід також назвати зорово-просторові та перцептивні розлади, порушення пам'яті життєвих подій. Когнітивні порушення часто поєднуються з афективними та особистісними розладами, причому майже 80% пацієнтів страждають від різного ступеня депресії [113].

Однією з причин когнітивних розладів при алкоголізмі є дефіцит нікотинової кислоти або ніацину. Клінічно цей стан проявляється у вигляді пелагри (італ. Pelle Agra - від грубої або потрісканої шкіри). Дефіцит триптофану, попередника ніацину, також може призвести до пелагри. Окрім дефіциту нікотинової кислоти, дефіцит вітаміну В6 також може відігравати певну роль у патогенезі пелагри [17;205]. Пелагра характеризується ураженням трьох основних систем: шлунково-кишкового тракту, шкіри та нервової системи. При алкоголізмі може розвинутися дефіцит нікотинової кислоти без клінічно виражених шлунково-кишкових або шкірних проявів. У цих пацієнтів відзначається лише нервово-психічний дефіцит [17; 100].

### 1.1.3. Основні метаболічні порушення в органах та системах при алкоголізмі

При ентеральному вживанні алкогольних напоїв молекули етилового спирту проникають в усі органи і тканини й беруть активну участь практично у всіх метаболічних процесах [101]. Тому доцільно розглянути наслідки для тих, хто зловживає алкоголем.

При тривалому і систематичному надходженні певної кількості шкідливих токсинів в організм людини або тварини відбувається адаптація організму. Це відбувається різними способами. Зокрема, він може посилювати або створювати нові адаптивні системи, які нейтралізують шкідливі фактори [11;40;77]. Систематичне вживання великої кількості етанолу призводить до стійких порушень обміну речовин. Крім того, значні концентрації АГ індукують формування адаптивної захисної системи ферменту. Відбувається зниження концентрації АГ до величин не здатних забезпечити його функції. Вироблення власного АГ пригнічується, а власний АГ організму виводиться з введеного етанолу. Цей дефіцит викликає постійне бажання вживати алкоголь. Так розвивається алкоголізм. Адаптивні ферменти в організмі існують доти, доки існує індуктор, що викликав їх утворення. Звідси видно, що вживання алкоголю у будь-якій формі під час лікування та після нього неприпустиме, бо підтримує активність адаптивної системи [37; 40;137].

При алкоголізмі звичайно ушкоджується декілька ферментних систем. При вживанні етанолу до того, як він буде знешкоджений адаптивною ферментною системою, він може викликати зміни багатьох ферментів, зумовлюючи глибокі порушення обміну речовин, які носять тотальний характер, це стосується буквально всіх видів обміну. Порушуються такі життєво необхідні процеси як синтез білка, окисно-відновні процеси, трикарбоневий цикл, процеси карбоксилювання та ін., що визначають загальний стан обміну речовин при вказаних патологіях [ 81;106;190].

В п л и в а л к о г о л ю н а б і л к о в и й о б м і н. При алкоголізації гальмується синтез білків. Це відбувається внаслідок змін в структурі та функціях мембран рибосом – органоїдів клітини, в яких синтезується білок; порушення активності ферментів аміноацил-тРНК-синтетаз, котрі беруть участь в реакціях активування амінокислот – первинної ланки синтезу білків; дефіциту іонів магнію, необхідних для етерифікації амінокислот та інших причин. Зменшується також синтез РНК та ДНК [3; 12;207].

Зниження синтезу білків як ферментних, так і структурних, веде до пригнічення процесів регенерації, самовідновленню і розвитку атрофічних процесів в органах, в тому числі в головному мозку (алкогольна енцефалопатія) [162;167].

Етанол пригнічує активність ферментів, що беруть участь в утворенні чоловічого статевого гормону – тестостерону. Знижується рівень тестостерону в крові чоловіків і біологічна складова статевої активності у чоловіків [198;121].

Вплив алкоголю на мозок людини. Через високу концентрацію води та жиру мозок людини збирає та зберігає більше етанолу, ніж інші органи. Тому все більше визнають руйнівний вплив етанолу на мозок. По-перше, алкоголь є абсолютним джерелом енергії. А наш мозок є найактивнішим споживачем енергії. Від низької концентрації алкоголю (бар'єрний стандарт – 100 г пива) відбувається коагуляція (злипання) еритроцитів. Такі згустки закупорюють дрібні капіляри. Частина мозку, які кровопостачаються закупореними капілярами, відчувають дефіцит кисню і взагалі крові. Далі три наслідки - тромб швидко розсмоктується - отруєння проходить. Капіляри лопаються або довго залишаються закритими. Частина мозку, якій не вистачає поживних речовин, відмирає і заміщується сполучною тканиною. Поперечний розріз мозку алкоголіка являє собою суцільну мозаїку нервів і сполучної тканини. Вживання 100-200 г горілки в день залишає близько половини від нейронів через 20-30 років, замінюючи частину сполучною тканиною. [3;81;200].

Дослідження з використанням різних методів показують, що алкоголь порушує процес обробки інформації в мозку. При алкоголізмі розвивається атрофія мозку. Маса мозку зменшується, відстань між борознами на поверхні мозку збільшується, шлуночки розширюються. Виявлено кореляцію між ступенем змін головного мозку та кількістю алкогольних напоїв, випитих пацієнтами за життя [105;200]. Найбільш чутлива до етанолу кора головного мозку, де процеси дегенерації відбуваються більш інтенсивно. При алкогольній енцефалопатії спостерігається не тільки розширення шлуночків, а й дефекти

утворення мамілярних тіл. Порушення роботи цих структур призводить до проблем з короткочасною пам'яттю та увагою [69;167;184;201].

При алкоголізмі комплексно порушуються функції центральної нервової системи. Нейропсихологічні дослідження підтвердили характерні симптоми ослаблення когнітивних процесів - абстрактного мислення, зниження здатності розв'язувати зорово-просторові задачі, підвищення агресивності. [167;184].

Вживання невеликих кількостей етанолу призводить до виникнення станів збудження в результаті ослаблення гальмівних процесів. Триває довго і характеризується порушенням психомоторних функцій, розвитком ейфорії, зниженням самоконтролю. Симптоми впливу алкоголю на нервову систему дуже різноманітні. Психіатричні відхилення, такі як галюцинації, оніміння частин тіла, м'язові спазми, іноді швидка слабкість кінцівок, схожа на «ватяні ноги». Часто виникає параліч окремих груп м'язів, в першу чергу нижніх кінцівок. Навіть після невеликої кількості алкоголю судинорухові центри пригнічуються, що призводить до розширення судин шкіри [20;168].

**Ш л у н к о в о – к и ш к о в а п а т о л о г і я.** Хворі на хронічний алкоголізм часто скаржаться на порушення діяльності шлунково-кишкового тракту [26].

Серед органів травної системи особливе місце займає печінка. Це головна хімічна лабораторія організму, що виконує антитоксичні функції і бере участь у всіх видах обміну речовин: жировому, білковому, вуглеводному, водному. Під дією алкоголю порушується функція печінки і розвивається алкогольна хвороба печінки [81].

Розрізняють три основні форми алкогольної хвороби печінки: стеатоз, гепатит і цироз. Найбільш поширеною формою ураження печінки є ожиріння печінки. Алкогольний гепатит і цироз розвиваються приблизно у 15-20% хронічних алкоголіків. Багато фахівців вважають, що більшість хворих на цироз проходять стадію алкогольного гепатиту. У деяких пацієнтів цироз розвивається через пізню стадію обструкції печінкової вени, тобто розвиток перивенозного фіброзу, який може бути вже в жировій фазі та викликати цироз, пропускаючи пізню стадію. [75; 177].

Споживання етанолу збільшує здатність ендотоксинів просочуватися через стінку кишківника в кров. Потрапляючи в печінку, вони активують клітини Купфера, які, своєю чергою, вивільняють цитокіни для регулювання запалення. При вживанні алкоголю рівень цитокінів підвищується, що призводить до прогресуючого алкогольного гепатиту. АГ, цитокіни та астроцити, взаємодіючи між собою, беруть участь у розвитку термінальної стадії алкогольного ураження печінки – цирозу. У фізіологічних умовах ці клітини накопичують запаси вітаміну А. При активації цитокінами або підвищенням артеріального тиску вони зазнають деяких структурних змін, втрачають запаси вітаміну А і починають виробляти фіброзні тканини. Розростання фіброзної тканини навколо кровоносних судин призводить до їх звуження і порушує постачання клітин печінки киснем [40].

Алкогольна хвороба печінки часто розвивається у людей з невеликим ступенем алкогольної залежності. Зазвичай у них немає алкогольного абстинентного синдрому, вони можуть вживати велику кількість алкоголю протягом багатьох років і тому входять до групи високого ризику ураження печінки [109].

**Порушення серцево-судинної системи.** Основними клінічними формами серцево-судинних захворювань є алкогольна гіпертензія та алкогольна кардіоміопатія. Алкогольна кардіоміопатія розвивається не у всіх хворих на хронічний алкоголізм, але водночас вона може виникнути у хворих з відносно невеликим алкогольним стажем. Навіть здорові люди можуть відчувати аритмію після вживання великої кількості алкоголю. Зловживання алкоголем сприяє розвитку і прогресуванню гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця і часто є безпосередньою причиною інфарктів [19].

Вживання алкоголю також зміщує кислотно-лужний баланс крові в кислу сторону, що призводить до збільшення споживання аскорбінової кислоти та зменшення запасів вітаміну В<sup>-1</sup> як у крові, так і в мозку [3;95]. Алкоголь токсично впливає на кровотворення, 30% хронічних алкоголіків у важкій стадії мають гігантоклітинну анемію [36].

**Порушення дихання.** Дихальний процес складається з чотирьох стадій, порушення кожної стадії призводить до серйозних дихальних розладів. У хворих на ранній хронічний алкоголізм спостерігається певна стимуляція функції зовнішнього дихання, збільшується хвилинний дихальний об'єм [94]. Проблеми з диханням посилюються в міру прогресування алкоголізму. Можливі хронічні бронхіти, трахеїти, емфізема легенів, туберкульоз, що значно погіршуючи перебіг алкоголізму- в основному через різке ослаблення захисних сил організму внаслідок вживання алкоголю [91].

**Видільна система.** У більшості хворих на алкоголізм видільна функція нирок порушується внаслідок шкідливого впливу алкоголю на ніжний нирковий епітелій. Підвищується виділення багатьох цінних і необхідних для нормального функціонування організму речовин - головним чином електролітів калію, натрію, кальцію, магнію, які самі по собі мають серйозні наслідки для організму. Зловживання алкоголем також призводить до запалення в нирках, порушення мінерального обміну і утворення каменів [93].

**Ендокринна система.** Токсична дія на залози внутрішньої секреції, головним чином на статеві залози, проявляється зниженням статевої функції. Хронічна алкогольна інтоксикація викликає негативні зміни в гіпофізі, надниркових і статевих залозах. Окрім того, уражається підшлункова залоза – розвивається алкогольний панкреатит. Дослідження показали, що алкоголь порушує роботу систем гормональної регуляції артеріального тиску і гідроелектричного балансу, впливаючи на рівень двох гормонів в крові - вазопресину і діуретичного пептиду, показники яких у хворих на алкоголізм зменшені [119].

Вплив на ендокринну систему також проявляється підвищенням синтезу в організмі катехоламінів, глюкокортикоїдів і серотоніну. ХА істотно підвищує проникність гематоенцефалічного бар'єру для біологічно активних речовин. У тварин, які зазнали тривалої алкогольної інтоксикації, спостерігали однотипні зміни рівня моноамінів у периферичній крові, гіпоталамусі та інших лімбічних структурах [32;209].

Ефекти стресу від етанолу та АГ базуються на їх здатності сильно впливати на їхні катехоламінергічні структури. При гострій інтоксикації в крові підвищується концентрація норадреналіну і адреналіну, завжди спостерігається їх виділення з сечею. Це є результатом посилення біосинтезу і вивільнення норадреналіну з нервових закінчень, зниження його кліренсу, а також посилення біосинтезу і вивільнення адреналіну з надниркових залоз. ХА характеризується загальним підвищенням активності симпатико-адреналової системи. При цьому відбувається посилення біосинтезу, вивільнення, реабсорбції, швидкості метаболізму катехоламінів і підвищення їх вмісту в крові [78;196].

Метаболічні зміни у хронічних алкоголіків настільки глибокі, що у них часто спостерігається, як і у діабетиків, накопичення в крові так званих кетонових тіл (ознака діабету). Кетоацидоз характеризується зміною вмісту ряду гормонів, що залежать від вуглеводного обміну, зі зниженням рівня інсуліну і підвищенням рівня гормонів-антагоністів. Спричинені алкоголем порушення вуглеводного обміну проявляються переважно гіпоглікемією, що зумовлено впливом на механізм глікогенезу та секреції інсуліну [95;119].

При алкоголізмі спостерігаються певні імунологічні зміни у вигляді зниження або підвищення (залежно від форми алкоголізму) рівня і кількості Т- і В-лімфоцитів, імуноглобулінів. Відбувається порушення водно-електролітного співвідношення. Вони пов'язані зі зниженням секреції антидіуретичного гормону і підвищенням секреції реніну в наслідок прямої дії етанолу. Це призводить до посилення діурезу, який при помірній інтоксикації збільшується на 30-40%. Важко назвати процес, чи орган, функціонування якого в організмі не порушувалось би в наслідок ХА [119;162;194].

#### 1.1.4. Вроджені відмінності рівня алкогольної мотивації

Про наявність вродженої схильності до вживання алкоголю свідчить низка експериментальних даних [25]. Численні клініко-генеалогічні дослідження показали дуже велику роль вродженої схильності у розвитку алкоголізму.

Класичними стали дослідження близнюків, які показали високу конкордантність по алкоголізму у монозиготних близнюків (до 70%), і у дизиготних (40-45%) близнюків [13;14;85;156].

Недавні дослідження показують, що підвищена мотивація до вживання алкоголю у тварин і схильність до алкоголю у людей можуть бути пов'язані з фізіологічними та біохімічними процесами метаболізму тканин, що в кінцевому підсумку визначає характеристики специфічної психофізіологічної функції [14;85].

Багаторазові дослідження показали, що різні лабораторні тварини (миші, щури, примати, мурчаки) при вільному доступі до алкоголю діляться на 3 групи: з високим рівнем добровільного вживання алкоголю, низьким або повною добровільною відмовою від вживання алкоголю та помірним споживанням алкоголю. Через різні схрещування отримано багато інбредних ліній тварин з різним ступенем алкогольної стимуляції [25;174].

Щури, які відрізняються за схильністю до вживання алкоголю (лінія Еріксона), піддавалися багаторічним дослідженням для з'ясування фізіологічних міжлінійних відмінностей. Вони не мали відмінностей за добовим ритмом вживання алкоголю, але у щурів лінії з високим рівнем алкогольної мотивації спостерігався підвищений, явно токсичний рівень алкоголю. Швидкість виведення етанолу з крові щурів була схожою у обох ліній, але рівень ацетальдегіду був вищим у лінії з низькою схильністю. Під час алкогольного метаболізму рівень бета-оксибутирата та ацетоацетата в печінці у щурів схильних до вживання алкоголю був достовірно більш високим. Це вказує на відмінності у стані внутрішньо-мітохондріального редокс-ланцюга клітин печінки цих груп щурів під час метаболізму алкоголю. Таким чином існують міжлінійні відмінності для альдегідного метаболізму [111].

Загалом, ацетальдегід, як психоактивний агент, має велике значення у прояві поведінкових ефектів етанолу. Було досліджено вплив ацетальдегіду на механізми позитивного підкріплення мозку та ейфорію, що лежить в основі патологічної тяги до алкоголю [14;43;142]. Вважається, що механізм цього

потягу пов'язаний із локалізованими рівнями ацетальдегіду в мозку, які змінюються після вживання алкоголю та залежать від функціонування печінки і систем метаболізму етанолу та ацетальдегіду в мозку [13; 152;178].

Дослідниками (Островський Ю.М.) було встановлено, що щури, відібрані для отримання переважно 5% етанолу або води, відрізнялися за швидкістю обміну етанолу, ацетальдегіду та інших двовуглецевих сполук, а також за формуванням метаболічних адаптацій систем обміну альдегідів під час тривалого впливу алкоголю на цих тварин [208].

В експериментах з щурами, які відрізнялися за перевагою етанолу порівняно з водою, підвищена активність каталази була виявлена у щурів, які віддають перевагу етанолу. Це, очевидно призводить до збільшення утворення ацетальдегіду внаслідок дії цієї системи з подальшим окисленням системою АлДГ. З іншого боку, відомо, що у мишей, які віддають перевагу етанолу, процеси ліпопероксидації протікають активніше, ніж у мишей, які віддають перевагу воді [125;111;190], а оскільки в пероксисомах етанол перетворюється на ацетальдегід у присутності  $H_2O_2$ , каталаза діє як антиоксидантний фермент, що перетворює пероксид, і запобігає утворенню гідроксильних радикалів [20;82;190]. У цьому випадку (з утворенням  $H_2O_2$ ) підвищення активності каталази має захисну дію на цитохром P450. Дійсно, було показано, що в присутності інгібіторів каталази - азиду натрію і гідроксиламіну - швидкість інактивації цитохрому P450 збільшується [40;190].

В раніше опублікованих роботах намагалися обґрунтувати відмінності у перевазі тварин щодо етанолу різною активністю печінкового АДГ і АлДГ у тварин, які п'ють етанол і тварин, які відмовлялися від алкоголю [142], тобто у щурів, які віддають перевагу етанолу, створюються найсприятливіші умови для окислення ацетальдегіду до ацетату завдяки високій активності ферментів, які блокують перехід ацетальдегіду з печінки в кров і прояв його токсичних і прямих впливів на ЦНС, який є одним із визначальних факторів схильності до вживання алкоголю. Також у тварин без вродженої схильності до алкоголю не

спостерігалось підвищення активності каталази на початку примусової хронічної алкоголізації [82;190].

Крім того, ряд експериментальних і клінічних біохімічних досліджень показали, що вроджена схильність до зловживання алкоголем корелює з поганим функціонуванням, порушенням функції «системи підкріплення мозку», розташованої в лімбічних структурах головного мозку. У тварин зі схильністю до вживання алкоголю в цих структурах виявляється низький рівень дофаміну, а у пацієнтів із сімей батьків-алкоголіків низький рівень дофаміну та зміни його метаболізму залежно від параметрів плазми крові [168].

Описані вище дані свідчать, що проводячи вивчення поведінкових показників після алкоголізації важливим є врахування індивідуальної схильності щурів до алкоголю.

## 1.2. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОВЕДІНКИ ТВАРИН

### 1.2.1. Вроджені і набуті форми поведінки

Будь-який організм отримує майже все, що йому необхідно для життєдіяльності, із зовнішнього середовища. Складний комплекс адаптивних рухових форм поведінки для задоволення певної потреби організму, яка проявляється в цілеспрямованій діяльності, називається поведінкою. Поведінка - це сукупність фізіологічних і психічних процесів [220].

Вродженими називаються ті моделі поведінки, які є генетично запрограмованими і їх практично неможливо змінити. Набуті — це всі форми індивідуальних пристосувальних реакцій, які виникають на основі особистого досвіду живого організму, на основі процесу навчання [34;87;98;141;220].

Навчання базується на подіях у нормальному природному житті тварини, таких як розвиток навичок пошуку певних видів їжі, уникнення небезпечної місцевості, взаємодія з іншими тваринами, видами тощо. У лабораторних умовах можна спостерігати, як тварина засвоює дії, які задає експериментатор. Прикладами можуть бути умовний рефлекс «слиновиділення» собаки, тобто слиновиділення, коли тварина входить у приміщення, де вона отримувала підкріплення під час експерименту; пошук виходу з лабіринту щуром; уникнення больових подразників; клювання птахами гудзиків під впливом певних подразників тощо [135; 214; 230;242;220]

Форми навчання досить різноманітні, але в цілому поділяються на 3 основні категорії: неасоціативне навчання, асоціативне навчання та пізнавальні процеси [231;220].

В даній роботі за мету ставиться дослідження поведінкових реакцій в основі яких лежать саме когнітивні (пізнавальні) процеси.

### 1.2.2. Особливості когнітивних процесів тварин

Термін «когнітивні» або «пізнавальні» процеси використовуються для опису таких типів поведінки тварин або людини, в основі яких лежить не умовнорефлекторна реакція на вплив зовнішніх подразників, а формування внутрішнього уявлення про події та зв'язки між ними [211;220]. Наявність цих проявів спостерігається, коли суб'єкт (тварина або людина) виконує дію без впливу будь-якого реального фізичного подразника. Це може статися, наприклад, коли він отримує інформацію з пам'яті або подумки заповнює відсутні елементи активного подразника. На цьому етапі формування ментальних карт може ніяк не проявлятися в діяльності організму і виявлятися лише пізніше, в певний час [188;223]. Внутрішні уявлення здатні відтворювати найрізноманітніші сенсорні інформаційні процеси, не тільки абсолютні, а й відносні сигнатури стимулів, а також відносини між різними стимулами і між подіями, фактами попереднього досвіду. В образному вираженні тварина створює внутрішній образ світу, що складається з комплексу уявлень «що», «де», «коли». Вони лежать в основі обробки інформації про часові, числові та просторові характеристики навколишнього середовища і тісно пов'язані з процесами пам'яті [211;220]. Одну з перших теорій про роль ідей у навчанні висунув Е. Толмен у 1930-х рр. Він досліджував поведінку щурів за допомогою лабіринтів різної конструкції та зазначав, що у процесі навчання тварина утворює «когнітивна карта» всіх ознак лабіринту та його «мислинневий план». Вивчаючи ці процеси, він виявив, що тварина може змінювати свою траєкторію відповідно до того, чи є коротші шляхи, тобто тварина будує свою поведінку на основі цього «мислинневого плану». Крім того, він також виявив поліморфізм здатності до навчання в Т-подібному лабіринті у нелінійних морських свинок вимірюючи здатність навчатись отримувати їжу в кінці лабіринту [135;182]. Щоб дістатися до кінця лабіринту і отримати позитивне підкріплення у вигляді їжі, щур повинен пройти через безліч тупиків. Чим «розумніша» мишка, тим швидше вона навчиться уникати тупиків. І далі Трайон у 1942 році показав, що,

схрещуючи лінії «розумних» з «розумними» або «нерозумними» з «нерозумними», протягом 18 поколінь можна отримати «розумні» або «нерозумні» лінії тварин [153]. У популяції лабораторних щурів генетики виявили поліморфізм у швидкості рефлексів пересування, що виробляють їжу. У відповідь на світловий (спалах лампи) або звуковий сигнал (дзвінок) щури повинні були присісти на визначену платформу в клітці, після чого подавалась їжа. Середня швидкість утворення умовного рефлексу в групі з 60 піддослідних щурів дорівнювала 22,8 конкордацій і коливалася від 3 до 93 конкордацій. Тому існують індивідуальні відмінності в здатності до навчання тварин. Із досліджуваної популяції щурів відібрано дві лінії, які відрізнялися швидкістю умовного рухового рефлексу пошуку їжі. Аналіз цих тварин показав, що розподіл цієї ознаки суттєво не відрізнявся від нормального, що дозволило розрахувати індекс спадкових ознак, який був досить високий, 0,34. Відбір за здатністю до навчання призвів до збільшення маси мозку, особливо гіпокампу. Зернисті нейрони гіпокампа беруть безпосередню участь у зберіганні слідів минулого досвіду. Було виявлено кореляцію між розміром гіпокампа та здатністю генерувати умовні реакції уникання в генетично гетерогенній популяції мишей [131]. Таким чином все вище сказане свідчить про те, що незважаючи на певні загальні, генетично запрограмовані, принципи поведінкових реакцій у лабораторних тварин, існує певна варіабельність по їх здатності до навчання. Проводячи експерименти по впливу різних факторів на поведінкові реакції популяцій лабораторних тварин дуже важливо враховувати дані особливості.

1.2.3. Дослідження просторового навчання та моторної асиметрії при алкоголізації.

Просторове навчання можна віднести до когнітивних форм навчання, що властиві більшою мірою дорослим тваринам з високорозвиненою нервовою системою. При когнітивних формах навчання відбувається оцінка ситуації, в якій

беруть участь вищі психічні процеси; при цьому використовується як минулий досвід, так і аналіз наявних можливостей, в результаті чого і формується оптимальне рішення [136]. У мозку ссавців тім'яна кора, неокортекс, парагіпокампальна кора та гіпокамп синергетично відіграють ключову роль у тонкому налаштуванні регуляції просторової пам'яті [6;70].

Аналіз навчання «просторовим» навичкам це одне з найбільш розповсюджених напрямків в аналізі когнітивних процесів у тварин —, головним чином, завдяки введенню в лабораторну практику методів водного та радіального лабіринту. Існує навіть тенденція вважати ці феномени основними проявами когнітивної діяльності тварин (в дійсності в цю категорію входить значно більший ряд індивідуально-приспосувальних реакцій тварин, в тому числі довербальні поняття, здатність до освоєння та використання символів, яка була виявлена при навчанні мов-посередників, та ін.) [199;220]. Методом радіального лабіринту можна оцінювати такі категорії просторової пам'яті, як робоча та референтна. Робочою пам'яттю називають звичайно збереження інформації в межах одного досліду. Референтна пам'ять зберігає інформацію, необхідну для освоєння лабіринту в цілому [199].

Хронічне вживання алкоголю пов'язано зі змінами в одразу кількох сферах пізнання і навчання [128;127], причому сфери виконавчого функціонування та пам'яті є найбільш вразливими до впливу алкоголю.

Вплив етанолу на просторове навчання проявляється в погіршенні просторової пам'яті, зокрема робочої пам'яті при виконанні різних завдань [24;123]. Більше того, хронічне вживання етанолу протягом тривалого часу (щонайменше 28 тижнів) призводить до очевидних постійних порушень просторової орієнтації. Доведено, що хронічне вживання етанолу погіршує виконання багатьох завдань на просторове навчання та пам'ять, навіть якщо тварини тривалий час не вживали етанол перед тестуванням. Наприклад, хронічне вживання етанолу погіршує навчання в лабіринті Хебба-Вільямса, а також просторове навчання і пам'ять, і збільшує розпад раніше вивченої просторової реакції [169;186]. Однак, не всі дослідники спостерігали погіршення в просторовому навчанні та завданнях на

пам'ять. Цікаво, що подібно до ефектів гострого прийому етанолу, хронічне вживання етанолу протягом 14 і 20 тижнів може покращити виконання непросторових завдань [199]. Хоча дані літератури не є однозначними, схоже, що хронічне вживання етанолу може погіршити просторове навчання і пам'ять у щурів, навіть якщо тваринам дають тривалий (8 тижнів) період відновлення без наркотиків. У алкоголіків, які довго утримувалися від алкоголю, зміни в просторовій обробці зберігалися після закінчення вживання алкоголю, тоді як інші сфери когнітивних функцій відновлювалися при тривалому утриманні [55].

Існує кілька можливих механізмів, за допомогою яких хронічне вживання етанолу може впливати на виконання просторових завдань. Наприклад, хронічне вживання етанолу може 1) змінювати відповідні нейромедіатори в гіпокампі, 2) змінювати нейроанатомію гіпокампу або 3) змінювати експресію білків-рецепторів нейромедіаторів у гіпокампі. Хронічне споживання етанолу змінює холінергічну систему у щурів, що, як було показано, погіршує виконання багатьох завдань, які вимагають використання просторової інформації. Крім того, системні ін'єкції фізостигміну (0,05 мг/кг), введені за 20 хвилин до тестування, усували ці порушення. Хронічне вживання етанолу також змінює багато біохімічних маркерів ацетилхоліну. Наприклад, після 8 тижнів хронічного вживання етанолу зміни включають зниження вмісту ацетилхоліну в гіпокампі, активності холіноацетилтрансферази в гіпокампі та вивільнення ацетилхоліну в гіпокампі. Крім того, хронічне споживання етанолу зменшує натрій-залежне, високоафінне поглинання холіну у фракціях гіпокампу [1;242]. Ці зміни в ацетилхоліні є оборотними після 8 тижнів хронічного вживання етанолу, але здаються постійними після 28 тижнів хронічного вживання етанолу. Крім того, 28 тижнів хронічного вживання етанолу спричинили погіршення в навчанні та завданнях на пам'ять, і ці порушення посилювалися, якщо завдання вимагали використання просторової інформації [55]. Цікаво, що ці порушення, схоже, обмежуються холінергічною системою гіпокампу, оскільки трансплантація ембріональної тканини, багатой на холінорецептори, в гіпокамп полегшувала поведінкові розлади.

Клінічні дослідження та тестування на моделях формування алкогольної залежності у тварин показали, що споживання алкоголю впливає також на вираженість просторово-моторної асиметрії. В основі такої асиметрії мозку лежить різна організація функціональних систем лівої і правої півкулі, яка визначається багатьма факторами (анатомічними, нейрохімічними, імунологічними, електрофізіологічними). На сьогодні загальноновизнаним є факт порушення міжпівкульних взаємовідносин у генезі психічних розладів [103;175;241]. Набагато гірше вивчена роль змін функціональної асиметрії мозку у формуванні залежності від психоактивних речовин.

Низка досліджень міжпівкульної асиметрії головного мозку у хворих на алкоголізм описують головним чином зміни що проявляються у значному нагромадженні ліволатеральних ознак сенсомоторного домінування порівняно з нормою, що може свідчити про переважання в них правих структур мозку й навіть про латералізацію алкогольної домінанти [61; 72;181]. Частина дослідників пов'язує переважання правопівкульних (або ліволатеральних) ознак домінування з конституційними особливостями хворих, що зумовлюються можливими мозковими дефіцитами у схильних осіб [2;164]. Це перегукується з ідеєю Міллера про те, що у наркоманів і алкоголіків їх "когнітивний стиль" пов'язаний із вихідною нейропсихологічною недостатністю, що відображає більше конституціональні риси когнітивного стилю, ніж ушкодження різних відділів мозку психоактивними речовинами [108]. Інші автори розглядають зміну асиметрії як наслідок латералізованої дії алкоголю на півкулі головного мозку, у вигляді зниження функціональної активності правої півкулі, що підтверджують численні електрофізіологічні та нейро-психологічні дослідження [22;58]. Дехто вказує на зниження при алкоголізмі функціональних можливостей як усього мозку в цілому, так і правої півкулі [58;61;164;193].

Існує велика кількість літератури, яка демонструє, що гризуни мають церебральну асиметрію [97;99;181] а наслідки впливу етанолу, подібні до тих, що спостерігаються у людей, протягом усього життя [103].

#### 1.2.4. Моделювання алкоголізму у тварин

Обмежені можливості для вивчення характеристик і механізмів фізіологічних і психопатологічних станів людини, пов'язаних з ефектами етанолу та дією фармакологічних агентів для модифікації та усунення розладів, що виникають після його вживання тому широко застосовується моделювання на тваринних моделях. Для оцінки поведінкових реакцій використовується «поведінкова модель» заснована на аналізі спонтанної поведінки тварини в незнайомому середовищі або на тестах, що провокують конкуренцію [203;220].

Відомо, що вторинні набуті мотивації (наприклад, потяг до алкоголю) і природні біологічні мотивації мають однакові нейробіологічні субстрати. Від своїх біологічних «соратників» вони відрізняються неприродною спрямованістю [43;217;201].

За даними літератури, потяг до алкоголю формується на основі структурно-функціональної організації систем позитивного підкріплення мозку [116]. Як відомо, етанол стимулює систему позитивного підкріплення в мозку отже, має транквілізуючі властивості [49].

Для випробування нових ефективних фармакологічних засобів з антиалкогольними властивостями необхідні систематичні дослідження їх впливу на основні симптоми освічених і неосвічених алкоголіків [86;112;174;200].

Моделювання експериментального алкоголізму дає можливість виявити супутні фізіологічні розлади. Це, безумовно важливо для пошуку правильних інструментів відновлення. Найчастіше досліджувалися характеристики тварин після вимушеної алкоголізації [120;124].

У щурів після тривалої добровільної алкоголізації досліджено ряд поведінкових показників. Так, згідно з даними кількох експериментів на щурах, алкогольна залежність виникла в результаті тривалого добровільного вживання алкоголю протягом 24 місяців. Використаними індексами були кількість прийомів етанолу з покаранням в методі конфліктної ситуації і функціональна асиметрія в хрестоподібному лабіринті. Вираженість алкогольного мотиву

можна оцінити методами конфронтаційних ситуацій, в яких стикаються електробольові стимули і мотиви вживання алкоголю [111].

Багато дослідників також відзначали тісний взаємозв'язок проблеми алкоголізму з проблемою вивчення механізмів порушення пам'яті [35;55128;127]. Показано зв'язок між схильністю до вживання етанолу та активністю системи окиснення етанолу [190]. Схильність до вживання етанолу супроводжується помітними змінами в поведінці тварин. Це виражається в зміні характеру порушення циклу сон-неспанья, агресивності та зміні характеру поведінки самостимуляції [131;182;209].

Одним із методів дослідження є метод «відкритого поля». Відомо, що коли тварини потрапляють у «відкрите поле», вони поведуться по-різному, відрізняючись ступенем рухової активності, поведінкових реакцій і «емоційністю» [35;86;151;242]. Введення етанолу у дозі 1-2 г/кг за 10 хв до дослідження викликає до зміну локомоції тварини нестабільність під час ходьби та стійок. У «відкритому полі» на фоні дії етанолу також змінювалась швидкість орієнтувально-дослідницької діяльності щурів. Введення етанолу змінює функціональний ЦНС, локомоцію, емоційність та реакцію на больові подразники у щурів, не порушуючи системи орієнтувально-дослідницької поведінки. Щури під впливом етанолу так само реалізують отримання корисного результату-здобуття інформації про зовнішнє середовище [112;203]. Етанол при цьому відміняли на 24 години для усунення впливу ейфорії на дослідницьку діяльність, щоб оцінити спрямованість орієнтувально-дослідницької діяльності у алкогольних тварин. Тварин поміщали в центр лабіринту і реєстрували їх пошукову поведінку, рухову активність, кількість поворотів вправо і вліво [111;112;188].

### 1.3. ВПЛИВ АЛКОГОЛЮ НА ОБМІН ЛІПІДІВ.

Відомо, що в організмі хворих на алкоголізм і піддослідних тварин, які зазнали впливу етилового спирту відбуваються біохімічні зміни [32;243]. При алкоголізмі відбувається порушення обміну речовин, тобто посилюються окисно-відновні процеси (оксидативний стрес). Показано вплив етанолу на утворення фосфоліпідів, дигліцеридів, тригліцеридів і холестеринових ефірів холестерину, дигліцеридів, тригліцеридів і холестерину. Крім того, були ідентифіковані сайти взаємодії окислення етанолу на цикл лимонної кислоти в інтактних гепатоцитах. У фізіологічних умовах паренхіматозні клітини добре «озброєні» антиоксидантними ферментами і водорозчинними антиоксидантами, такими як глутатіон, цистеїн і таурин, які необхідні для нейтралізації токсичних ендогенних метаболітів, включаючи етанол. Зловживання алкоголем порушує захисні функції печінки і призводить до того, що її токсичний метаболіт АГ починає накопичуватися в гепатоцитах. [16;18;40;51;75;81;208]. Добре відомо, що етанол порушує рівновагу фосфоліпідного матрикса мембран, в такій мірі, в якій він здатен розчинитися в конкретній мембрані в залежності від його концентрації. Це молекулярне порушення структури повинно грати важливу роль при взаємодіях в ліпопротеїновому комплексі, а також при дії на рецепторне зв'язування, на перетворення внутрішньоклітинних сигналів, на трансмембранні потоки іонів [15;235;238;221]. Алкоголь може розчиняти фосфоліпиди мембран, викликаючи їх розрив. Перетворюючись в АГ, алкоголь вражає мітохондрії. Це призводить до дефіциту енергетичних ресурсів в клітині, необхідних для підтримання повноцінного функціонування мембран і подальшого її апоптозу [81;104]. Етанол підвищує розчинність жирів, тому вживання алкоголю збільшує «виведення» жирів з «депо» і підвищує їх рівень крові. Гепатоцити видаляють ці ліпиди з крові, збільшуючи відкладення жиру в печінці [6;78;121]. Вживання алкоголю активізує синтез жирних кислот незвичайної структури з продуктів перетворення алкоголю (оцтова кислота, ацетил-КоА та ін.). У той же час етанол

пригнічує активність ліпази, ферменту, який гідролізує ліпіди і пригнічує окислення жирних кислот. Вони етерифікуються і використовуються для утворення ліпідів. Етанол є пероксидантом і тому сприяє ПОЛ. Перекисні сполуки дуже агресивні і руйнують клітинні структури і мембрани [5;52]. Внаслідок морфологічних порушень мітохондрій – знижується окислення жирних кислот, що веде до накопичення жирів в клітинах печінки, жировому переродженню клітин та жирової інфільтрації печінки. Крім того, алкогольна інтоксикація сприяє посиленню синтезу жирів аномальної будови – холестерину та гіаліну. Гіалін посилює некротичні зміни в печінці, сприяє інтенсивному синтезу колагену і її фіброзному переродженню [74;245;246].

### 1.3.1. Ліпідний склад крові при алкогольній залежності

Алкогольна гіперліпемія є другою після діабету основною причиною гіперліпемій [37;102]. Вона була вперше визнана як транзиторний або рецидивуючий стан після надмірного вживання алкоголю [139],

Близько 25% госпіталізованих алкоголіків мають концентрацію триацилгліцерину в крові натще вище норми (2 ммоль / л), а 17% мають концентрацію > 3 ммоль / л. Багато досліджень дійшли висновку, що алкоголь викликає тимчасове підвищення концентрації тригліцеридів у плазмі крові у осіб з нормоліпемією, незалежно від того, вживається він натщесерце або перед прийомом їжі [31]

На додачу до гіпертригліцеридемії, при гострому введенні етанолу також спостерігається підвищена концентрація сироваткового холестерину та фосфоліпідів з відповідним підвищенням рівня Р- та а-ліпопротеїдів. Ліпідний склад сироватки крові швидко змінюється після вживання алкоголю. Кліренс тригліцеридів є найшвидшим, тоді як кліренс холестерину і фосфоліпідів повільніший. Таке збільшення концентрації ліпідів у крові відбувається, коли швидкість їх надходження в кров перевищує швидкість їх виведення. У деяких

алкоголіків навіть спостерігався підвищений вміст хіломікронів або хіломікроноподібних частинок натще серце [41;73;81].

Так, одноразове пероральне або внутрішньовенне введення етанолу добровольцям, що викликало інтоксикаційні концентрації етанолу в крові (140-250 мг/100 мл крові) спричиняло швидке підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові [62;73]. Введення високої дози етанолу (180 г етанолу за 6 годин) хронічним алкоголікам спричиняло тригліцеридемію через підвищення рівня ліпопротеїнів, хіломікронів у стані натщесерце та деяких ліпопротеїнів, що мають властивості бути посередниками між ліпопротеїнами низької щільності та ліпопротеїдами високої щільності [73].

Вплив етанолу на рівень тригліцеридів у сироватці крові значно посилюється, якщо прийом алкоголю супроводжується їжею, що містить жири [155]. Якщо вживання алкоголю не продовжується протягом декількох днів вміст холестерину та фосфоліпідів у крові залишався незмінним, при одноразовому вживанні спостерігається помірне підвищення [31].

Підвищення, незмінність та зниження рівня естерифікованих жирних кислот у плазмі крові у мишей були отримані шляхом зміною дози введеного етанолу [31]. Загалом, високі концентрації етанолу в крові пов'язують з гіполіпемією, тоді як помірні рівні мають різні результати після гострого введення етанолу тваринам. Ця різниця у сприйнятливості до гіперліпідемії під впливом етанолу може бути пов'язана з відмінностями у здатності виводити ліпідів з крові. Треба зазначити, що гіперліпемія є швидкою реакцією на одноразове введення алкоголю і зникає після відміни етанолу [62;172].

Експерименти як на добровольцях, так і на тваринах вказують на те, що в першу чергу тривалий вплив етанолу є ключовим фактором розвитку гіперліпемії. Хронічне вживання етанолу 200-300 г на добу, що призводить до концентрації етанолу в крові від 100 до 200 мг/л, викликає 4-кратне підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові та деяке підвищення рівня холестерину та фосфоліпідів у сироватці крові. Цей ефект не є наслідком лише калорійного перевантаження, оскільки подібна гіперліпемія була отримана, коли

етанол давали замість інших калорій [62;129;172]. У цих пацієнтів ліпемічна реакція є самообмеженою і після 2-3 тижнів прийому етанолу тригліцериди в сироватці крові повертаються до нормального рівня, попри продовження або навіть збільшення вживання алкоголю. Таку ж (але менш виражену) тенденцію мають фосфоліпідів і холестерину [41;129;158]. Механізм транзиторної природи гіперліпемії залишається невідомим.

Концентрація тригліцеридів у сироватці крові після прийому високих доз алкоголю сприяє підвищеному ризику розвитку гіперліпемії навіть після завершення прийому алкоголю. Аналогічно, у щурів застосування алкоголевмісної дієти протягом декількох тижнів призводить до швидкої та інтенсивної постпрандіальної гіперліпемії [56], що контрастує з відсутністю ефекту від гострої дози. Як і в алкоголіків, вражаюча постпрандіальна ліпемія виникає після введення дієти без етанолу, хоча посилена відповідь відносно швидко зникає після відміни етанолу [126]. У цих щурів етанол (36% від загальної кількості калорій) вводили у складі адекватної поживної рідкої дієти протягом 3-4 тижнів і вивчали його ефекти порівняно з контрольною групою щурів, яких годували разом з раціоном, в якому калорії етанолу були замінені вуглеводами. Вплив вуглеводів на ліпіди в сироватці крові може фактично мінімізувати вплив етанолу [120;155].

Гіперліпемія може бути спричинена надмірним утворенням і вивільненням ліпідів в кров, або порушенням їх виведення з крові, або комбінацією цих механізмів. Різноманітні можливі механізми розвитку гіперліпемії, пов'язані з вживанням етанолу, розглядаються.

Алкоголь сприяє етерифікації накопичених жирних кислот до тригліцеридів, фосфоліпідів та ефірів холестерину, які накопичуються в печінці. Накопичені ліпіди частково утилізуються як ліпопротеїди сироватки крові, що призводить до помірної гіперліпемії. У деяких осіб із раніше існуючими змінами ліпідного обміну невелика доза етанолу може спровокувати виражену гіперліпемію, яка чутлива до відміни алкоголю. Інгібування катаболізму холестерину до жовчної солі може сприяти накопиченню печінки та гіперхолестеринемії [16]. Так *In vitro*

було показано, що алкоголь має прямий вплив на метаболізм ліпідів, спричиняючи посилення етерифікації жирних кислот і зниження окислення, таким чином накопичення ТГ в гепатоцитах [28;81].

Припускають, що етанол пригнічує окислення жирних кислот у гепатоцитах шляхом конкурентного окислення субстрату, що призводить до збільшення доступності довголанцюгових вільних жирних кислот; таким чином посилюється етерифікація, що призводить до накопичення тригліцеридів у печінці. Короткострокові дослідження ізольованих гепатоцитів або перфузованої печінки показали, що етанол знижує швидкість  $\beta$ -окислення та стимулює поглинання жирних кислот [39]. Також відбувається прогресуюча зміна мітохондрій, яка виникає під час тривалого споживання алкоголю, що зменшує окислення жирних кислот [189].

Окрім того, як зазначалось раніше хронічна інтоксикація етанолом може бути пов'язана з деструктивними змінами, що відбуваються на клітинному рівні. Взаємодія етанолу з біологічними мембранами змінює плинність мембран, модулює жирнокислотний склад і, таким чином, змінює їхню функцію [104]. Фосфоліпіди є життєво важливими компонентами біологічних мембран. Вони є первинними мішенями перекисного окислення і також можуть бути змінені етанолом [189]. Підвищене співвідношення NADH/NAD<sup>+</sup> внаслідок вживання етанолу також сприяє синтезу жирних кислот. Підвищений вміст поліненасичених жирних кислот в крові при прийомі алкоголю також може бути пов'язаний з підвищеним розщепленням ліпідів [42;81].

Таким чином, зміни кількісного і якісного складу ліпідів плазми крові пов'язані з впливом алкоголю і продуктів його метаболізму на організм людини і тварин і можуть бути певним індикатором змін викликаних впливом етанолу.

### 1.3.2. Перекисне окислення ліпідів при алкогольній залежності

Надмірна активація процесів ланцюгового ВРПО призводить до накопичення в тканинах продуктів, таких як ліпоперокси, радикали жирних кислот, кетони,

альдегіди та кетокислоти, що призводить до пошкодження клітинної мембрани та підвищення проникності та структурної окисної модифікації білків, ферментів та біоактивних речовин [233].

При алкоголізмі етанол і АГ підвищують рівень вільних радикалів. Це призводить до підвищення рівня процесів перекисного окислення в клітинних мембранах, зниження рівня глутатіону та підвищення рівня продукту перекисного окислення малонового діальдегіду в тканинах. Ненасичені альдегіди і малональдегід, що утворюються при розвитку ПОЛ, є мутагенами і характеризуються вираженою цитотоксичністю [67;88] пригнічують активність гліколізу та окисного фосфорилування, інгібують синтез білків та нуклеїнових кислот, окислюють білкові SH-групи, інгібують різні цитозольні та мембрано зв'язані ферменти. Дослідження білків плазми, еритроцитів і мембран хронічних алкоголіків виявило окислювальні карбонільні модифікації білків. Пошкодження білкових структур і молекул ДНК вільними радикалами порушує клітинний генетичний код і сприяє розвитку пухлинних захворювань. Інтермедіати ПОЛ - гідроксильні та алкільні групи ініціюють фрагментацію або зшивання білкових молекул. В організмі також з'являються нові форми фосфоліпідів, що утворюють мембрани. Зокрема, в нормі відсутній фосфатидилетанол. Накопичення ліпофусцину в тканинах відзначено при розвитку багатьох патологічних станів в організмі [74;76], і напевно є одним із характерних проявів порушення регуляції процесів ПОЛ.

Окислення молекул ліпідів під дією активних форм кисню призводить до незворотних змін або пошкодження мембранних структур, погіршуючи їх проникність для іонів. Ці зміни призводять до серйозного порушення функціонування клітини, що, у свою чергу, призводить до змін у всьому організмі [235].

Було отримано ряд експериментальних даних, які свідчать про те, що вільнорадикальні реакції є домінуючою умовою підтримки високого парціального тиску кисню ( $pO_2$ ) у тканинах. Саме кисень керує кінцевою окисно-відновною реакцією включення ацетальдегіду в енергетичний обмін,

безпосередньо окислюючи відновлену форму НАД·Н<sub>2</sub> і використовуючи оцтову кислоту, яка накопичується під час вживання алкоголю [8;12;190;226].

Козак Л.П. вивчав характер змін окремих метаболітів пероксидазних процесів та енергетичного обміну у хворих на різних стадіях алкоголізму. Він і його колеги виявили збільшення малонового діальдегіду на 43%, збільшення кетонів на 65%, збільшення лактату на 89% і збільшення відновленої форми НАД·Н<sub>2</sub> на 54% на ранніх стадіях алкоголізму. Це свідчить про значне пригнічення аеробного метаболізму. Такий метаболічний стан, очевидно, обумовлений тим, що при надмірному споживанні алкоголю на ранніх стадіях алкоголізму відбувається гіперенергізація, яка характеризується нагромадженням великої кількості АТФ, відновлених еквівалентів та інших недоокислених високолабільних енергетичних метаболітів. Це пов'язано з утворенням надлишку енергії і пригнічує окислювально-відновні процеси та додатково зменшує включення продуктів ПОЛ (малонового діальдегіду та гідропероксидів) в енергетичний обмін [39;95; 81;107].

На пізніх стадіях алкоголізму було виявлено ще 74% збільшення кількості малонового діальдегіду, 63% збільшення гідропероксидів та інших недоокислених продуктів. Кінцевий продукт пероксидазної реакції може ефективно включатися в аеробний енергообмін, який характеризується високою ефективністю. Дисгармонійність таких обмінних процесів призводить до більш серйозних порушень мембран мітохондрій, лізосом та інших структур дихального ланцюга функціонуючих клітин [7;143;144].

При дослідженні характеру змін окремих метаболітів процесів пероксидази та енергетичного обміну у 47 хворих на різних стадіях алкогольного сп'яніння виявлено підвищення вмісту лактату (150%) та пірувату (95%), що викликає декомпенсований ацидоз. Відбувається дисбаланс в системі антиоксидантної активності ПОЛ (підвищення ПОЛ і пригнічення антиоксидантної активності). Підвищений рівень лактату в крові у хронічних алкоголіків корелює з підвищенням рівня сечової кислоти на 156%. При цьому виявлено зниження активності деяких ферментів енергетичного обміну ( $\alpha$ -кетоглутарат і

сукцинатдегідрогенази) в лейкоцитах і необоротні порушення зв'язування анаболічної і катаболічної фаз метаболізму. Все це в кінцевому підсумку проявляється в глибокому порушенні клітинної архітектури і зниженні резистентності мембран еритроцитів, лізосом і мітохондрій. Порушується також гомеостаз електролітного обміну, особливо кальцієвого [3;190]. Активні форми кисню при алкоголізмі відіграють певну роль у запуску апоптозу нейронів. На думку багатьох вчених, активація нейронального апоптозу є основною причиною розвитку стійких порушень когнітивно-мнестичних порушень в центральній нервовій системі, які згодом проявляються порушеннями процесів пам'яті та поведінкових реакцій [4; 21;30;146;202].

Тому дослідження метаболічних змін під час алкогольної інтоксикації зосереджені на активації ПОЛ та пригніченні енергетичних метаболічних процесів, а також антиоксидантній протекторній активності. Для комплексного вивчення метаболічних порушень при алкоголізмі та визначення критеріїв прогностичної оцінки ефективності лікування необхідно використовувати як індивідуальні показники змін ЛОП, так і характер змін метаболітів енергетичного обміну.

В результаті самоприскорюючої реакції вільно радикального окислення утворюється безліч продуктів ПОЛ, до яких відносяться:

- гідроперекиси ліпідів (первинні продукти ПОЛ) – нестійкі сполуки, що легко піддаються подальшому перетворенні з утворенням цілого ряду більш стійких вторинних продуктів окислення: альдегідів, кетонів, ряду низькомолекулярних кислот (мурашина, оцтова, масляна). Ці речовини являються токсичними для клітини, призводять до порушення функції мембран та метаболізму в цілому;

- дієнові кон'югати – утворюються шляхом відриву атома водню від молекули поліненасиченої жирної кислоти, частіше арахідонової (ліпоперекиси зі спряженими подвійними зв'язками);

- перекисні радикали –  $\text{H}\cdot$ ,  $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{HO}_2\cdot$ ;

- малоновий діальдегід – утворюється в процесі окисної деструкції ліпідів, входить в склад вторинних продуктів ПОЛ;

- шиффові основи – кон'юговані сполуки, що утворюються з поліненасичених жирних кислот, діальдегідів та інших вторинних продуктів ПОЛ [56; 65; 73;190].

Для оцінки інтенсивності ПОЛ найбільш часто використовують кількісне визначення малонового діальдегіду (МДА) [69;184].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Експериментальні тварини та проведений обсяг досліджень

Дослідження були проведені в умовах хронічного експерименту на 254 білих нелінійних щурах-самцях віком від двох до чотирьох місяців з масою тіла на початку дослідження 180-220 г. Тварини утримувалися у віварії у клітках розмірами 37×60×20 см з непрозорими стінками та підлогою з білого пластику та ґратчастим залізним верхом у кількості від одного (під час алкоголізації) до шести щурів у клітці. Режим освітлення у віварії був природним. Тварини отримували стандартний харчовий раціон (комбікорм для лабораторних щурів; «Вітамекс», Україна). Щури мали вільний доступ до води та їжі (якщо інше не передбачалося умовами досліду, як це мало місце впродовж навчання у РЛ і складному Т-подібному лабіринті). Всі експерименти над тваринами проводились у відповідності до існуючих міжнародних та національних вимог щодо використання експериментальних тварин [53;212; 213]. Протоколи дослідів було погоджено Комісією з біоетики ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (протокол № 3 від 3 квітня 2023 року).

#### 2.2. Загальна схема досліджень

Після одержання експериментальних тварин їх утримували на двотижневому карантині у віварії. Проводили індивідуальну розмітку щурів спиртовим розчином пікринової кислоти.

У подальшому для вивчення індивідуальної реактивності, рівня тривожно-невротичних реакцій і виявлення відмінностей когнітивних можливостей щурів проводили тестування тварин за схемою, окремою для кожної застосованої методики та розподіляли тварин на експериментальні групи. Для визначення

впливу різних схем поєднання процесів алкоголізації і навчання на алкогольну мотивацію і ступінь прояву поведінкових порушень впродовж 14 діб була вироблена умовнорефлекторна реакція (УР) у шестипроменевому радіальному лабіринті (РЛ). В однієї частини щурів УР виробляли до початку алкоголізації - етап дослідження I (експеримент I) в іншій частині після завершення алкоголізації - етап дослідження II (експеримент II) впродовж 14 діб. Протягом періоду алкоголізації проводили тестування щурів в РЛ з метою підтримання виробленої навички. Після завершення алкоголізації проводили перевірку поведінки щурів в РЛ.

Моделювання хронічної АІ проводилось за схемою, спільною для всіх експериментальних груп (за винятком контрольних груп тварин алкоголізація яких не проводилась) [134]. Тварини отримували розчин етанолу впродовж 48 днів до чи після вироблення УР в РЛ. Після завершення алкоголізації тварин за ступенем алкогольної мотивації було розділено на «схильних» і «несхильних» .

Тестування в ВП, ХПЛ і Т-подібному лабіринті проводили в першій половині дня за добу до початку алкоголізації та навчання в РЛ та на другу і третю добу після завершення вироблення УР в РЛ (в експеримент II) і через 2 тижні після завершення алкоголізації (в експеримент I). В Т-подібному лабіринті, окрім того, ще й на 20-ту добу алкоголізації.

Досліди були проведені в умовах хронічного експерименту на 101 білому нелінійному щурі-самці трьохмісячного віку масою 180-220 г на початку дослідження. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію і вільному доступі до води та їжі. Винятком був режим харчування експериментальних тварин протягом перших 5 діб безпосередньо перед навчанням УР у радіальному лабіринті (РЛ) тварини отримували 25% від раціону їжі без обмеження доступу до води.

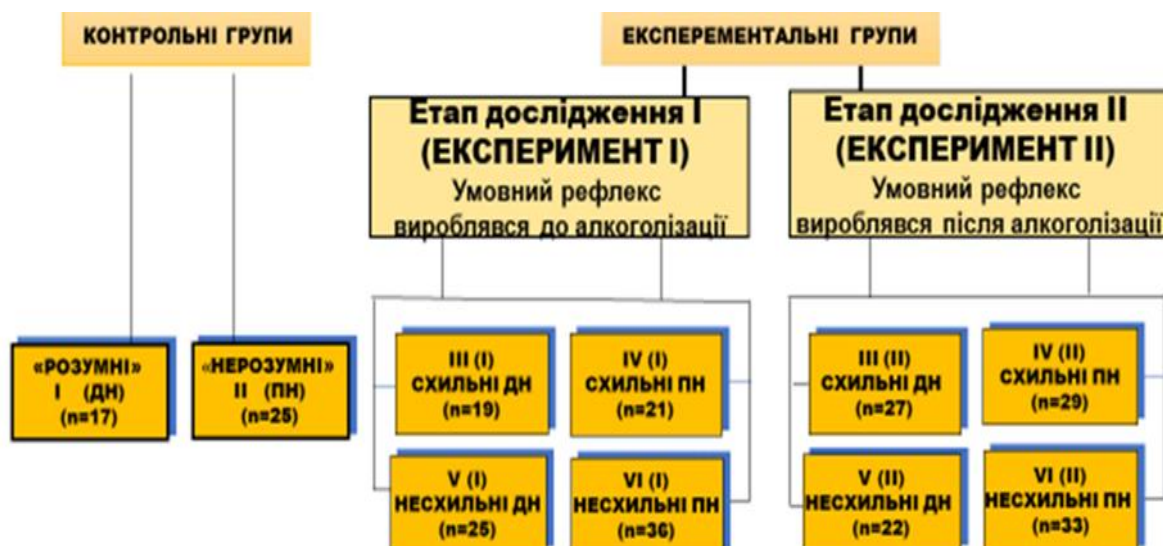


Рис 2.1. Схема розподілу тварин на експериментальні групи

Примітки: «ДН» - тварини, що добре навчались в РЛ (радіальному лабіринті); «ПН» - тварини, що погано навчались в радіальному лабіринті; контроль - тварини без алкоголізації, (n=254)

2.2.1. Схема дослідження змін вроджених і набутих поведінкових реакцій тварин з різною схильністю до алкогольної залежності, яка сформована після завершення навчання в РЛ (експеримент I).

У тварин до початку алкоголізації була вироблена умовнорефлекторна реакція в РЛ. Умовний рефлекс у РЛ впродовж 14 діб. При цьому щури здійснювали по одній пробіжці в день до годівнички, де як підкріплення використовували шматочок твердого сиру розміром 4 мм. При аналізі кожної пробіжки враховували латентний період (ЛП, с), акт прийому їжі, а також кількість та характер помилок (вибір неправильного рукава без підкріплення, повторний захід у рукави з підкріпленням) [203;220]. Через 14 діб після початку тестування в РЛ, тварин ділили на тих що добре навчаються (ДН) і тих що погано навчаються (ПН). Впродовж моделювання хронічної АІ тестування тварин в РЛ проводили щотижнево для підтримання сформованої УР з харчовим підкріпленням. Після завершення алкоголізації проводили перевірку поведінки щурів в РЛ.

Хронічну алкоголізацію тварин здійснювали за методикою Власової Н.В., Родионова А.П. та Пархоменко Ю. М., Донченко Г. В., Пилипчук С. Ю. [134]. Після завершення алкоголізації всіх тварин (окрім контрольних щурів) поділили на «схильних» і алкоголь-незалежних.

Після завершення навчання в РЛ і алкоголізації щури з етапу дослідження I (експеримент I) були поділені на 6 врівноважених груп, тобто таких, в яких середні значення досліджуваних показників статистично вірогідно не відрізнялися.

I (I) група – «контроль ДН» - інтактні тварини, що добре навчались в РЛ (n=9);

II (I) група – «контроль ПН» - інтактні тварини, що погано навчались в РЛ (n=12);

III (I) група – «схильні ДН» - тварини, що під час алкоголізації надавали перевагу етанолу і добре навчались в РЛ (n=19);

IV (I) група – «схильні ПД» - тварини, що під час алкоголізації надавали перевагу етанолу і погано навчались в РЛ (n=21);

V (I) група – «несхильні ДН» - тварини, що під час алкоголізації надавали перевагу воді і добре навчались в РЛ (n=25);

VI (I) група – «несхильні ПН» - тварини, що під час алкоголізації надавали перевагу воді і погано навчались в РЛ (n=36).

Після завершення алкоголізації проводили перевірку поведінки щурів в РЛ.

Для виявлення типологічних особливостей вищої нервової діяльності експериментальних щурів (індивідуальної реактивності та рівня тривожно-невротичних реакцій щурів) використовували тести "відкрите поле" (ВП) і «піднятий хрестоподібний лабіринт» (ХПЛ) [34;83;86;87;98;203;220]. Для дослідження моторної асиметрії і стійкості цього показника до дії екстремального фактору (алкоголізації) застосовували метод Т-подібного лабіринту [203;220;246]. Тестування тварин в ВП, ХПЛ і Т-подібному лабіринті проводили за добу до початку алкоголізації та навчання в РЛ, через 2 тижні після

завершення алкоголізації в Т-лабіринті окрім того на етапі дослідження І ще тестували на 20 добу алкоголізації.

Для дослідження впливу етанолу на метаболічні процеси проводили визначення концентрації ліпідів в плазмі крові методом тонкошарової хроматографії. У частини щурів кров брали протягом періоду алкоголізації, а саме на 24 добу [83]. Після закінчення алкоголізації та поведінкових тестувань щурів всіх експериментальних груп декапітували. У тварин брали для біохімічного аналізу мозок. Інтенсивність ліпопероксидних процесів у гомогенатах мозку оцінювали за тестом з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК), запропонованим Стальною та Гаришвілі [234].

2.2.2. Схема дослідження змін вроджених і набутих поведінкових реакцій тварин з різною схильністю до алкогольної залежності, яка сформована до початку навчання в РЛ (експеримент II).

Досліди були проведені в умовах хронічного експерименту на 111 білих нелінійних щурах-самцях трьохмісячного віку масою 180-220 г на початку дослідження. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію і вільному доступі до води та їжі. Винятком був режим харчування експериментальних тварин протягом перших 5 діб безпосередньо перед навчанням УР у радіальному лабіринті (РЛ) тварини отримували 25% від раціону їжі без обмеження доступу до води.

Хронічну алкоголізацію тварин здійснювали за методикою Власової Н.В., Родионова А.П. та Пархоменко Ю. М., Донченко Г. В., Пилипчук С. Ю. [25;83]. Після завершення алкоголізації всіх тварин (окрім контрольних тварин) поділили на «схильних» і «несхильних».

У тварин була вироблена умовнорефлекторна реакція в (РЛ) після завершення алкоголізації. Умовний рефлекс виробляли в РЛ впродовж 14 діб. При цьому щури здійснювали по одній пробіжці в день до годівнички, де як підкріплення використовували шматочок твердого сиру розміром 4 мм. При

аналізі кожної пробіжки враховували латентний період (ЛП, с), акт прийому їжі, а також кількість та характер помилок (вибір неправильного рукава без підкріплення, повторний захід у рукави з підкріпленням) [203;220]. Через 14 діб після початку тестування в РЛ, тварин ділили на тих що добре навчаються (ДН) і тих що погано навчаються (ПН). Після завершення алкоголізації проводили перевірку поведінки щурів в РЛ.

Після завершення навчання в РЛ і алкоголізації щури з етапу дослідження II (експеримент II) були поділені на 6 врівноважених груп, тобто таких, в яких середні значення досліджуваних показників статистично вірогідно не відрізнялися.

I (II) група – «контроль ДН» - інтактні тварини, що добре навчались в РЛ (n=8);

II (II) група – «контроль ПН» - інтактні тварини, що погано навчались в РЛ (n=13);

III (II) група – «схильні ДН» - тварини, що під час алкоголізації надавали перевагу етанолу і добре навчались в РЛ (n=27);

IV (II) група – «схильні ПД» - тварини, що під час алкоголізації надавали перевагу етанолу і погано навчались в РЛ (n=29);

V (II) група – «несхильні ДН» - тварини, що під час алкоголізації надавали перевагу воді і добре навчались в РЛ (n=22);

VI (II) група – «несхильні ПН» - тварини, що під час алкоголізації надавали перевагу воді і погано навчались в РЛ (n=33).

Після завершення алкоголізації проводили перевірку поведінки щурів в РЛ.

Для виявлення типологічних особливостей вищої нервової діяльності експериментальних щурів (індивідуальної реактивності та рівня тривожно-невротичних реакцій щурів) використовували тести "відкрите поле" (ВП) і «піднятий хрестоподібний лабіринт» (ХПЛ) [34;83;86;87;98;203;220]. Для дослідження моторної асиметрії і стійкості цього показника до дії екстремального фактору (алкоголізації) застосовували метод Т-подібного лабіринту [203;220;246]. Тестування тварин в ВП, ХПЛ і Т-подібному лабіринті

проводили за добу до початку алкоголізації та навчання в РЛ, і через 2 тижні після завершення навчання та алкоголізації в Т-лабіринті окрім того, ще тестували на 20 добу алкоголізації.

Для дослідження впливу етанолу на метаболічні процеси проводили визначення концентрації ліпідів в плазмі крові методом тонкошарової хроматографії. У частини щурів кров брали протягом періоду алкоголізації, а саме на 24 добу алкоголізації [80]. Після закінчення алкоголізації та поведінкових тестувань щурів всіх експериментальних груп декапітували. У тварин брали для біохімічного аналізу мозок. Інтенсивність ліпопероксидних процесів у гомогенатах мозку оцінювали за тестом з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК), запропонованим Стальною та Гаришвілі [234].

### 2.3. Модель хронічної алкоголізації щурів

Хронічну алкоголізацію тварин проводили в два етапи:

На I етапі визначали схильність щурів до етанолу за допомогою «двох пляшкового» методу. Тварин, які не мали до цього контакту з етанолом саджали на 14 діб в індивідуальні клітки, які оснащенні двома поїлками: одна з водою, інша з 15% розчином етанолу. Протягом цієї фази тварини впродовж 24 годин мали вільний вибір між розчином етанолу та водою.

На II етапі, проводили примусову алкоголізацію шляхом введення тваринам 15% розчину етанолу, як єдиного джерела рідини, але без харчової депривації впродовж місяця. Використовували 15% розчин етанолу оскільки така концентрація є оптимальною для створення моделі хронічного алкоголізму і при мінімальних затратах часу дозволяє досягти добровільного вживання тваринами максимально великих доз алкоголю, при яких він має найбільш виражену токсичну дію на функцію їхніх органів і систем.

Через 30 днів для оцінювання індивідуального рівня вживання алкоголю кожну тварину на 4 дні саджали в індивідуальну клітку з двома поїлками (одна з водою, інша з 15% розчином етанолу).

Про формування експериментального алкоголізму судили, враховуючи наступні показники: 1) індивідуальний об'єм випитого спирту за одиницю часу (не менш ніж 5 г/кг за добу); 2) відсоткове співвідношення випитого спирту до об'єму всієї рідини (не менш ніж 60%). Після встановлення вихідного рівня вживання води та розчину етанолу тварин поділили на «схильних» і «несхильних» [134;200].

#### 2.4. Методики вивчення вродженої та набутої поведінки щурів

Для виявлення особливостей вищої нервової діяльності експериментальних щурів під впливом алкоголізації та навчання використовували тест відкрите поле, радіальний лабіринт, складний Т-подібний лабіринт та піднятий хрестоподібний лабіринт.

##### 2.4.1 Методика вивчення поведінки щурів у радіальному лабіринті

РЛ одна з класичних методик дослідження формування просторової пам'яті та здатності тварин до навчання (вироблення певної поведінкової стратегії) [203;220].

РЛ складається з центральної камери і 6 рукавів (променів), відкритих чи закритих. Центральна камера мала форму правильного шестикутника діаметром 50 см, що має стінки з плексиглазу висотою 47 см. Через отвори в стінці центральна камера поєднувалася з рукавами (внутрішній діаметр 8 см, довжина 50 см), розташованими перпендикулярно кожній стороні шестикутника. У 2, 4 і 6 рукавах поміщали шматочки сиру розміром 4 мм. (рис. 2.2.)

Порядок проведення дослідження був наступним. Експерименти проводили в звукоізолюваній кімнаті при освітленні 10 Вт. На початку досліду після процедури звикання до експериментального оточення голодну тварину переносили за хвіст із біксу в центральний відсік РЛ навпроти першого рукава, а після відвідування 3 підкріплюваних рукавів або 6 будь-яких рукавів тварину витягували з установки. Таким чином при повторному



Рис. 2.2 Установка радіальний лабіринт

відвідуванні того самого рукава тварина більше не отримувала їжі, а такий вибір класифікувався експериментатором як помилковий. Навчання щурів в РЛ проводили один раз на день протягом 14 діб. Протягом експерименту у щурів формується уявлення про просторову структуру лабіринту. Тварини пам'ятають про те в які відсіки вони вже заходили, а протягом повторних тренувань «уявна карта» лабіринту поступово вдосконалюється. Зростання тривалості виконання завдання та зростання кількості помилок, тобто зниження ефективності поведінки, вказують на порушення когнітивно-мнестичних функцій, пригнічення функціонального стану ЦНС тварин в цілому.

При аналізі кожної пробіжки враховували латентний період (ЛП, с), акт прийому їжі, а також кількість та характер помилок (вибір неправильного рукава без підкріплення, повторний захід у рукави з підкріпленням).

Після тестування тварину повертали у клітку. Підлогу лабіринту після закінчення тестування кожного щура ретельно протирали вологими серветками. Фіксування даних здійснювалося вручну одним і тим же експериментатором. Час проведення тестувань з 10-ої до 18-ої години.

## 2.4.2 Методика вивчення поведінки щурів у „відкритому полі”

ВП широко застосовують у експериментальній нейрофізіології та при дослідженні поведінки для визначення емоційної типології тварин, дослідження ефектів препаратів на рухову активність, вивчення станів тривожності та стресу [34;83;87;203;220].

Згідно сучасних уявлень, ВП, як і багато інших тестів, спрямованих на вивчення вродженої локомоторної поведінки (чорно-біла камера, хрестоподібний піднятий лабіринт, Суок-тест), будується на балансі двох мотивацій: самозбереження, яке проявляється у пригніченні активності для оцінки ступеню ризику (провокується очікуванням потенційної небезпеки та невизначеністю оточуючого середовища), та потреби у отриманні інформації про нові стимули з нез'ясованим прагматичним значенням. Останнє активує пошуково-дослідницьку активність. Вважається, що ступінь інгібування дослідницької активності об'єктивно відображає рівень тривожності [98;148;220]. Умови тесту ВП (освітлений відкритий простір, новизна середовища) є помірно аверсивними, такими, що викликають певне напруження тварин, яке проявляється у підвищенні у щурів артеріального тиску, частоти пульсу та температури тіла [32;98;148].

В даному дослідженні ВП представляло собою квадратну камеру розміром 90х90 см із пластмасовими чорними стінками висотою 50 см. Підлогою був лист чорного пластика, поділений на 36 квадратів (15х15 см). Загальне освітлення камери здійснювали за допомогою лампи розжарювання (75 Вт), що розташована на висоті 150 см над центром підлоги ВП. В установці виділяють периферичні або пристінкові квадрати, які межують зі стінками установки та центральні квадрати, які знаходяться в центрі установки та не межують із стінками установки (рис. 2.2.).

Процедура тестування була наступною. Щура переносили за хвіст із біксу та висаджували в центр установки. Спостерігали за його поведінкою впродовж 3-х хвилин та реєстрували відповідні показники поведінкової активності. Після

тестування тварину повертали у клітку. Підлогу ВП після закінчення тестування кожного щура ретельно протирали вологими серветками. Фіксування даних здійснювалося вручну одним і тим же експериментатором. При дослідженні поведінкових реакцій важливі наступні показники:

- кількість центральних та периферичних квадратів, які були перетнуті – горизонтальна рухова активність або локомоція;
- піднімання на задні лапки (стійки) – вертикальна рухова активність, дослідницька активність;
- грумінг – емоційна активність;
- дефекація (болюси);
- уринація – емоційна активність.

Дослідження проводили з 9-ої до 13-ої години за добу до початку алкоголізації та навчання в РЛ, через добу після завершення алкоголізації (в Експеримент I) і через добу після завершення навчання та алкоголізації (в Експеримент II).

#### 2.4.3 Методика дослідження моторної асиметрії тварин

Для дослідження моторної асиметрії тварин, яка відображає асиметрію ЦНС, тобто домінування правої або лівої півкулі головного мозку, застосовували методи Т-подібного лабіринту [246].



Рис. 2.3. Т-подібний лабіринт

Лабораторна установка «складний Т-подібний лабіринт» являє собою ящик із стінками висотою 50 см складається з трьох відсіків та затемненої стартової камери. Рукава в довжину мають 52 см, ширина їх складає 15 см. В кінці лівого рукава розташована годівниця з харчовим підкріпленням (1 г сиру) та поїлка (питна вода), в кінці правого рукава – нічого. Загальне освітлення камери здійснюється за допомогою

лампи розжарювання (75 Вт), що розташована на висоті 150 см над центром лабіринту (рис. 2.3.).

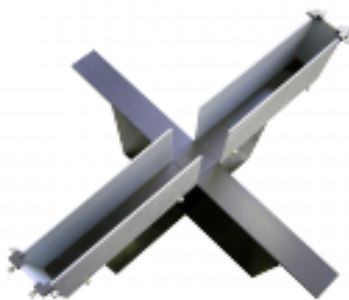
Аналіз величини асиметрії здійснювали за загальноприйнятою методикою [246]. Після розміщення щура в центрі майданчика, у кожної особини підраховували кількість пробіжок в правий і лівий бік. При усередненні даних 10-ти повторних дослідів обчислювали коефіцієнт асиметрії (Кас) - показник переваги напрямку руху, який представляє собою відношення різниці правобічних (П) і лівобічних (Л) пробіжок до їх суми, виражений у відсотках:  $Кас = (П - Л) / (П + Л) \times 100\%$  [246]. Позитивний знак Кас характеризує правобічну, негативний лівобічну моторну асиметрію. За результатами тестування всі тварини були розділені на 3 групи: щури з правобічною моторною асиметрією «правші» ( $Кас > 20$ ), щури з лівобічною моторною асиметрією «шульги» ( $Кас \leq -20$ ) і щури, які не мають вираженої моторної асиметрії «амбідекстри» ( $-20 \leq Кас \leq 20$ ).

Порядок проведення дослідження був наступним. Тварину переносили за хвіст із біксу в стартову камеру в Т- подібному лабіринті або в центр установки в ВП. Реєстрували показники поведінки щура після його виходу зі стартової камери. Після тестування тварину повертали у клітку. Підлогу лабіринту та ВП після закінчення тестування кожного щура ретельно протирали вологими серветками. Фіксування даних здійснювалося вручну одним і тим же експериментатором. Час проведення тестувань з 10-ої до 18-ої години.

#### 2.4.4. Методика вивчення поведінки щурів у хрестоподібному піднятому лабіринті

Цей 5-ти хвилинний тест вважається однією з найбільш адекватних і специфічних моделей поведінкової активності і заснований на спостереженні, що щури, яких розміщують в невідомий для них ХПЛ, проводять у відкритому

рукаві лабіринту менше часу ніж в закритому. В Хрестоподібному піднятому над



рівнем підлоги лабіринті, 2 з 4-х його рукавів по периметру мають стінки («закриті рукава»), а інші - ні («відкриті рукава») (рис. 2.4.) До основних традиційних показників поведінкової активності відносять число виходів і тривалість перебування тварин у

Рис. 2.4. Установка ХПЛ

відкритих рукавах, а також співвідношення кількості виходів в відкриті і

закриті рукава. Під виходом в рукава лабіринту мається на увазі будь-яке просування по рукаву лабіринту, якщо при цьому голова та передні лапи тварини перетинають умовну лінію між центральною платформою і рукавом. При цьому загальна кількість виходів (і, можливо, кількість закритих виходів) відображають інший важливий поведінковий показник – рівень рухової активності тварин [203;220].

Процедура тестування була наступною. Щура переносили за хвіст із біксу та висаджували в центр установки. Спостерігали за його поведінкою впродовж 5-х хвилин та реєстрували відповідні показники поведінкової активності. Після тестування тварину повертали у клітку. Рукава ХПЛ після закінчення тестування кожного щура ретельно протирали вологими серветками. Фіксування даних здійснювалося вручну одним і тим же експериментатором. Час проведення тестувань – з 9-ої до 13-ої години.

## 2.5. Методика дослідження кількісного та якісного складу ліпідів крові

Відібрану традиційними методиками біологічну рідину з організму тварин, невеликими аліквотами – в більшості випадків напіваавтоматичними піпетками по 20-50 мкл. наносять, адсорбуючи на попередньо розміщений, наприклад квадратами, і підписаний простим олівцем, фільтрувальний, обеззолений чи хроматографічний папір.

Досліджують пробу у вигляді плями на папері: подрібнюють ножицями на невеликі клаптики (2x3 мм) і засипають у пробірку з притертою пробкою. Екстракцію загальних ліпідів проводять однофазною системою органічних розчинників в такому співвідношенні: хлороформ-ацетон-етанол (7:2:1).

Кількість суми розчинників екстрагуючої системи беруть у відношенні до проби (20:1). Так, наприклад, на 0,1 мл (100 мкл) сироватки крові потрібно взяти 2мл (200 мкл) розчинника. Для більш повної екстракції ліпідів ця суміш додається до проби частинами. Так в наведеному варіанті спочатку в пробірку до подрібненої проби доливають 1мл розчинника і впродовж 15хв ставлять в коливний апарат. Потім заливають в точно зважений бюкс чи конусоподібну пробірку, а до проби ще 2 рази доливають по 0,5 мл суміші з 5-хвилинним інтервалом перебування в коливному апараті. Загально зібраний екстракт після випарювання розчинника готовий для подальшого аналізу.

Хроматографічне розділення загальних ліпідів проводять на фабрично виготовлених пластинках розміром 15x15 см, попередньо активуючи їх впродовж однієї години в термостаті при 110-ти градусах. В цей же час в хроматографічну камеру, для кращого насичення, вносять фільтрувальний папір і наливають суміш розчинників: гексан-деастиловий ефір-оцтова кислота. Сухий залишок ліпідів розчиняють в хлороформо-бензольно-ацетоновій суміші і наносять на розмічену хроматограму мікрошприцем.

Розподіл ліпідів на основні фракції, якими є фосфоліпіди, вільний холестерин, відбувається впродовж 11-14 хв. Після видалення с хроматограм у витяжній шафі розчинника, їх фарбують за допомогою скляного лабораторного оприскувача. Ще вологими кладуть в термостат, підігрітий до 110-ти градусів, для проявлення плям ліпідів. Зазначимо що крім названих фракцій ліпідів на хроматограмах проявляється ще два-чотири неідентифікованих плями. Для кількісної оцінки ліпідів використовується вітчизняний денситометр ДО-1М [80].

## 2.6. Методика визначення рівня ліпопероксидації в тканинах мозку щурів

Для визначення інтенсивності ліпопероксидації в тканинах тварин досліджували концентрацію малонового діальдегіду в цих тканинах як одного з важливих проміжних продуктів ПОЛ. Його концентрацію визначали за стандартною методикою [234].

Суть методу полягає в тому, що при високій температурі малоновий діальдегід реагує з тіобарбітуровою кислотою (ТБК), утворюючи забарвлений триметилловий комплекс, із максимумом поглинання при 532нм. Молярний коефіцієнт екстинкції цього комплексу –  $\varepsilon = 1,56 \cdot 10^5 \text{см}^{-1} \cdot \text{М}^{-1}$ . Спочатку досліджуваний матеріал (мозок або печінку щурів) гомогенізували. Наважку тканини заморожували і ретельно розтирали в охолодженій фарфоровій ступці. 100 мг подрібненої тканини на холоді ( $t^\circ = 0^\circ\text{C}$ ) гомогенізували в 1 мл буферного розчину (рН 7,4). Підготовлений таким чином біологічний матеріал (тканинний гомогенат) у буферному розчині по 2,5 мл вміщували у центрифужні пробірки та осаджували білок додаванням 1 мл 17 % розчину трихлороцтової кислоти (кінцева концентрація 5 %). Осад, що утворився, відділяли центрифугуванням протягом 10 хв при 4000 g (центрифуга ЦУМ-1). Надосадову рідину по 2 мл переносили в пробірки, додавали по 1 мл 0,8 % водного розчину ТБК і проби переносили на 10 хв в киплячу водяну баню. Як контроль використовували проби, що містили замість надосадової рідини буферний розчин (рН 7,4). Після утворення рожевого забарвлення проби охолоджували до  $t^\circ = 20\text{-}22^\circ\text{C}$  і вимірювали оптичну густину при 540 нм (КФК-2, кювета з довжиною руху променю 1 см) проти контрольної проби. Кількість малонового діальдегіду розраховували враховуючи вказаний вище молярний коефіцієнт екстинкції, а отриманий результат виражали у наномолях на 1 г тканини (нмоль/г) [234].

## 2.7. Статистична обробка даних

Для встановлення статистичної значущості змін показників поведінки тварин у відповідності до завдань того чи іншого етапу дослідження використовували як непараметричні, так і параметричні методи [204;229]. Останні застосовувалися після аналізу розподілу варіант та проведення його нормалізації.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Для перевірки нормального розподілу даних використовували критерій Шапіро-Уилка, який показав, що вибірки даних активності поведінки мають ненормальний розподіл ( $p \leq 0,05$ ), а вибірки даних концентрації малонового діальдегіду в тканинах мозку – нормальний розподіл ( $p > 0,2$ ).

При ненормальному розподілі для порівняння незалежних вибірок кількісних даних (між групами в кожен із досліджуваних днів) використовували критерій Манна-Уїтні (показник  $U$ ), для порівняння зв'язаних вибірок кількісних даних – тест Вілкоксона. Дані описової статистики в тексті, таблицях та на рисунках представлені у вигляді  $Me [25\%; 75\%]$  ( $Me$  – медіана; 25% та 75% – інтерквартильний розмах) для кількісних даних або у відсотках (кількість актів однієї групи/загальної кількості актів за цим показником) для номінальних даних.

Для оцінки значущості відмінностей між нормально розподіленими вибірками використовували критерій Стьюдента (показник  $t$ ) та критерій Левена. Дані в тексті та таблицях представлені у вигляді  $M \pm SD$  (де  $M$  – середнє арифметичне,  $SD$  – середньоквадратичне відхилення).

Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймався рівним 0,05.

### РОЗДІЛ 3

## ЗМІНИ ВРОДЖЕНОГО ТА НАБУТОГО КОМПОНЕНТІВ ПОВЕДІНКИ ПІД ВПЛИВОМ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ ПРИ РІЗНИХ СХЕМАХ ПОЄДНАННЯ ПРОЦЕСІВ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ І НАВЧАННЯ.

3.1. Дослідження набутої поведінки щурів з різною алкогольною мотивацією при різних схемах поєднання процесів алкоголізації і навчання.

*Взаємозв'язок процесів навчання і схильності до вживання етанолу.* Виявлено різницю у співвідношенні між щурами, які віддають перевагу алкоголю, та тими, хто не віддає залежно від поєднання вживання алкоголю та навчання в РЛ. У тварин на етапі дослідження I (експеримент I), після завершення алкоголізації відбулось розділення на «схильних» і «несхильних» у співвідношенні 40/61 («несхильних» тварин було на 52 % більше ніж «схильних»). На етапі дослідження II (експеримент II) співвідношення «схильних» і «несхильних» становило 56/55. При цьому на обох етапах дослідження серед «несхильних» щурів, кількість тварин, що добре навчались була достовірно меншою (експеримент I на 31 % ( $p \leq 0,04$ ) і експеримент II на 20 % ( $p \leq 0,01$ )) ніж кількість щурів, що погано навчались (співвідношення становлять 25/36 і 21/33 відповідно). Тоді як серед «схильних» щурів кількість тварин, що добре навчались достовірно не відрізнялась від кількості тварин, що погано навчались. На етапі дослідження II (експеримент II) окрім цього, серед «схильних» щурів кількість тварин, що добре навчались, була значно більшою ніж у «несхильних». При навчанні щурів до початку алкоголізації спостерігається тенденція до зменшення кількості тварин схильних до алкоголізму. Коли вживання алкоголю передує початку навчання кількість тварин, які віддають перевагу етанолу збільшується.

Таким чином навчання щурів до початку алкоголізації сприяло зменшенню кількості тварин схильних до алкоголізму тоді, як вживання алкоголю до початку

навчання викликало зниження кількості тварин, що не надавали перевагу етанолу.

#### *Результати тестування щурів в РЛ.*

Аналіз тестувань в РЛ показав, що на обох етапах дослідження (експериментах I і II) алкоголізація збільшувала кількість помилок і зменшувала швидкість взяття харчового підкріплення, особливо у щурів, які не віддавали перевагу алкоголю. У контрольних груп щурів (I група і II група) кількість помилок, тривалість ЛП реакції та кількість актів прийому їжі протягом експерименту достовірно не змінювались (рис. 3.1; 3.2; 3.3; 3.4).

Для розуміння впливу речовин на конкретний вид пам'яті, важливою являється оцінка характеру виявлених помилок - повторних заходів в рукава, в яких вже було взято підкріплення (показник короткотривалої пам'яті) та кількості заходів в рукава з обмеженим доступом до їжі (показник довготривалої пам'яті).

У алкоголізованих щурів достовірно збільшувалась кількість помилок, пов'язаних з порушенням довготривалої пам'яті. Так, кількість заходів у рукава без підкріплення в групах IV (I), IV (II) «ПН-схильні» порівнюючи з відповідним контролем була на 50% ( $p \leq 0,01$ ) і 100% ( $p \leq 0,01$ ) більшою. Ця тенденція спостерігалась і серед алкоголізованих тварин, що добре навчались (в групі III (II) «ДН-схильні» достовірно більше на 900% ( $p \leq 0,01$ ) та у груп V (I), (II) «ДН-несхильні» на 900% та 1900% ( $p \leq 0,01$ ) ніж у контрольних тварин) та була достовірно більш вираженою у «несхильних» щурів (групи V, VI), особливо при навчанні в лабіринті після завершення алкоголізації (в експерименті II) (група V (II) мала на 100% більше заходів в рукава без підкріплення, ніж група V (I) ( $p \leq 0,01$ )) (рис. 3.1).

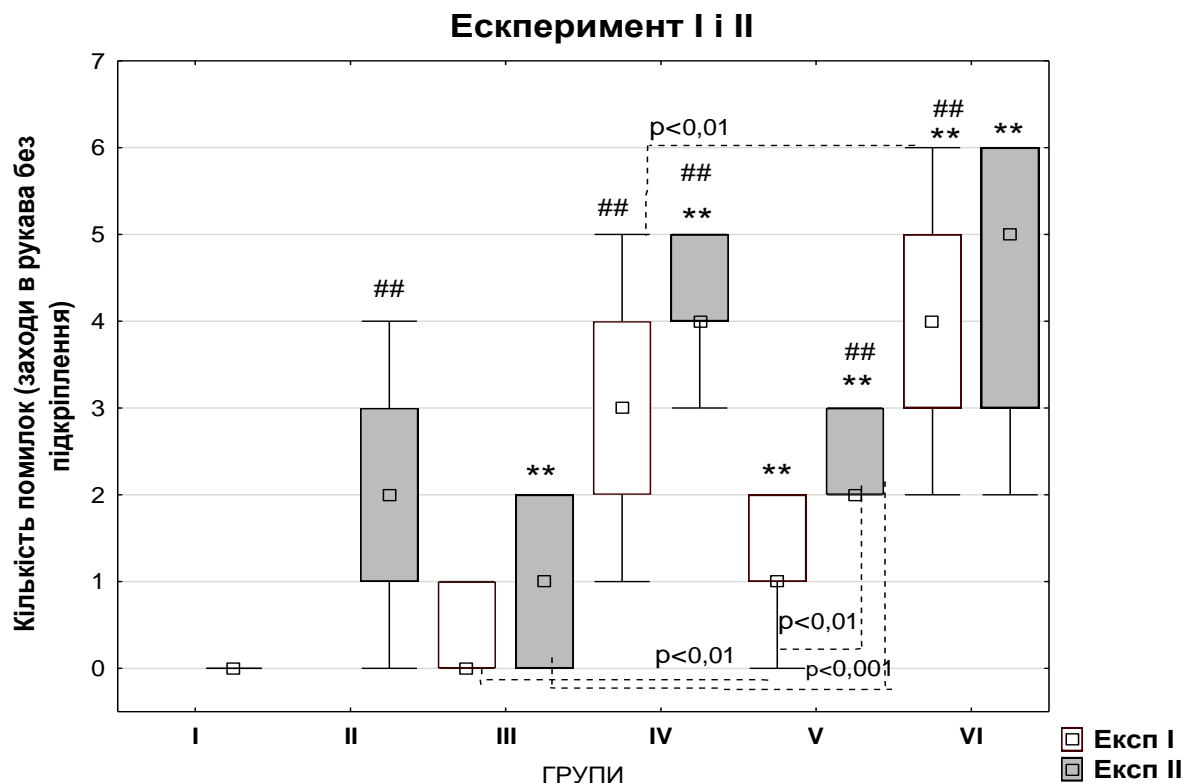


Рис. 3.1. Кількість помилок у радіальному лабіринті (заходи в рукава без підкріплення) у щурів груп I – VI із експериментів I і II: (а) (Me [25 %; 75 %]; n=254). \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ - в порівнянні з показниками контролю (гр. I і II); #  $p \leq 0,05$ ; ##  $p \leq 0,01$ - в порівнянні з показниками «розумних» (гр. I, III, V).

Примітка: позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Крім того, у всіх груп алкоголізованих щурів спостерігалась достовірно більша кількість повторних заходів у рукава, де щуром раніше було взято підкріплення, що вказує на вплив алкоголю на показники короткотривалої пам'яті (рис. 3.2). Так, кількість заходів у рукава, де вже було взято підкріплення в групах IV (I), IV (II) «ПН-схильні» порівнюючи з відповідним контролем) була достовірно більшою на 100% ( $p \leq 0,01$ ) і 200% ( $p \leq 0,01$ ). Така ж тенденція спостерігалась і серед алкоголізованих тварин, що добре навчались (в групі III (I) і III (II) «ДН-схильні» достовірно більше на 100% ( $p \leq 0,05$ ) на 400% ( $p \leq 0,01$ ) ніж у контрольних тварин I групи. Достовірно більш вираженим порушення короткотривалої пам'яті було на етапі дослідження II. Так, у «ДН-несхильних» щурів групи V (I) на 300% менше, ніж у групі V (II) ( $p \leq 0,01$ ), а у «ПН-

несхильних» групи VI (I) було на 66,7% менше ( $p \leq 0,001$ ), ніж у групі VI (II) (рис. 3.2).

«Несхильні» щури (групи V(I), VI (I), V(II), VI (II)) на обох етапах дослідження мали достовірно більшу кількість помилок в лабіринті ніж щури інших груп (рис. 3.1; 3.2).

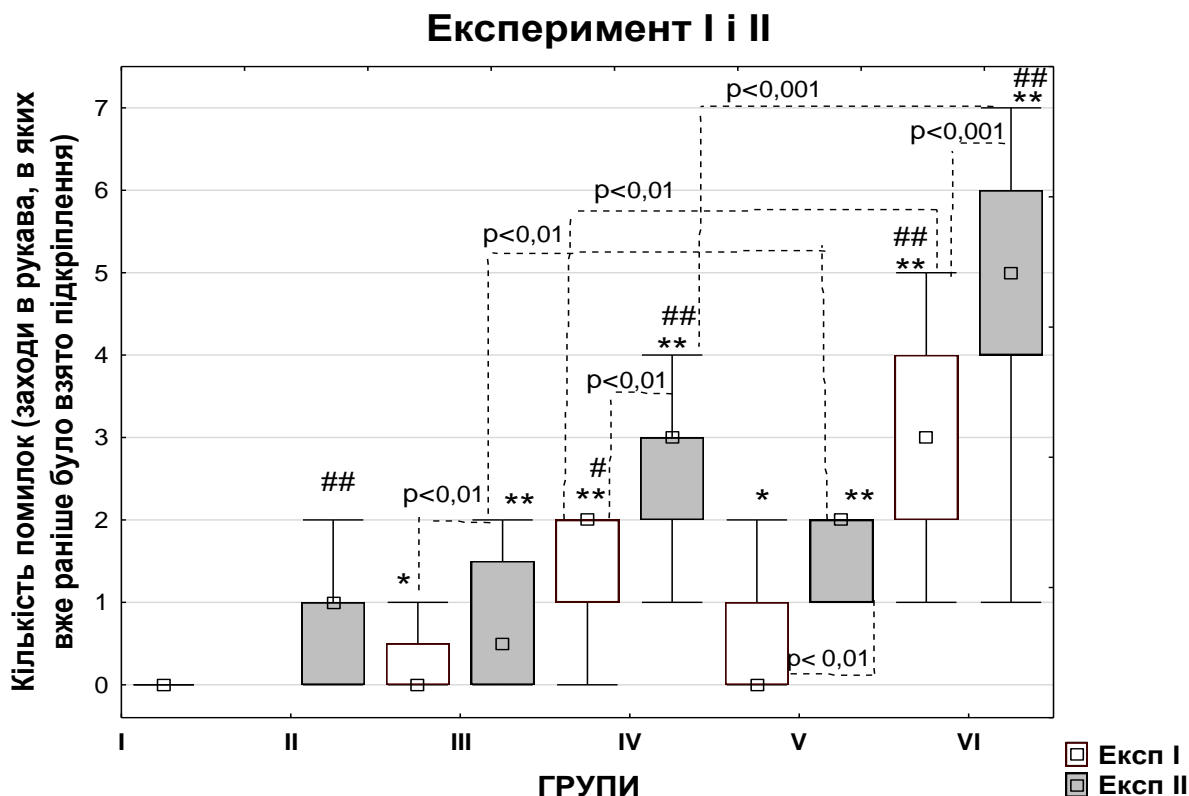


Рис. 3.2. Кількість помилок у радіальному лабіринті (заходи в рукава, в яких вже раніше було взято підкріплення) у щурів груп I – VI із експериментів I і II: (a) (Me [25 %; 75 %]; n=254). \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ - в порівнянні з показниками контролю (гр. I і II); #  $p \leq 0,05$ ; ##  $p \leq 0,01$ - в порівнянні з показниками «розумних» (гр. I, III, V).

Примітка: позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

При аналізі результатів в РЛ важливо враховувати швидкість взяття підкріплення, зокрема латентний період взяття 1-го та 3-го підкріплення (ЛП1 і ЛП3). У алкоголізованих щурів спостерігалось достовірно збільшення тривалості ЛП1 порівняно з контрольними групами, навіть серед тих щурів, які успішно

навчались в РЛ. Так, у групі III (I) «ДН схильних» ЛП1 був на 300% більшим, ніж у групі контролю I ( $p \leq 0,001$ ), і на 450% більшим, ніж у групі III (II) ( $p \leq 0,001$ ). У «ПН схильних» щурів груп IV (I) і IV (II) також ЛП1 достовірно більше на 280% ( $p \leq 0,01$ ) і 360% ( $p \leq 0,001$ ) порівняно з контрольною групою II. У «несхильних» щурів V (I), V (II), VI (I), VI (II) спостерігалась схожа тенденція. Так, у груп V (I) і V (II) «ДН несхильних» ЛП1 був на 900% і на 2600% більшим ( $p \leq 0,001$ ) ніж в контрольній групі I. У «ПН несхильних» щурів груп VI (I) і VI (II) ЛП1 достовірно більше на 260% ( $p \leq 0,01$ ) і 380% ( $p \leq 0,001$ ) відповідно порівняно з контрольною групою II (рис. 3.3).

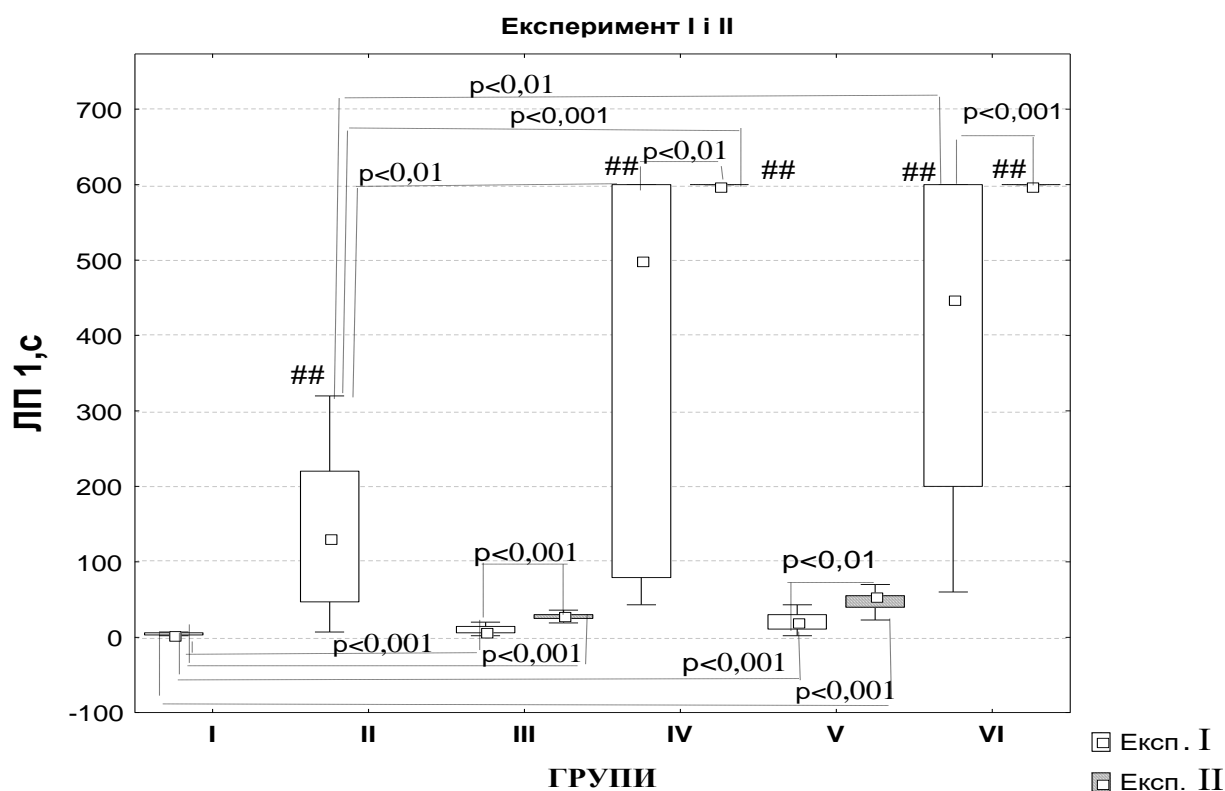


Рис. 3.3 Латентний період взяття першого харчового підкріплення (ЛП1) у радіальному лабіринті у щурів із груп I – VI експериментів I і II (Ме [25 %; 75 %];  $n=254$ ). #  $p \leq 0,05$ ; ##  $p \leq 0,01$  - в порівнянні з показниками «розумних» (гр. I, III, V).

Примітка: позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Тривалість ЛПЗ у алкоголізованих щурів, що добре навчались також була достовірно вищою ніж у контрольних тварин. Так, груп III (I), III (II) «ДН-схильні» достовірно більше на 80 % ( $p \leq 0,001$ ) і 380 % ( $p \leq 0,001$ ) ніж у щурів групи I. У «несхильних» щурів груп V (I) і V (II) «ДН-несхильні» на 100 % ( $p \leq 0,05$ ) і 660 % ( $p \leq 0,001$ ). Серед груп щурів, які погано навчались в РЛ: у груп VI (I) і VI (II) «ПН-несхильні» тривалість ЛПЗ на 182 % ( $p \leq 0,001$ ) і 239 % ( $p \leq 0,001$ ) більша ніж в контролі (рис. 3.4).

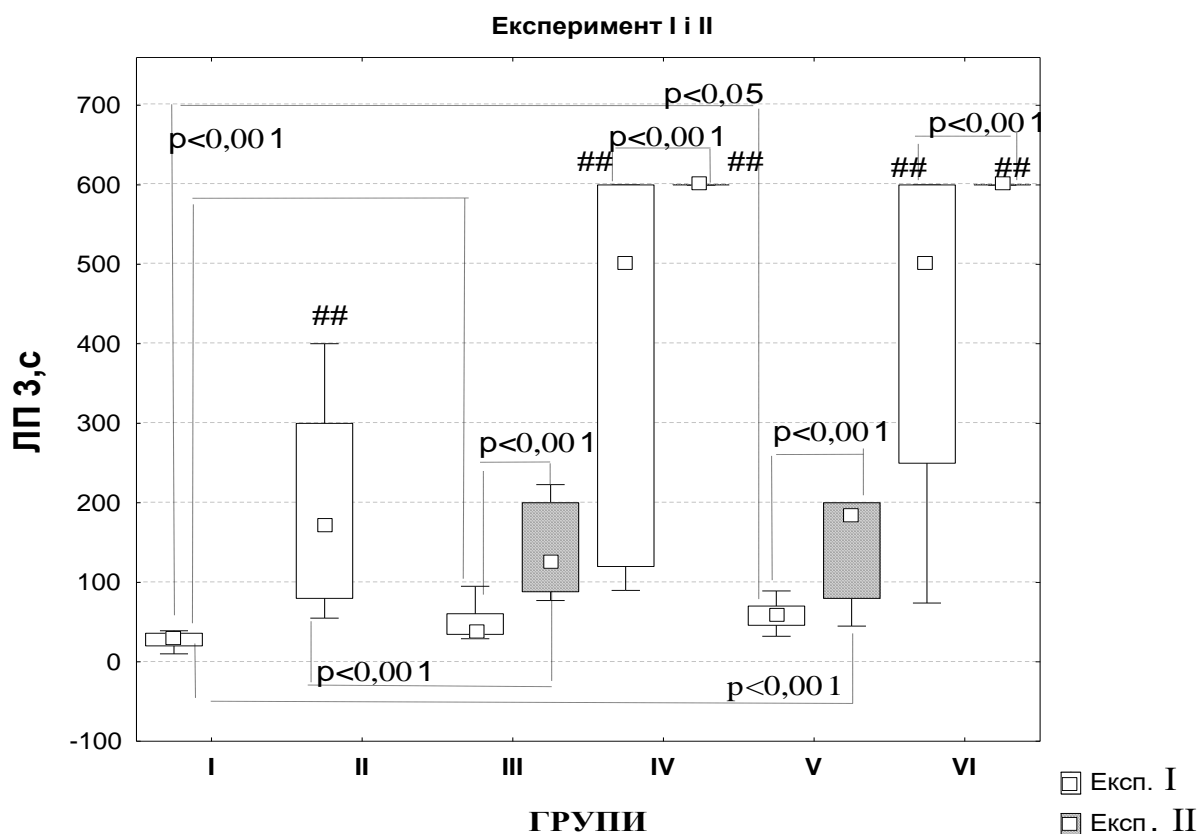


Рис. 3.4 Латентний період взяття останнього харчового підкріплення (ЛПЗ) у радіальному лабіринті у щурів із груп I – VI експериментів I і II (Me [25 %; 75 %];  $n=254$ ). #  $p \leq 0,05$ ; ##  $p \leq 0,01$ - в порівнянні з показниками «розумних» (гр. I, III, V).

Примітка: позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Коли вироблення умовного рефлексу передувало алкоголізації то тварини, які вживали алкоголь, справлялись із завданням пошуку їжі швидше, особливо ті, які успішно навчались в РЛ (групи III та V), а саме: у групі III (I) «ДН-схильних» ЛП1 і ЛП3 достовірно менші на 100% ( $p \leq 0,001$ ) і на 60% ( $p \leq 0,001$ )

відповідно, ніж у групі III (II) «ДН схильних». Також у групі V (I) «ДН-несхильні» ЛП1 і ЛП3 були менші на 80% ( $p \leq 0,01$ ) і 200 % ( $p \leq 0,001$ ) відповідно, ніж у групі V (II) "ДН-несхильні". Серед тварин що погано навчались спостерігалась схожа тенденція (рис. 3.3; 3.4).

Аналізуючи отримані дані можна зазначити, що хронічна алкоголізація пригнічує швидкість навчання і відтворення умовної реакції з харчовим підкріпленням, порушує вищі функції мозку, а саме короткочасну пам'ять, сприяє появі стереотипної поведінки, про що свідчить зменшення кількості тварин, що впоралися із завданням пошуку їжі особливо серед «несхильних» щурів. Ця різниця у здатності до навчання між тваринами з різною алкогольною мотивацією може бути пов'язана з підвищенням чутливості систем позитивного підкріплення в мозку у «схильних» тварин під впливом етанолу. З іншого боку, тварини, які менше схильні до алкогольної залежності є менш адаптованими до метаболізму етанолу, мають слабкі нейроадаптивні механізми та дисбаланс між гальмівними і збудливими системами мозку. Навчання тварин до початку алкоголізації дещо знижує негативний вплив етанолу на поведінкові характеристики.

### 3.2. Дослідження вродженої поведінки щурів з різною алкогольною мотивацією при різних схемах поєднання процесів алкоголізації і навчання в тесті хрестоподібний піднятий лабіринт

Тестування в ХПЛ показало зв'язок між вродженим рівнем тривожності у тварин, схильністю до алкоголю та здатністю навчатись в РЛ. Отже, у контрольних групах тварин рівень тривожності щурів групи II (ті що погано навчались) був вищим, ніж у групі I (ті що добре навчались), як до так і після тренувань в РЛ. Так, до навчання в РЛ в групі II достовірно менше на 55% ніж в групі I час проведений у відкритих рукавах 16[0;32] ( $p \leq 0,001$ ) та на 66% достовірно менша кількість переходів центральної платформи 5 [3;6] ( $p \leq 0,001$ ). Після навчання в РЛ рівень тривожності у щурів групи I залишався достовірно

нижчим, ніж у щурів групи II (час у відкритих рукавах 40 [0;80] ( $p \leq 0,05$ ), кількість переходів через центральну платформу 1 [1;3] ( $p \leq 0,01$ )) (Рис. 3.5; 3.6; 3.7; 3.8)

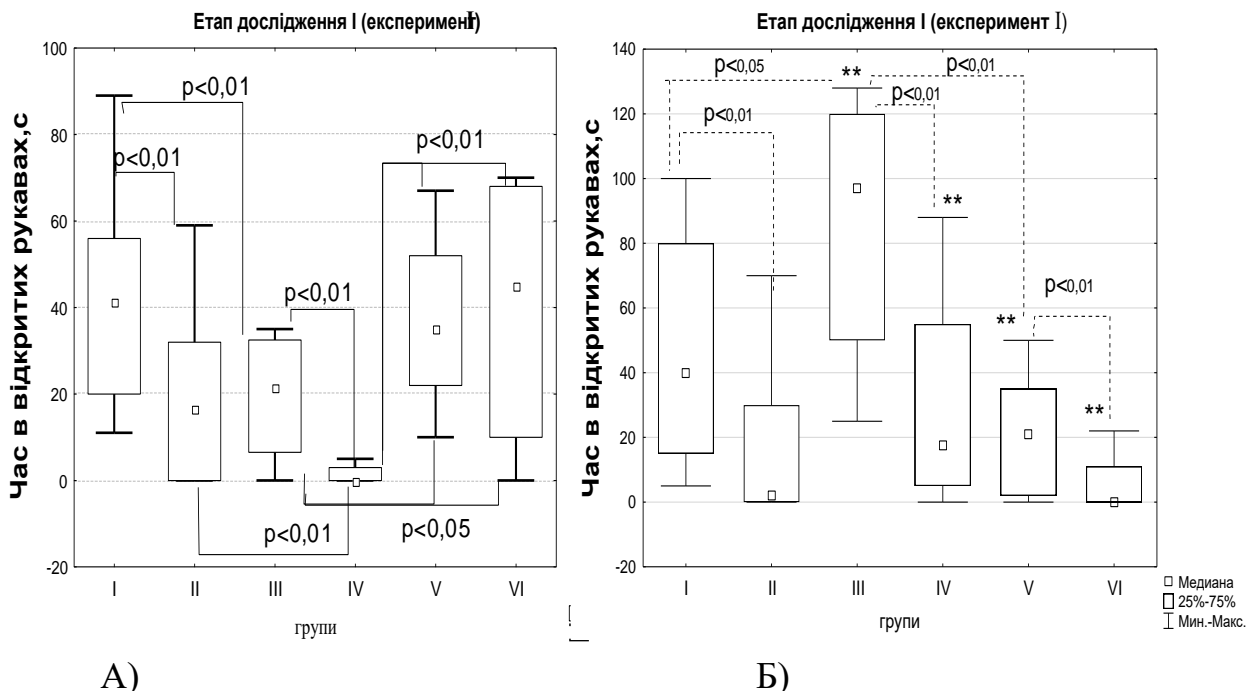


Рис 3.5. Показники часу в відкритих рукавах ХПЛ щурів експерименту I до алкоголізації (Me [25 %; 75 %]) (n=101).

Примітки: 1) А)-показники до алкоголізації і навчання в РЛ; Б)-показники після алкоголізації і навчання в РЛ.

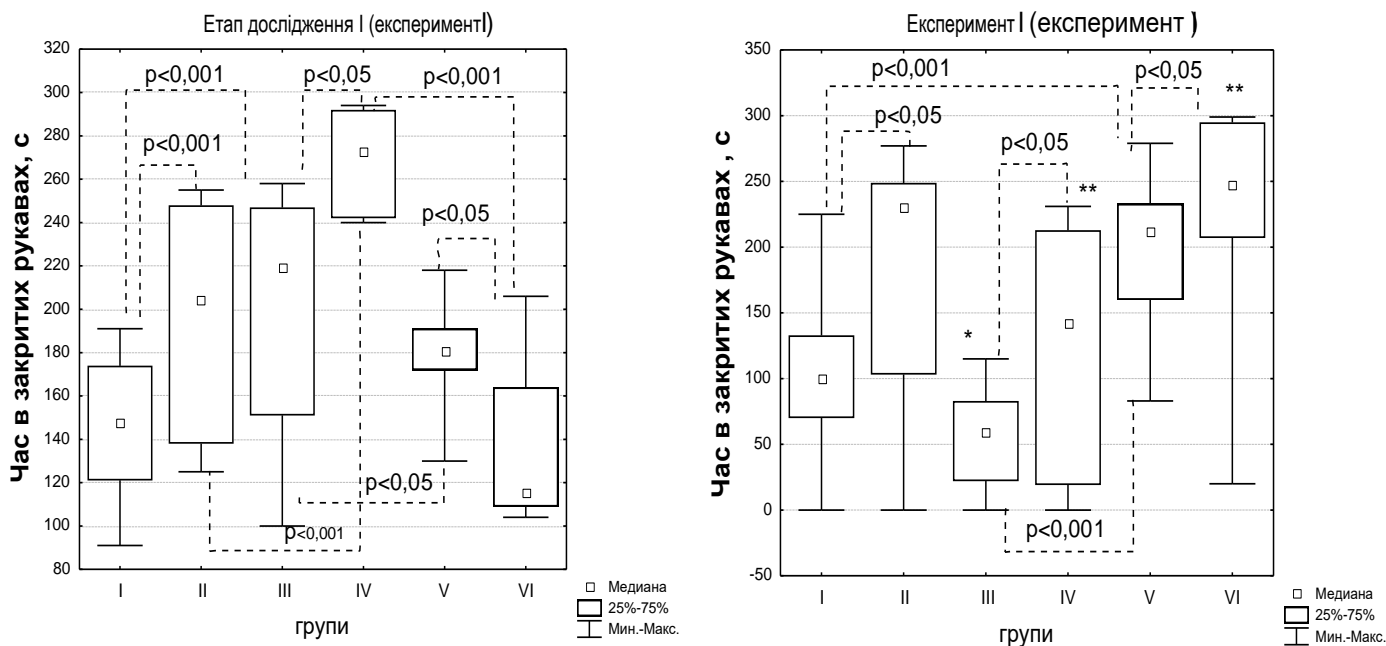
2)\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ - в порівнянні з показниками до алкоголізації.

3) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Схожа тенденція спостерігалась серед тварин, які віддавали перевагу алкоголю, тобто рівень тривожності був нижчим у щурів які добре навчалися лабіринті, тоді як тварини, що погано навчалися мали високий рівень тривожності. Таким чином, на етапі дослідження I у групі IV(I) «ПН-схильні» час перебування в закритих рукавах достовірно вище, ніж у групі III(I) «ДН-схильні» на 20,36% 273 [242;293] ( $p \leq 0,01$ ), тоді як час перебування у відкритих рукави достовірно менше на 100% 0 [0;3] ( $p \leq 0,05$ ). Навчання тварин перед алкоголізацією достовірно знижувало рівень тривожно-невротичних реакцій у

тварин алкоголізованих груп. Особливо це стосується тварин «схильних» груп, а найбільш виражений позитивний ефект навчання був у «схильних» тварин, які погано навчалися до алкоголізації. Так в групі III (I) «ДН-схильні» час проведений у відкритих рукавах 13 [2;58] на 62,5 % достовірно більше ніж в групі III (II) «ДН-схильні» 8 [0;30] ( $p \leq 0,05$ ), а за деякими показниками і в групі IV(I) «ПН-схильні» більше ніж у IV (II) «ПН-схильні» (кількість переходів через центр на 54 % ( $p \leq 0,001$ )). У тварин, що добре навчались рівень тривожності також достовірно знижується після алкоголізації. У групі III (I) «ДН-схильні» на 271,19% зменшується час проведений в закритих рукавах 59 [22;83] ( $p \leq 0,001$ ) зменшується на 290% час проведений в відкритих рукавах 82 [23;130] ( $p \leq 0,001$ ) збільшується на 25% кількість переходів центральної платформи 5 [3;6] ( $p \leq 0,05$ ). У «несхильних» тварин позитивний вплив навчання до алкоголізації на рівень тривожності менш виражено, особливо у тих, що погано вчилися в РЛ. Крім того у цих тварин був найвищий рівень тривожності серед груп, у випадку алкоголізації до початку навчання. У групі V(I) «ДН-несхильні» час перебування у відкритих рукавах достовірно вище на 66,67%, ніж у групі VI(I) «ПН-несхильні» 35 [22;52] ( $p \leq 0,01$ ) (Рис. 3.5; 3.6; 3.7; 3.8).

Можна зазначити, що на етапі дослідження I (при навчанні в РЛ до початку алкоголізації) у «схильних» тварин як до, так і після алкоголізації рівень тривожно-невротичних реакцій щурів які добре навчались (група III (I)) був достовірно нижче ніж у щурів, що погано навчались (група IV (I)), крім того після алкоголізації знижуються відмінності між III (I) і IV (I) групами (у групі IV (I) показники часу перебування в закритих рукавах достовірно вище ніж у групі III (I): до алкоголізації на 20 % ( $p \leq 0,01$ ); після алкоголізації на 18 % ( $p \leq 0,05$ ), а показники часу перебування в відкритих рукавах достовірно нижче: до алкоголізації на 21 % ( $p \leq 0,01$ ), після алкоголізації на 18 % ( $p \leq 0,05$ ) (Рис. 3.5; 3.6).



А)

Б)

Рис 3.6. Показники часу в закритих рукавах ХПЛ щурів експерименту I (Ме [25 %; 75 %]) (n=101).

Примітки: 1) А)-показники до алкоголізації і навчання в РЛ; Б)-показники після алкоголізації і навчання в РЛ.

2)\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ - в порівнянні з показниками до алкоголізації.

3) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1.

Після алкоголізації в групах III (I) і IV (I) рівень тривожності достовірно знижувався і ставав достовірно більш низьким ніж у інших груп, особливо у щурів, що добре навчались (груп III (I)) (у щурів групи III (I) достовірно збільшувалась на 45 % кількість переходів через центр ( $p \leq 0,05$ ), а в групі IV (I) достовірно збільшувався час перебування у відкритих рукавах ( $p \leq 0,001$ ). У групах «несхильних» тварин навпаки до алкоголізації рівень тривожності у щурів, що добре навчались (група V (I)) був достовірно вище, ніж у щурів, які погано навчались (VI (I) група), вище час перебування в закритих рукавах на 20 % ( $p \leq 0,05$ ), а прийом етанолу збільшував рівень тривожно-невротичних реакцій в обох групах, особливо у щурів, які погано навчались (в групі VI (I))

достовірно збільшувався час перебування в закритих рукавах і центрі на 21 % ( $p \leq 0,05$ ) і на 16 % відповідно ( $p \leq 0,05$ ) (Рис. 3.5; 3.6).

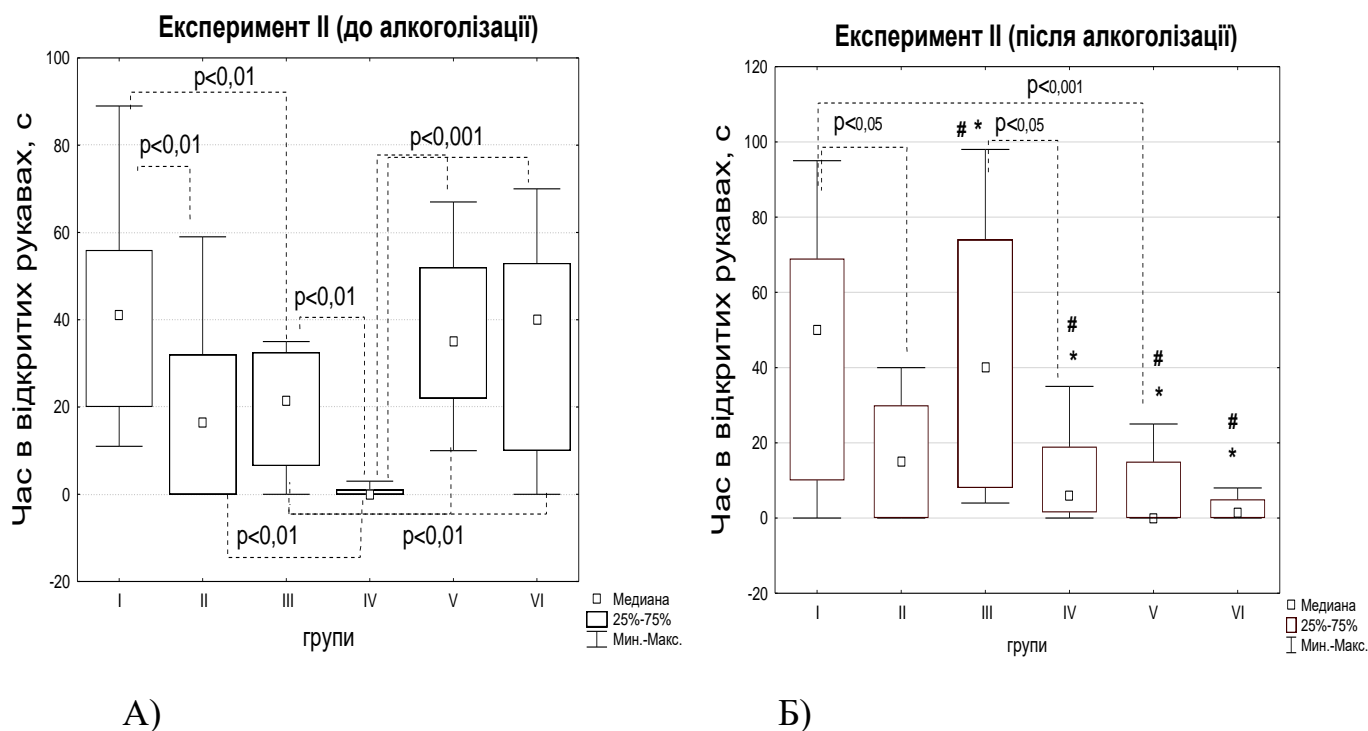


Рис 3.7. Показники часу в відкритих рукавах ХПЛ щурів експерименту II (Me [25 %; 75 %]) (n=111).

Примітки: 1) А)-показники до алкоголізації і навчання в РЛ; Б)-показники після алкоголізації і навчання в РЛ.

2)\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ - в порівнянні з показниками до алкоголізації;

#  $p \leq 0,05$  – в порівнянні з показниками експерименту I.

3) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1.

На етапі дослідження II (експеримент II), вихідний рівень тривожності у щурів групи III (II) «ДН-схильні» також був достовірно нижчим, ніж у групі IV(II) «ПН-схильні»: до алкоголізації в групі IV(II) «ПН-схильні» час перебування в закритих рукавах 275 [240;290] достовірно вище на 25% порівняно з тваринами з групи III (II) «ДН-схильні» 220 [100;260] ( $p \leq 0,001$ ), і кількість переходів центральної платформи нижча на 50% ( $p \leq 0,05$ ). Алкоголізація зменшувала загальний рівень тривожності «схильних» щурів, які погано навчались в РЛ. Після алкоголізації у групі IV (II) «ПН-схильні» достовірно

збільшується на 700% час проведений в відкритих рукавах 4 [0;30] ( $p \leq 0,01$ ), достовірно зменшується на 15% час проведений в закритих рукавах 246 [158;271] ( $p \leq 0,05$ ) (Рис. 3.7; 3,8).

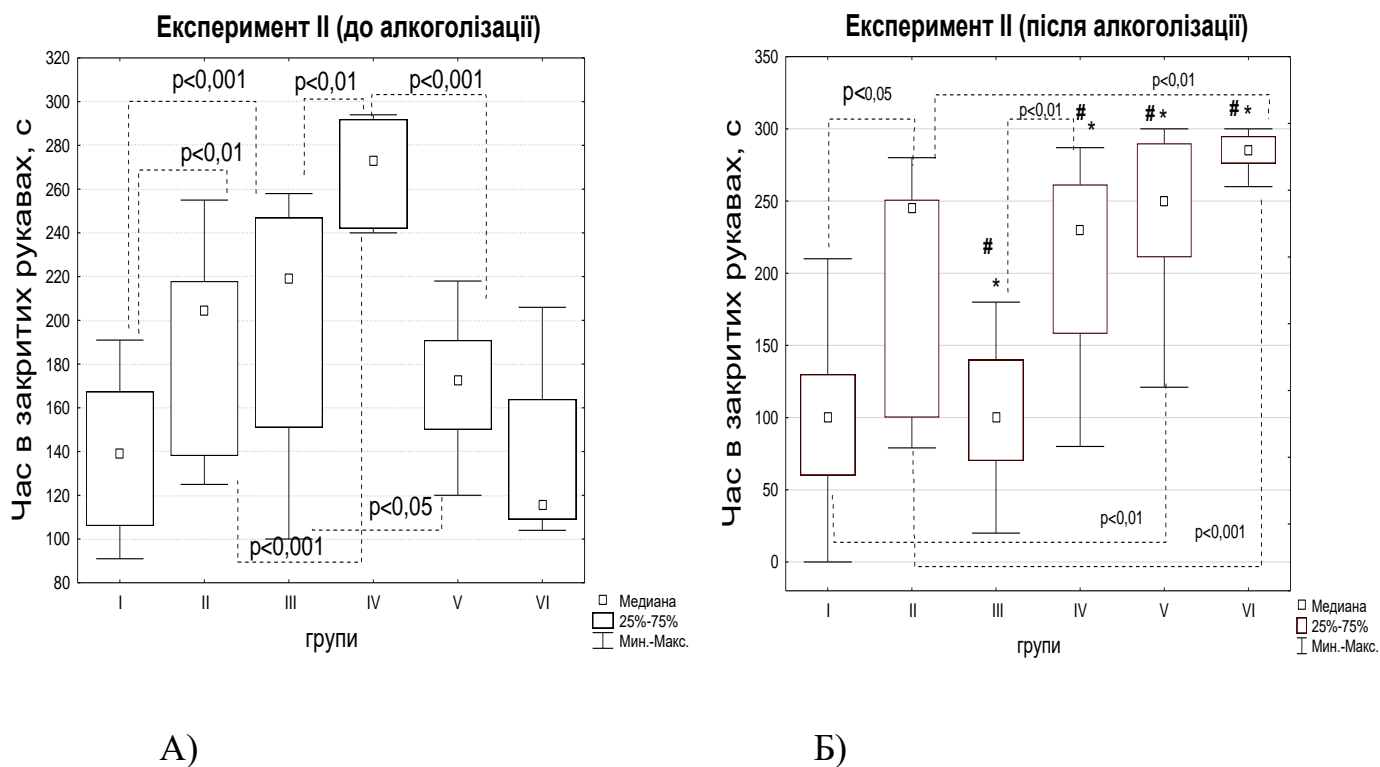


Рис 3.8. Показники часу в закритих рукавах ХПЛ щурів експерименту II (Ме [25 %; 75 %]) (n=111).

Примітки: 1) А)-показники до алкоголізації і навчання в РЛ; Б)-показники після алкоголізації і навчання в РЛ.

2)\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ - в порівнянні з показниками до алкоголізації;

#  $p \leq 0,05$  – в порівнянні з показниками експерименту I.

3) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

У групах «несхильних» тварин з експерименту II прийом етанолу знижував показники орієнтувально-дослідницької активності і підвищував рівень тривожності, як у групі V (II) так і в групі VI (II) достовірно збільшується час перебування в закритих рукавах: у групі V (II) 250 [120;300] на 42,8 % в порівнянні вихідними значеннями 175 [120;220] ( $p \leq 0,01$ ) і в групі VI (II) 280 [260;300] на 154,5 % в порівнянні з вихідними значеннями 110 [100;160]

( $p \leq 0,05$ ), достовірно зменшується час перебування у відкритих рукавах на 29 % ( $p \leq 0,001$ ), на 21 % ( $p \leq 0,001$ ) відповідно (Рис. 3.7; 3,8).

Таким чином виявлено відмінності рівня тривожності, у щурів з різною здатністю до навчання в РЛ і різною схильністю до алкоголізму. Рівень тривожно-невротичних реакцій у «схильних» тварин як до, так і після алкоголізації у щурів, що добре навчалися в лабіринті був нижче, ніж у тих, що погано навчалися. У щурів схильних до алкоголізму етанол має виражений анксиолітичний ефект, а у щурів не схильних до алкоголізму етанол викликає збільшення рівня тривожності після алкоголізації. Показано взаємозв'язок між рівнем тривожності і схемою поєднання алкоголізації та навчання. Алкоголізація тварин до початку навчання підвищувала рівень тривожно-невротичних реакцій у тварин алкоголізованих груп, особливо у тварин, які погано навчалися до алкоголізації.

Ці результати говорять про те, що швидкість навчання співвідносяться з рівнем страху і тривоги. Щури, які мали низький рівень страху, і тривоги добре навчалися в РЛ. Крім того алкоголізація порушує вищі функції мозку, а саме короткочасну пам'ять, сприяє появі стереотипного поведінки і таким чином зменшує кількість тварин, що впоралися із завданням пошуку їжі в РЛ. Це підтверджує гіпотезу про те, що високий рівень тривожності сприяє розвитку схильності до алкоголю, завдяки анксиолітичним властивостями останнього. У літературі є відомості про поліпшення виконання деяких поведінкових задач при прийомі етанолу [9;103;118;138].

3.3. Дослідження вродженої поведінки щурів з різною алкогольною мотивацією та при різних схемах поєднання процесів алкоголізації і навчання у тесті відкритого поля

За результатами тестування у ВП виявлено, що швидкість навчання вища у щурів з високою індивідуальною реактивністю. Етанол підвищує рухову і дослідницьку активність, знижуючи емоційну активність тварин особливо у

щурів, які віддають йому перевагу. Алкоголізація тварин перед навчанням в РЛ призводить до зниження рівня індивідуальної реактивності. Найбільший негативний ефект алкоголізації спостерігався у тварин, які погано навчалися в РЛ. Швидкість навчання є більшою у щурів з високим рівнем індивідуальної реактивності. Алкоголізація тварин до початку навчання (етап дослідження II) знижувала рівень індивідуальної реактивності у тварин алкоголізованих груп.

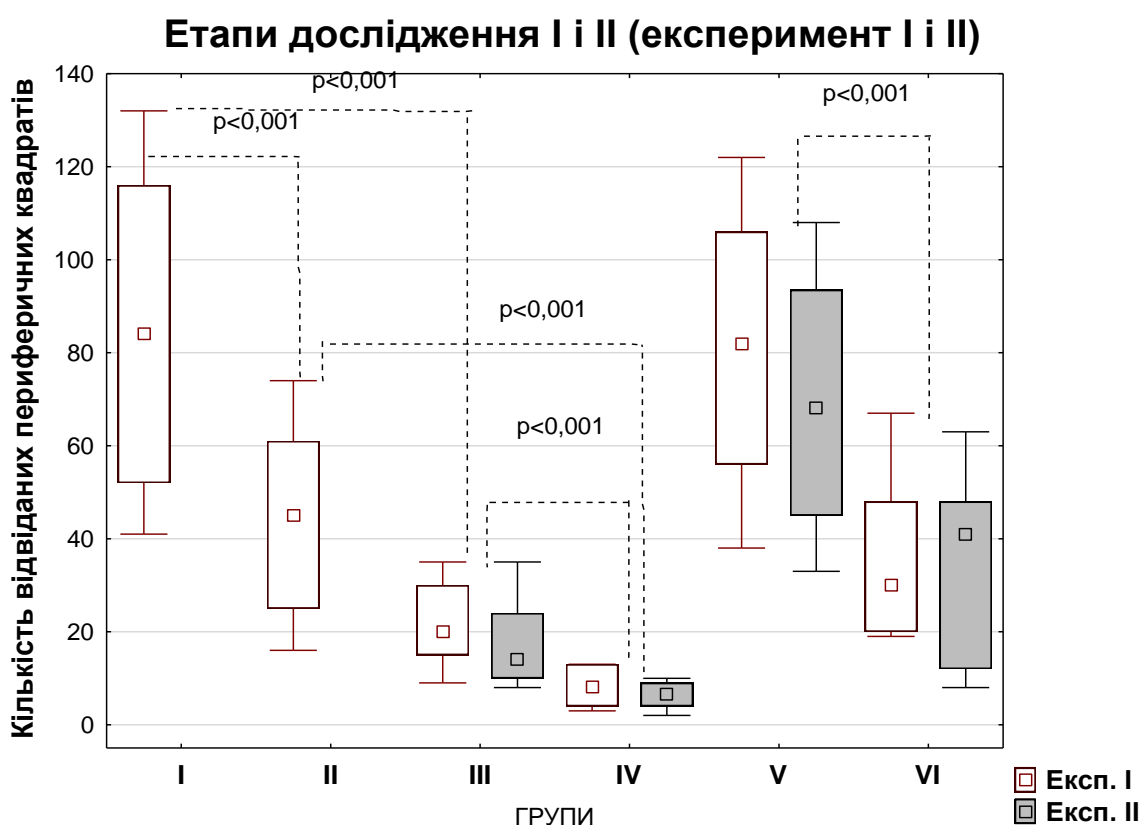


Рис 3.9. Кількість відвіданих периферичних квадратів у тесті відкритого поля щурів із експериментів I і II до алкоголізації, групи I – VI (Me [25 %; 75 %]; n=254).

Примітки: 1) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Так, на етапі дослідження I (експеримент I) тестування у ВП тварин до початку алкоголізації та навчання показало, що щури, які погано навчалися в РЛ мали найнижчий рівень індивідуальної реактивності і найбільш високий рівень емоційності, особливо це виражено у тварин «схильних» груп. У щурів групи III

(I) «ДН схильні» достовірно більше, ніж у щурів групи IV (I) «ПН схильні» кількість перетнутих периферичних квадратів на 300 % ( $p \leq 0,001$ ) і кількість стійок біля стінки на 66 % ( $p \leq 0,01$ ). Серед «несхильних» щурів у групі V (I) достовірно більше, ніж у щурів VI (I) групи кількість перетнутих центральних квадратів на 20 % ( $p \leq 0,05$ ) (Рис. 3.9; 3.11 А; 3.14).

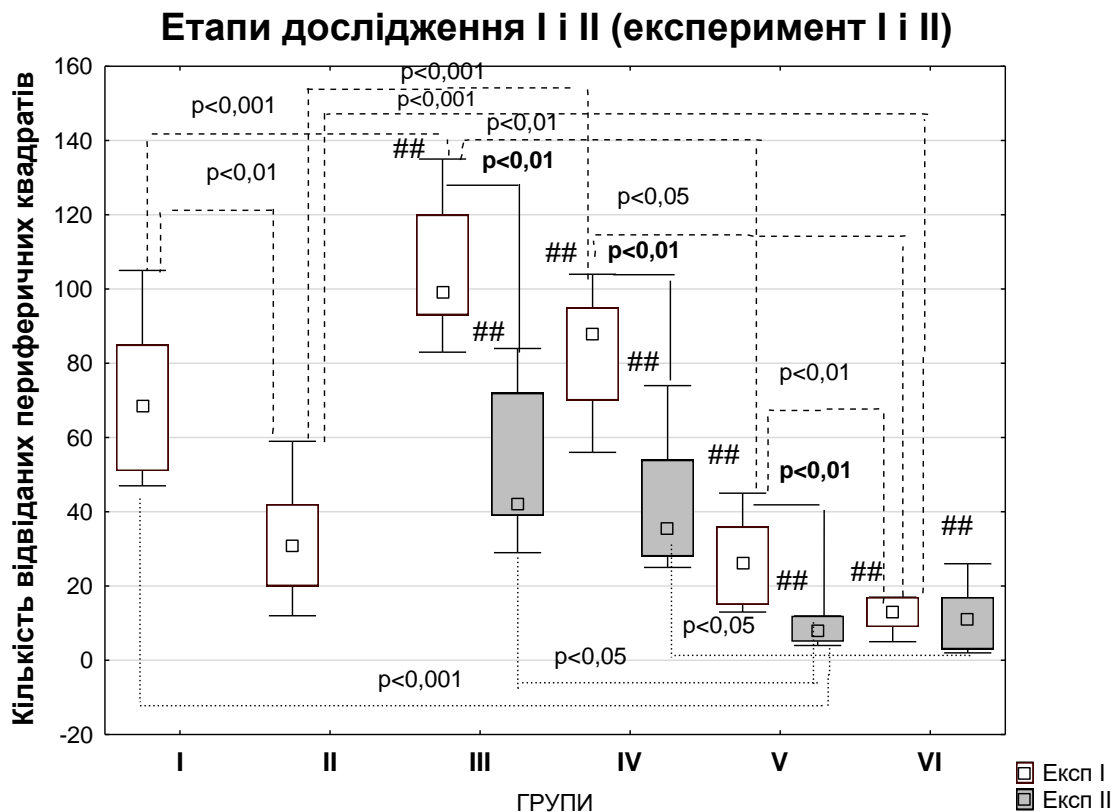


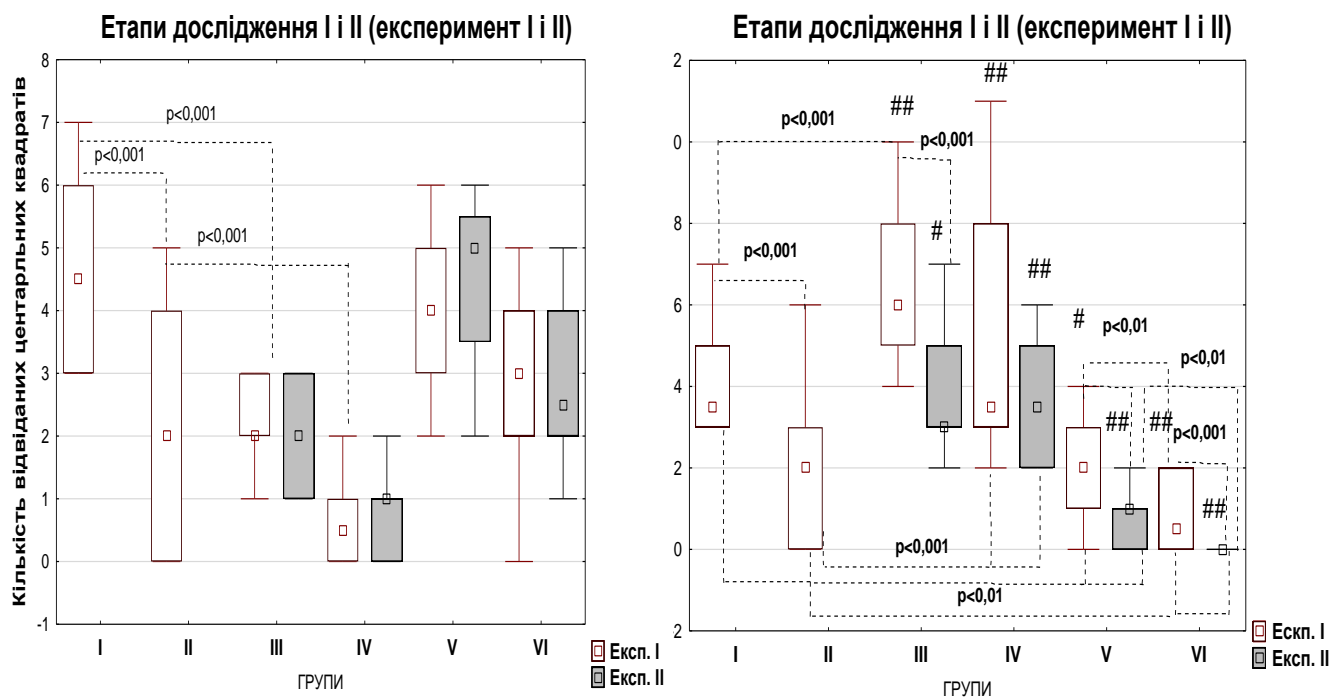
Рис 3.10. Кількість відвіданих периферичних квадратів у тесті відкритого поля щурів із експериментів I і II після алкоголізації, групи I – VI (Me [25 %; 75 %];  $n=254$ ).

Примітки: 1) #  $p \leq 0,05$ ; ##  $p \leq 0,01$  – в порівнянні з показниками до алкоголізації.

2) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Кількість актів дефекації у щурів, які добре навчались (груп III (I) та V (I)) була достовірно нижчою на 900% ( $p \leq 0,001$ ) і на 25% ( $p \leq 0,001$ ), ніж у щурів, які погано навчались, тобто з груп IV (I) та VI (I) та відповідно (Рис.3.11 А).

Крім того у «схильних» щурів вихідний рівень локомоторної активності був нижче, а емоційної активності вище, ніж у тварин інших груп. Так у щурів груп III (I) «ДН схильні» і IV (I) «ПН схильні» кількість перетнутих периферичних квадратів достовірно менша на 300 % ( $p \leq 0,001$ ) і 700% ( $p \leq 0,001$ ) відповідно ніж у контрольних щурів, а кількість дефекацій на 42% ( $p \leq 0,001$ ) і на 90 % ( $p \leq 0,001$ ) достовірно більша в порівнянні з групами контролю ) (Рис. 3.9; 3.11 А).



А)

Б)

Рис 3.11. Кількість відвіданих центральних квадратів у тесті відкритого поля щурів із експериментів I і II до і після алкоголізації, групи I – VI (Me [25 %; 75 %]; n=254).

Примітки: 1) #  $p \leq 0,05$ ; ##  $p \leq 0,01$  – в порівнянні з показниками до алкоголізації.

2) А)-показники до алкоголізації і навчання в РЛ; Б)-показники після алкоголізації і навчання в РЛ.

3) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

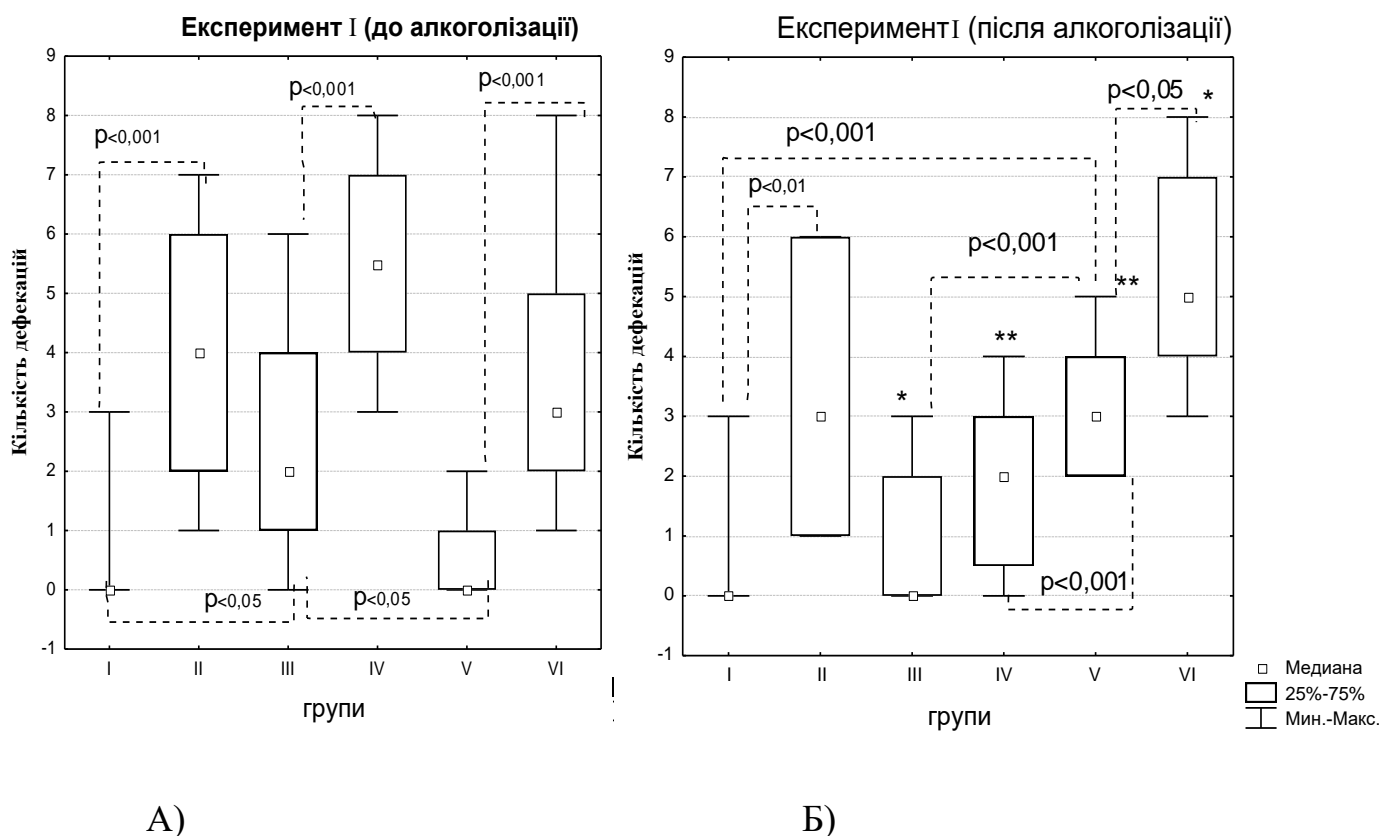


Рис 3.12. Кількість дефекацій (показник емоційності) в тесті відкритого поля у щурів із експерименту I до та після алкоголізації (Me [25 %; 75 %], n=101).

Примітки: 1) \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ - в порівнянні з показниками до алкоголізації.

2) А)-показники до алкоголізації і навчання в РЛ; Б)-показники після алкоголізації і навчання в РЛ.

3) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1.

Тестування у ВП на етапі дослідження I після завершення алкоголізації і навчання в РЛ показало, що при порівнянні тварин що добре навчались з тими, які погано навчались, тобто групи III (I) з групою IV (I), так само, як при порівнянні тварин з групи V(I) з групою VI (I) груп відмінностей не знайдено. Що стосується відмінностей між контрольними щурами і алкоголізованими тваринами то: кількість перетнутих периферичних квадратів у групах «схильних» щурів III (I), IV (I) була достовірно більшою ніж у контрольних групах I і II на 42 % ( $p \leq 0,001$ ), на 200 % ( $p \leq 0,001$ ) і навіть більше ніж у групах

«несхильних» V (I), VI (I) на 233 % ( $p \leq 0,01$ ), на 500 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно (Рис.3.10).

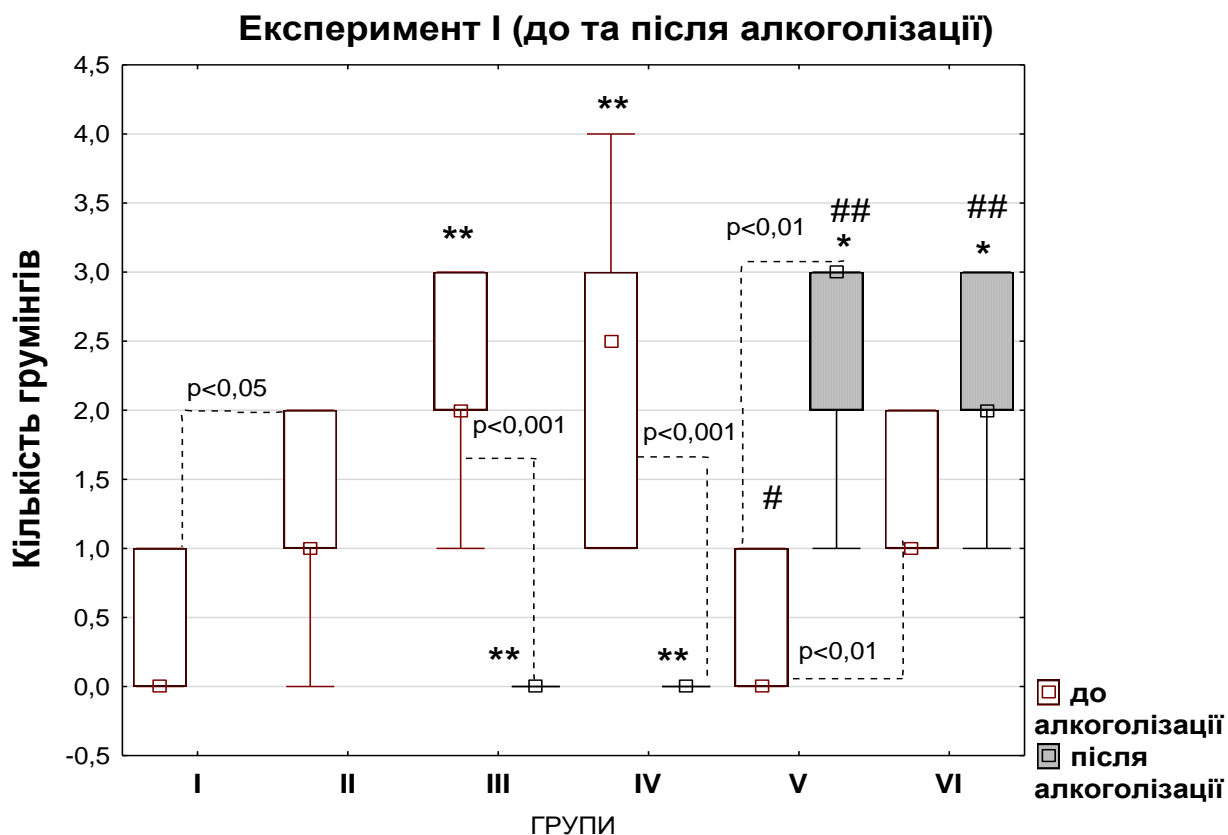


Рис 3.13. Кількість грумінгів (показник емоційності) в тесті відкритого поля у щурів із експерименту I до та після алкоголізації (Me [25 %; 75 %],  $n=101$ ).

Примітки: 1) \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ - в порівнянні з показниками контролю (гр. I і II); #  $p \leq 0,05$ ; ##  $p \leq 0,01$  – в порівнянні з показниками «схильних» (гр. III і IV).

2) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Кількість і тривалість грумінгу після алкоголізації в групах алкоголізованих «схильних» тварин III (I), IV (I) достовірно нижча в порівнянні з контрольними групами (I і II) на 86,6 % ( $p \leq 0,01$ ) і на 90 % ( $p \leq 0,01$ ) відповідно, а в групах «несхильних» V (I), VI (I) достовірно більша на 66% ( $p \leq 0,01$ ) і на 50 % ( $p \leq 0,01$ ) відповідно. Зменшення тривалості та кількості актів грумінгу є свідченням зниження рівня тривожності у щурів алкоголізованих груп (Рис. 3.13). Окрім

того, у «несхильних» щурів після алкоголізації достовірно зростала емоційність, у групі V (I) на 500% ( $p \leq 0,001$ ) і у групі VI (I) на 66% ( $p \leq 0,01$ ) більше дефекацій в порівнянні з тестуванням до алкоголізації (Рис. 3.12).

В експерименті II відмінності між алкоголізованими і неалкоголізованими групами з різною здатністю до навчання різних групах за рівнем індивідуальної реактивності у ВП мають таку ж тенденцію, як і в експерименті I (Рис. 3.9; 3.10; 3.11; 3.14; 3.16).

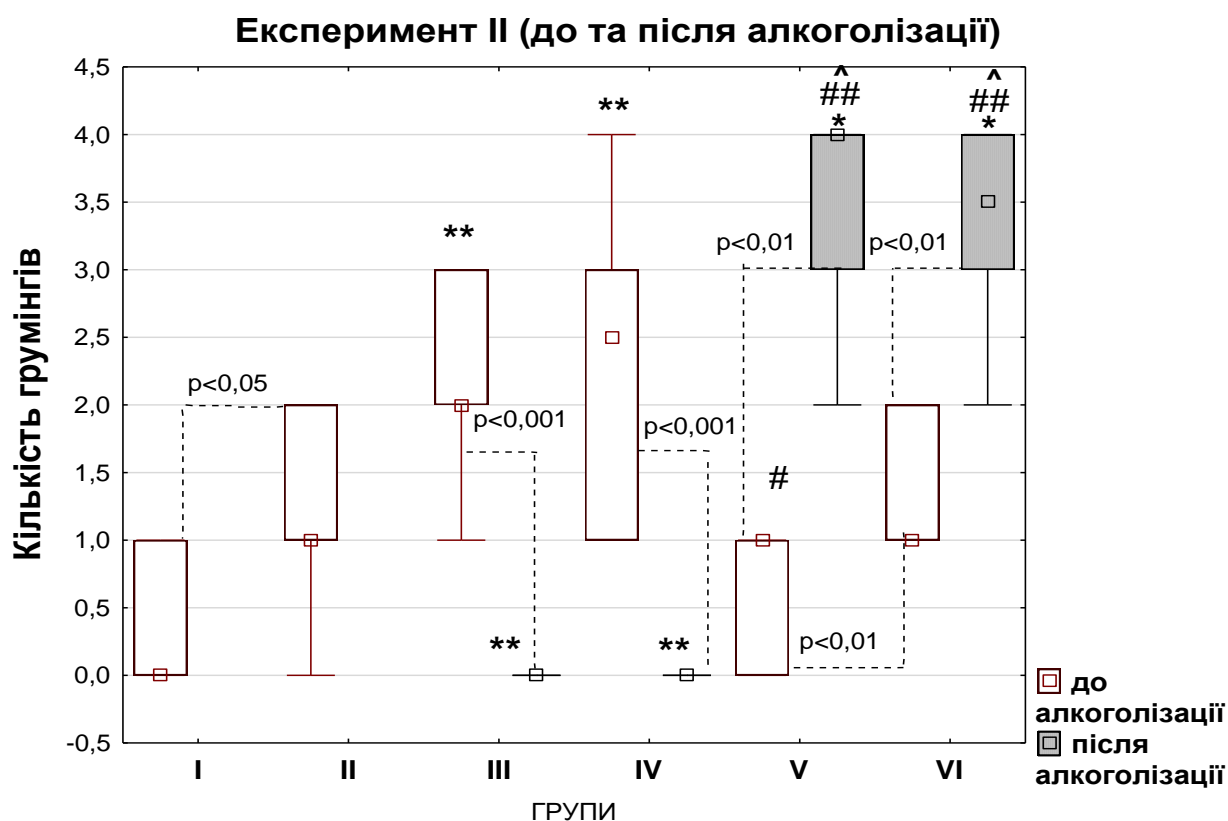


Рис 3.14. Кількість грумінгів (показник емоційності) в тесті відкритого поля у щурів із експерименту II до та після алкоголізації (Me [25 %; 75 %], n=111).

Примітки: 1) \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ - в порівнянні з показниками контролю (гр. I і II); #  $p \leq 0,05$ ; ##  $p \leq 0,01$  – в порівнянні з показниками «схильних» (гр. III і IV); ^  $p \leq 0,05$  – в порівнянні з показниками з експеримент I

2) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

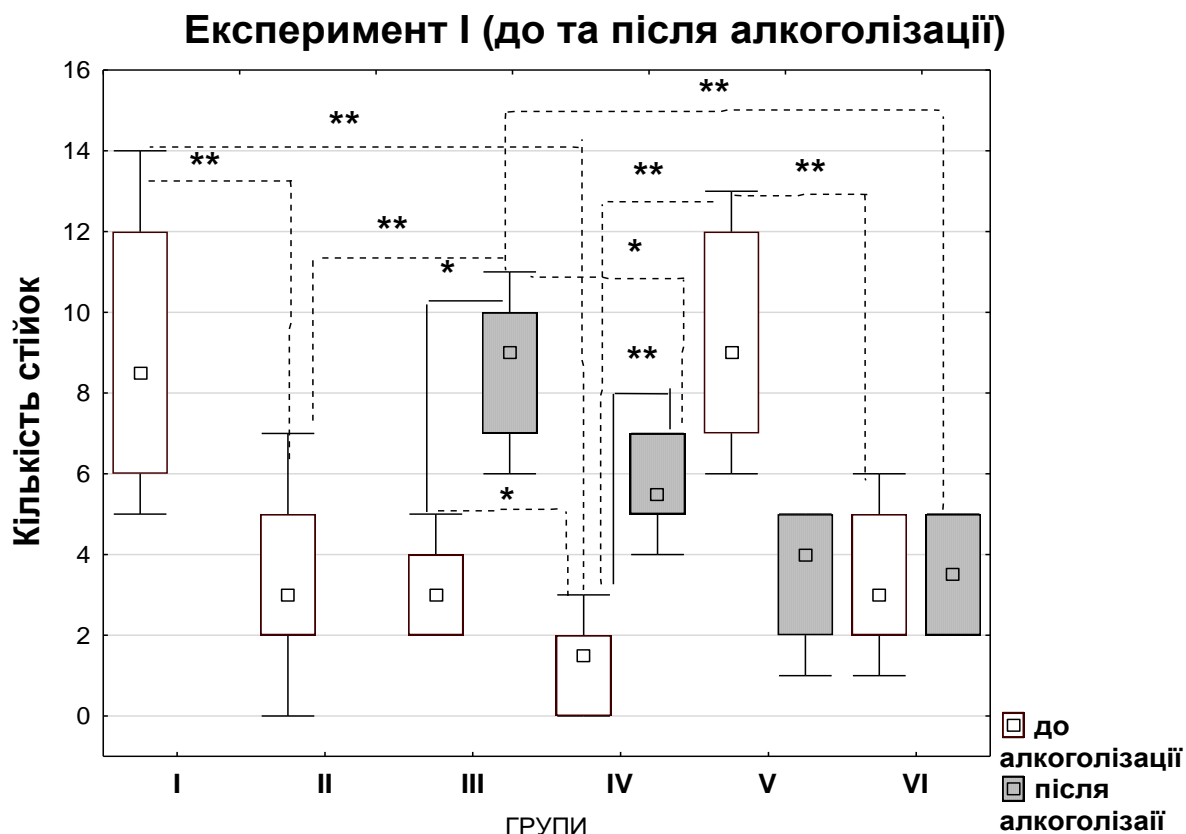


Рис 3.15. Кількість вертикальних стійок (дослідницька активність) в тесті відкритого поля у щурів із експерименту I до та після алкоголізації (Me [25 %; 75 %], n=101).

Примітки: 1) \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ .

2) А)-показники експерименту I; Б)- показники експерименту II.

3) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Після хронічної алкоголізації і навчання як у «схильних» так і у «несхильних» тварин на етапі дослідження II (експеримент II) показники рівня індивідуальної реактивності були достовірно більш низькими, ніж на етапі дослідження I. Так серед «схильних» груп у III (II) групі менша кількість перетнутих периферичних квадратів на 60 % ( $p \leq 0,01$ ) і кількість стійок біля стінки на 37,5 % ( $p \leq 0,01$ ); в IV (II) групі менша кількість перетнутих периферичних квадратів на 55 % ( $p \leq 0,001$ ), кількість стійок у стінки на 19 % ( $p \leq 0,01$ ). В групах «несхильних» у V (II) групі достовірно менша кількість

перетнутих периферичних квадратів на 65,5 % ( $p \leq 0,01$ )) (Рис. 3.10; 3.11 Б; 3.14; 3.16).

Підвищення рівня локомоторної і орієнтувально-дослідницької активності тварин з експерименту II в порівнянні з контролем і експериментом I свідчить про наявний ноотропний ефект алкоголю та про його протитривожну (анксіолітичну) активність. Як правило поява даних реакцій є показником комфортного стану тварини, низького рівня тривожності і стійкості до стресових чинників.

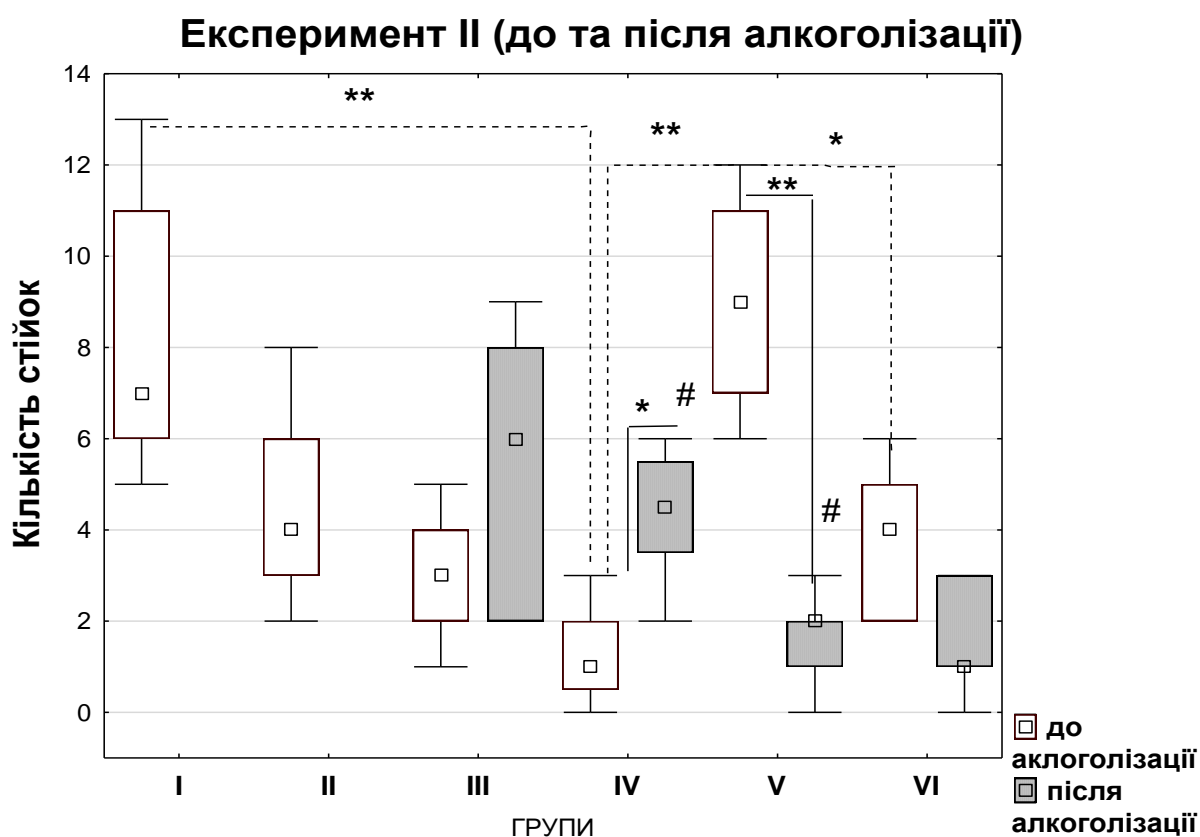


Рис 3.16. Кількість вертикальних стійок (дослідницька активність) в тесті відкритого поля у щурів із експерименту II до та після алкоголізації (Me [25 %; 75 %], n=111).

Примітки: 1) \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; #  $p \leq 0,05$  – в порівнянні з показниками експерименту I

2) А)-показники експерименту I; Б)- показники експерименту II.

3) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Таким чином можна зробити висновок, що швидкість навчання пов'язана з рівнем рухової активності. Алкоголізація тварин до початку навчання підвищувала рівень тривожно-невротичних реакцій, особливо у щурів, які погано навчалися до алкоголізації. Щури, які мали високий рівень орієнтувально-дослідницької активності добре навчалися в РЛ. Окрім того у щурів з високим рівнем споживання етанолу алкоголь в більшій мірі стимулює рухову активність, ніж у тварин з низьким рівнем споживання етанолу. Виражений анксиолітичний ефект хронічної алкоголізації у щурів з високою алкогольною мотивацією підтверджується зростанням локомоторної та дослідницької активності на фоні зниження емоційних реакцій вродженої поведінки, тоді як у щурів з низькою алкогольною мотивацією алкоголізація збільшує рівень тривожності. Це відображає підвищення активності мезолімбічних структур мозку, а отже і підкріплюють властивостей етанолу і уявлення, про те, що етанол може мати слабкі підкріплювальні властивості у нормальних щурів [43].

#### 3.4. Динаміка показників моторної асиметрії в процесі навчання і під впливом хронічної алкоголізації у щурів з різною схильністю до алкоголю

Дослідження міжпівкульної асиметрії з використанням Т подібного лабіринту показало, що за вихідним рівнем моторної асиметрії щурів на етапах дослідження I і II (експеримент I і експеримент II) можна розподілити на 3 групи: 45 % з правобічною моторною асиметрією, тобто щури в яких переважало домінування лівої півкулі або «правші»; 33% щурів які не мали вираженої моторної асиметрії або «амбідекстри» і 22% з лівобічною моторною асиметрією, тобто з домінуванням правої півкулі або «шульги» (Рис. 3.17).

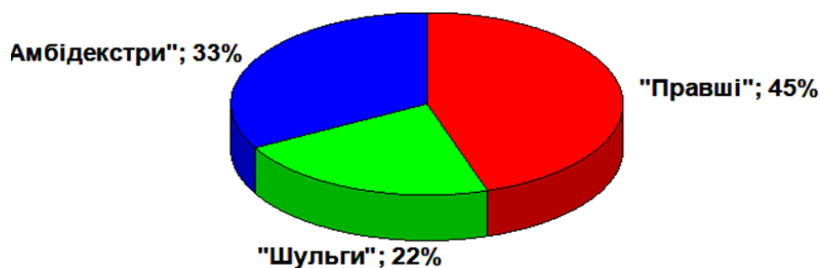


Рис 3.17. Вихідний рівень моторної асиметрії щурів на етапі дослідження I (експеримент I) за результатами тестування в Т-подібному лабіринті до початку алкоголізації і навчання: (Me [25 %; 75 %], n=101).

Інтактні тварини з різним профілем моторної асиметрії («правші», «шульги» і «амбідекстри») розподілялись між експериментальними групами ДН і ПН та «схильних» і «несхильних» наступним чином: в групах ДН достовірна більшість щурів були з домінуванням лівої півкулі або «амбідекстри» ( $p \leq 0,05$ ) (в експеримент I серед ДН 79% «правші», 13% «амбідекстри» і 8% «шульги»; в експеримент II серед ДН 81% «правші», 14% «амбідекстри» і 7% «шульги») ( $p \leq 0,05$ ), тоді як в ПН більшість тварин мали наступну моторну асиметрію: в експеримент I серед ПН 20,3% «правші», 43,5% «амбідекстри» і 36,2% «шульги»; в експеримент II серед ПН 22,6% «правші», 50,6% «амбідекстри» і 26,6% «шульги») ( $p \leq 0,05$ ) (Рис. 3.18).

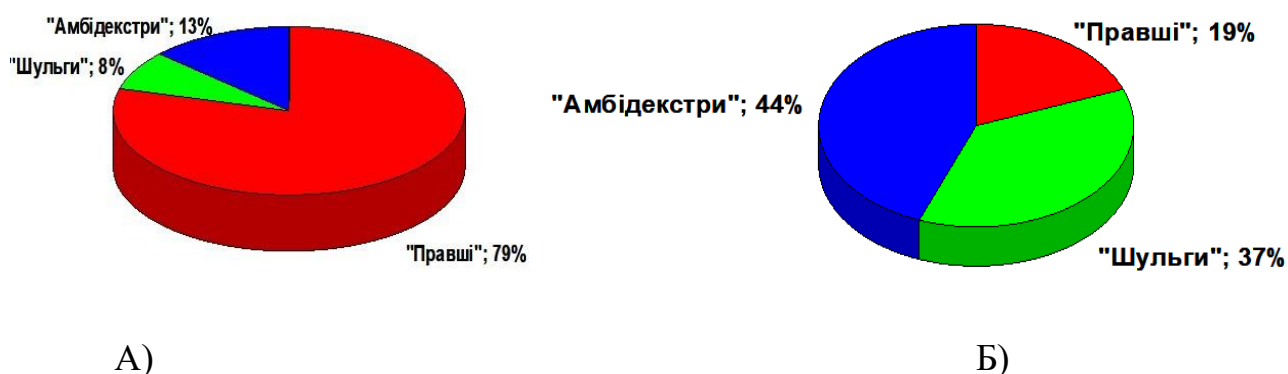


Рис 3.18. Показники моторної асиметрії у щурів з різною здатністю до навчання на етапі дослідження I (експеримент I) за результатами тестування в Т-подібному лабіринті після алкоголізації і навчання: (Me [25 %; 75 %], n=101). Примітки: 1) А)-щери, що добре навчались в РЛ; Б)- щери, що погано навчались в РЛ.

В групах «схильних» і «несхильних» теж спостерігалась певна нерівномірність розподілу. Так серед «схильних» тварин відсоток щурів з лівобічною моторною асиметрією був більше, ніж серед «несхильних» (в експерименті I 40% «шульги», 37,5% «правші» і 22,5% «амбідекстри»; в експерименті II 51% «шульги», 34% «амбідекстри» і 15% «правші») (Рис. 3.19). Отримані дані свідчать про те, що існує кореляція ступеня моторної переваги з низкою поведінкових і функціональних ознак таких, як висока або низька здатність до навчання, схильність до вживання алкоголю та ін., які в свою чергу мають тісний зв'язок з індивідуально-поведінковими характеристиками і підтверджують інформацію про різну роль півкуль в реалізації індивідуальної поведінки [104;105].

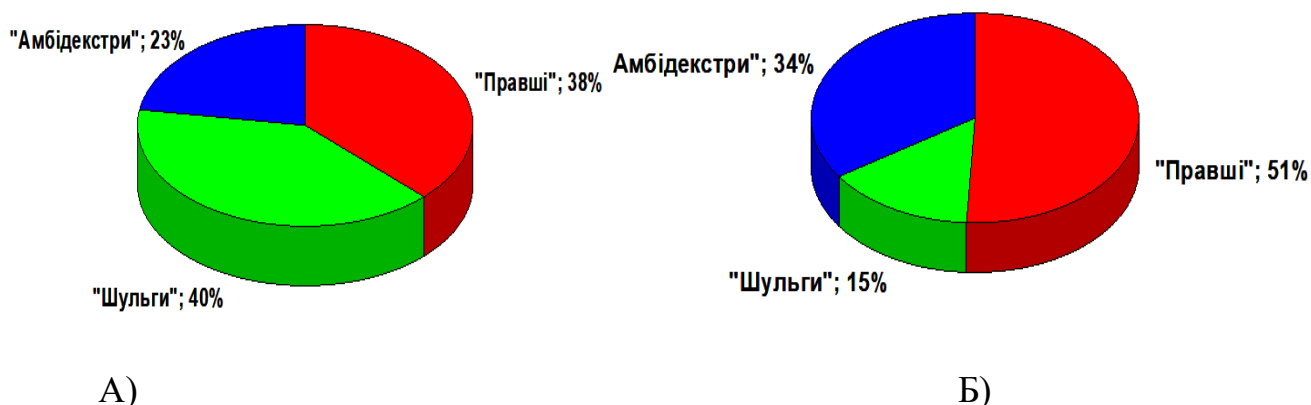


Рис 3.19. Показники моторної асиметрії у щурів з різною схильністю до алкоголю на етапі дослідження I (експеримент I) за результатами тестування в Т-подібному лабіринті після алкоголізації і навчання: (Me [25 %; 75 %], n=101).

Примітки: 1) А)-«схильні» щури; Б)- «несхильні» щури.

У тварин контрольних груп з різним рівнем моторної латералізації Кас достовірно не змінювався протягом усього експерименту, незалежно від його початкової величини (I (I), I (II), II (I), II (II)). При цьому у тварин, які отримували розчин етанолу, були зареєстровані певні зміни Кас, проте, зміни ці мали різний

ступінь вираженості і залежали від вихідної моторної латералізації (табл. 3.1, табл. 3.2).

На етапі дослідження I під впливом хронічної алкоголізації у тварин з груп III (I) і IV (I) вихідний Кас на 20 добу алкоголізації зростав на 52 % і 78 % відповідно ( $p \leq 0,001$ ) ( $p \leq 0,001$ ). Схожа тенденція на 20 добу хронічної алкоголізації відбувалась і в групах нескхильних до алкоголізму тварин. Так, в групах V (I) і VI (I) алкоголізація справляла схожий вплив призводячи до зростання Кас на 35 % і на 45 % відповідно ( $p \leq 0,01$ ) ( $p \leq 0,001$ ). Ці зміни мають більш виражений характер саме в групах щурів, які погано навчались IV (I) і VI (I), що може свідчити про більшу чутливість індивідуального профілю моторної асиметрії до дії алкоголю у тварин з низькою здатністю до формування УР реакцій. Тоді як тварини з високою силою нервових процесів в ЦНС, які характеризуються більш високою здатністю до навчання мають і більшу стійкість до впливу етанолу на нервову систему (табл. 3.1).

Ця тенденція підтверджується і за результатами тестування після завершення алкоголізації. У ПН тварин алкоголізованих груп зміна Кас після алкоголізації мав більш виражений характер ніж у ДН алкоголізованих тварин, окрім того в усіх алкоголізованих груп після завершення алкоголізації Кас набував від'ємного значення. Так в групах ПН алкоголізованих щурів VI (I) і VI (I) Кас знижувався: в групі VI (I) на 75 % в порівнянні з 20-ою добою алкоголізації і на 35 % в порівнянні з вихідним рівнем Кас відповідно ( $p \leq 0,001$ ) ( $p \leq 0,01$ ); в групі VI (I) на 95 % в порівнянні з 20-ою добою алкоголізації і на 34 % в порівнянні з вихідним рівнем Кас відповідно ( $p \leq 0,01$ ) ( $p \leq 0,001$ ). В груп ДН тварин рівень Кас також набував від'ємного значення після завершення алкоголізації, але таке зниження є не настільки вираженим ніж в груп ПН тварин. Так в групах III (I) і V (I) Кас знижувався: в групі III (I) на 35 % в порівнянні з 20-ою добою алкоголізації і на 19 % в порівнянні з вихідним рівнем Кас відповідно ( $p \leq 0,001$ ) ( $p \leq 0,01$ ); в групі V (I) на 46 % в порівнянні з 20-ою добою алкоголізації і на 80 % в порівнянні з вихідним рівнем Кас відповідно ( $p \leq 0,01$ ) ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Динаміка показників моторної асиметрії (коефіцієнтів моторної асиметрії) в процесі навчання і під впливом хронічної алкоголізації у щурів з різною схильністю до алкоголю на етапі дослідження I (експеримент I) ( %; M ± SD)**

Етап дослідження I (експеримент I)			
Група	Коефіцієнт асиметрії (Кас)		
	До початку алкоголізації і навчання в РЛ	20 доба алкоголізації	Після завершення алкоголізації і навчання в РЛ
I (I)	55,0 ± 3,2	53,0 ± 5,1	51,5 ± 7,7
II (I)	28,0 ± 7,1	28,9 ± 3,5	29,2 ± 8,6
III (I)	-6,3 ± 1,0 °°°°	22,6 ± 2,5 **** °°°°	-15,6 ± 5,9 *** °°°°
IV (I)	-37,7 ± 4,4 °°°°	40,7 ± 7,4 **** °°°°	-43,6 ± 0,00 *** °°°°
V (I)	47,6 ± -1 °	60,6 ± 8,1 *** °°°°	-25,8 ± 6,8 **** °°°°
VI (I)	19,7 ± 5,5 °	55,1 ± 11,5 **** °°°°	-61,8 ± 1,1 **** °°°°

Примітки: 1) \* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,02$ ; \*\*\* –  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p \leq 0,001$  – в порівнянні з вихідними показниками груп;

2) ° –  $p \leq 0,05$ ; °° –  $p \leq 0,02$ ; °°° –  $p \leq 0,01$ ; °°°° –  $p \leq 0,001$  – в порівнянні з контрольними показниками;

3) позитивний знак Кас характеризує правобічну, негативний лівобічну моторну асиметрію, (Кас > 20) – щури з правобічною моторною асиметрією «правші», (Кас ≤ -20) – щури з лівобічною моторною асиметрією «шульги» і (-20 ≤ Кас ≤ 20) – щури, які не мають вираженої моторної асиметрії «амбідекстри».

4) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Таким чином за результатами тестування на 20 добу алкоголізації Кас у алкоголізованих щурів, незалежно від здатності до навчання і рівня алкогольної

мотивації зростав і ставав позитивним а на 3-у добу після завершення алкоголізації навпаки набував від'ємного значення.

Окрім того в групах V (I) і VI (I) на відміну від груп схильних до алкоголізму щурів III (I) і IV (I) коливання рівня Кас на різних етапах тестування мало більш виражений характер і це не зважаючи на те, що вихідний рівень Кас в групах V (I) і VI (I) достовірно не відрізнявся від рівня контрольних груп тварин.

Такі зміни моторної латералізації під час хронічної АІ свідчать про вплив етанолу як модулятора моторної асиметрії який викликає певну перебудову міжпівкульних взаємодій.

Зміни моторної асиметрії на етапі дослідження II (експеримент II) мали спільну з етапом дослідження I (експеримент I) тенденцію. Так під впливом хронічної алкоголізації у тварин експерименту II, так само зростав вихідний Кас, а саме в груп III (II) і IV (II) на 20 добу алкоголізації на 35 % і 67 % відповідно ( $p \leq 0,01$ ) ( $p \leq 0,001$ ). Особливо Кас зростав на 20 добу алкоголізації у тварин з V (II) і VI (II) груп, алкоголізація призводила спочатку до зростання Кас на 45 % і 80 % відповідно ( $p \leq 0,01$ ) ( $p \leq 0,001$ ) а після завершення алкоголізації різкого зниження Кас на 67 % і 98 % ( $p \leq 0,001$ ) ( $p \leq 0,001$ ) в порівнянні з показниками під час алкоголізації і на 45 % і 60 % ( $p \leq 0,001$ ) ( $p \leq 0,001$ ) в порівнянні з вихідним рівнем Кас. В групах III (II) і IV (II) на 3 добу після завершення алкоголізації Кас знижувався на 45 % і 91 % ( $p \leq 0,001$ ) ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 3.2).

Таким чином наростання та зниження рівня алкоголізації супроводжувалось коливаннями значень моторної асиметрії в різних групах щурів. Ці зміни, особливо на 3-ту добу після завершення алкоголізації, так само як і в експерименті I мали більш виражений характер саме в групах ПН щурів IV (II) і VI (II) а тварини з високою здатністю до навчання мали більшу стійкість до впливу етанолу на нервову систему.

Можна сказати, що на обох етапах дослідження зміни Кас носили спільний характер, але спостерігались і певні відмінності. Так у тварин алкоголізованих груп експерименту II вплив етанолу на ступінь і рівень латералізації носив більш виражений характер ніж у експерименті I, особливо у тварин не схильних до

вживання алкоголю. На 20 добу хронічної алкоголізації в експерименті II в групах неохильних до алкоголізму тварин V (I) і VI (I) Кас на 9,6 % і на 6 % ( $p \leq 0,05$ ) ( $p \leq 0,01$ ) більше ніж в відповідних групах експерименту I. На 3-у добу після алкоголізації Кас у неохильних груп тварин експерименту II був більшим ніж у відповідних груп експерименту I на 10 % для групи V і 18 % для групи VI ( $p \leq 0,01$ ) ( $p \leq 0,01$ ) (табл. 3.2).

Певною мірою, більш повільне відновлення показників латералізації після алкоголізації у неохильних до вживання алкоголю тварин експерименту II може бути пов'язано з більш вираженим негативним впливом алкоголю на поведінку цих тварин, що в свою чергу має схожість як з результатами тестування цих тварин в поведінкових тестах, так і з результатами біохімічного дослідження. Отже, на етапі дослідження II наростання та зниження рівня алкоголізації супроводжувалось змінами моторної асиметрії, на 20 добу алкоголізації незалежно від здатності до навчання і рівня алкогольної мотивації відбувалось зростання Кас а на 3-у добу після завершення алкоголізації Кас набував від'ємного значення.

Отримані дані свідчать про те, що існує кореляція ступеня моторної переваги з низкою поведінкових і функціональних ознак, в тому числі і з схильністю до вживання алкоголю. Виходячи з отриманих результатів, можна говорити, як про певною мірою правопівкульний характер латералізації «алкогольної домінанти» оскільки серед схильних до алкогольної залежності щурів, частіше зустрічались тварини саме з лівобічною моторною асиметрією. Окрім цього серед щурів, що мали високу здатність до навчання достовірно більше було тварин з правобічною моторною асиметрією.

Таблиця 3.2

**Динаміка показників моторної асиметрії (коефіцієнтів моторної асиметрії) в процесі навчання і під впливом хронічної алкоголізації у щурів з різною схильністю до алкоголю на етапі дослідження II (експеримент II)  
(%;  $M \pm SD$ )**

Етап дослідження II (експеримент II)			
Група	Коефіцієнт асиметрії (Кас)		
	До початку алкоголізації і навчання в РЛ	20 доба алкоголізації	Після завершення алкоголізації і навчання в РЛ
I (II)	56,0 ± 8,44	56,7 ± 9,6	56,1 ± 11,7
II (II)	26,2 ± 5,3	25,5 ± 4,7	23,4 ± 4,6
III (II)	8,5 ± 1,1 °°°°	25,3 ± 3,0 *** °°°°	-19,1 ± 4,8 **** °°°°
IV (II)	-11,7 ± 1,4 °°°°	60,5 ± 7,4 **** °°°°	-56,0 ± 0,2 **** °°°°
V (II)	52,7 ± 12,3	71,3 ± 10,1 *** °°°°	-35,7 ± 5,2 **** °°°°
VI (II)	27,5 ± 6,4	59,0 ± 11,5 **** °°°°	-72,9 ± 3,0 **** °°°°

Примітки: 1) \* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,02$ ; \*\*\* –  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p \leq 0,001$  – в порівнянні з вихідними показниками груп;

2) ° –  $p \leq 0,05$ ; °° –  $p \leq 0,02$ ; °°° –  $p \leq 0,01$ ; °°°° –  $p \leq 0,001$  – в порівнянні з контрольними показниками;

3) позитивний знак Кас характеризує правобічну, негативний лівобічну моторну асиметрію, (Кас > 20) - щури з правобічною моторною асиметрією «правші», (Кас ≤ -20) - щури з лівобічною моторною асиметрією «шульги» і (-20 ≤ Кас ≤ 20) - щури, які не мають вираженої моторної асиметрії «амбідекстри».

4) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

У тварин з хронічно алкоголізованих груп збільшення вихідного рівня Кас під час алкоголізації говорить про наявність впливу алкоголю на індивідуальні профілі функціональної асиметрії і зміну домінування півкуль аж до інверсії, що проявляється в модуляції лівих профілів моторної асиметрії і пригніченні процесів переробки інформації в правій півкулі. Інверсія коефіцієнтів моторної асиметрії проявлялась, як в процесі алкоголізації, так і через деякий час після її завершення і мала більш виражений і стійкий характер у тварин з низькою здатністю до формування УР реакцій. Можливо більш виражений негативний ефект етанолу у тварин з низькою здатністю до навчання, який проявлявся в більш від'ємному значенні Кас на 3 добу після алкоголізації може вказувати на повільніші процеси відновлення вихідного рівня латералізації після дії етанолу і відповідно більшу стійкість до дії цього фактору у тварин, що добре навчались. Оскільки моторна асиметрія може виступати у якості показника, що відображає функціональний стан нервових процесів, такі зміни є непрямим свідченням різнонаправленого впливу алкоголізації на тварин з різними поведінковими характеристиками. Отримані результати досліджень підтверджують уявлення про те, що стійкість тварин до дії етанолу визначається їх індивідуально-типологічними особливостями [104;105].

## РОЗДІЛ 4

### ЗМІНИ ЛІПІДНОГО СКЛАДУ КРОВІ ТА ТКАНИН МОЗКУ ПІД ВПЛИВОМ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ

4.1. Ліпідний склад крові щурів з різною алкогольною мотивацією під впливом хронічної алкоголізації

Алкоголізація значно змінювала ліпідний склад крові піддослідних щурів. Вміст тригліцеридів в крові тварин істотно зростав після тривалого впливу етанолу. Середній показник концентрації тригліцеридів у алкоголізованих щурів (група контроль алкоголю) з етапу дослідження I (експерименту I) був на 39% більшим порівняно з контрольними тваринами без етанолового навантаження (групи I і II) ( $p \leq 0,0001$ ; рис.4.1). Відновлення відносного рівню тригліцеридів в крові алкоголізованих щурів після споживання алкоголю відбувалося нерівнозначно: якщо у «схильних» до алкоголю тварин (групи V (I) і VI (I)) він практично дорівнював рівню тварин без етанолового навантаження, у «несхильних» тварин (групи V (I) і VI (I)) концентрація тригліцеридів після дії етанолу в середньому була на 7% більша за вихідні значення (контрольні групи I і II)  $p \leq 0,001$ , що може свідчити про деяку недосконалість компенсаторно-приспосувальних механізмів проміжного обміну даної групи тварин.

На етапі дослідження II (експеримент II) спостерігалось достовірно більш значне підвищення концентрації тригліцеридів в крові алкоголізованих несхильних «ДН» (група V (II)) і «ПН» (група VI (II)) щурів порівняно з контрольними групами, які не вживали етанол на 51,5% ( $p \leq 0,001$ ; рис. 4.1 ). Щодо відновлення після етанолового навантаження, дані експериментів були аналогічні таким експерименту I: схильні до алкоголю тварини відновлювалися практично повністю (групи III (II) і IV (II)), концентрація тригліцеридів в крові несхильних до етанолу щурів, як «ДН» так і «ПН» (групи V (II) і VI (II)), залишалася більшою на 12% за контрольні значення (рис. 4.1 ).

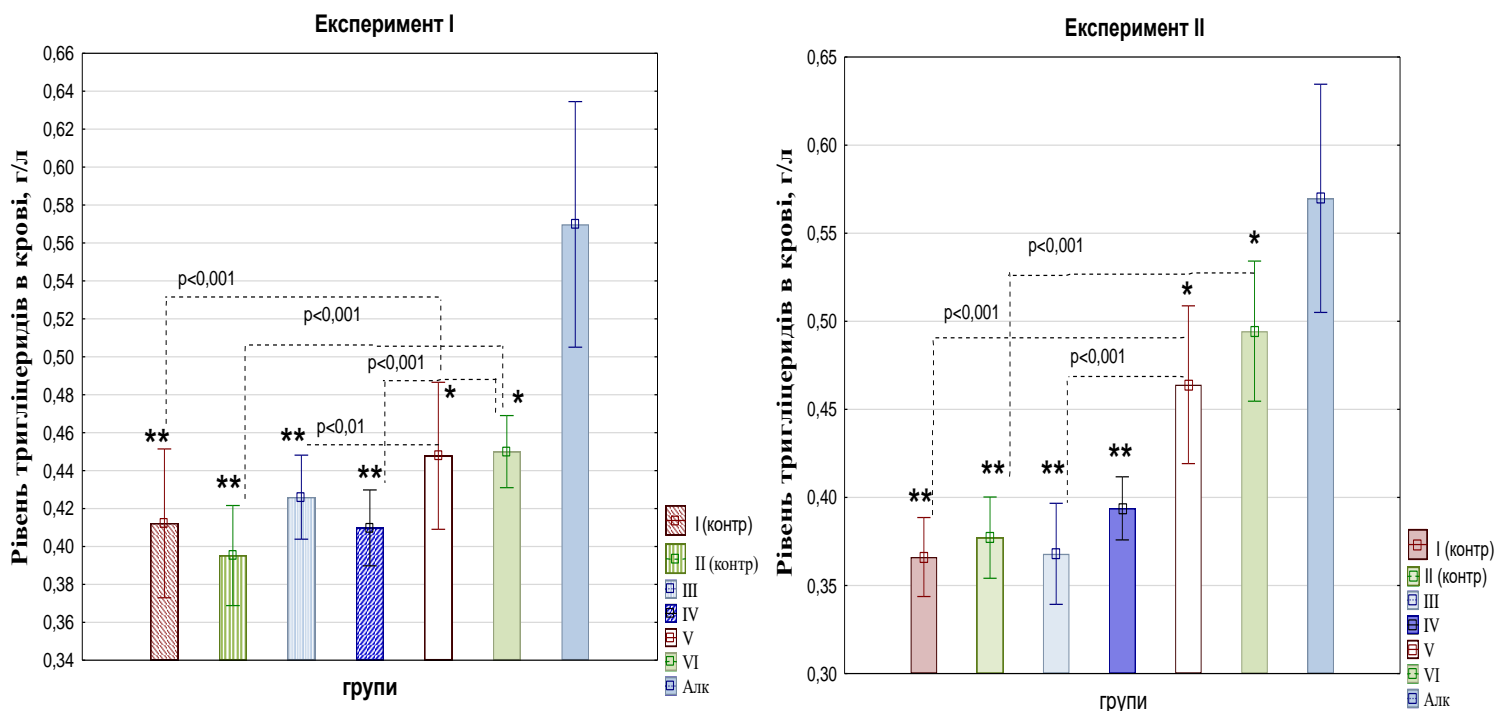


Рис. 4.1. Рівень тригліцеридів в крові щурів на етапах дослідження I і II (експеримент I і II) ( $M \pm SD$ ,  $n=254$ ).

Примітки: 1) \*  $p \leq 0,05$  -в порівнянні з показниками щурів під час алкоголізації (під впливом етанолу);

2) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Під впливом екзогенного алкоголю підвищувався відсотковий вміст фосфоліпідів в крові всіх груп експериментальних щурів. Так, в умовах експерименту I таке збільшення становило 15,5% відносно значень крові щурів, які не вживали алкоголь ( $p \leq 0,0001$ ; рис. 4.2). Відновлення концентрації фосфоліпідів носило аналогічний вмісту тригліцеридів характер: вміст зазначених ліпідів в крові «схильних» щурів (групи III (I) і IV (I)) після припинення дії алкоголю відновлювався до вихідних значень, тоді як у «несхильних» він був у V (I) «ДН-несхильні» (тих, що добре навчалися) на 10,6% і на 8,5% у VI (I) «ПН-схильні» більшим за такі показники щурів, які не вживали етанол з груп I і II ( $p \leq 0,001$  та  $p \leq 0,01$ ; рис. 4.2). Зміни фосфоліпідів в крові щурів з експерименту II під впливом екзогенного етанолу були аналогічними

експерименту I – в середньому підвищення у всіх групах на 16,6% ( $p \leq 0,0001$ ); (рис. 4.2), повне відновлення концентрації фосфоліпідів у крові схильних до алкоголізму щурів (групи III (II) і IV (II)), дещо більший вміст фосфоліпідів у крові «несхильних» тварин (групи V (II) і VI (II)) відносно контрольних значень ( $p \leq 0,01$ ; рис.4.2).

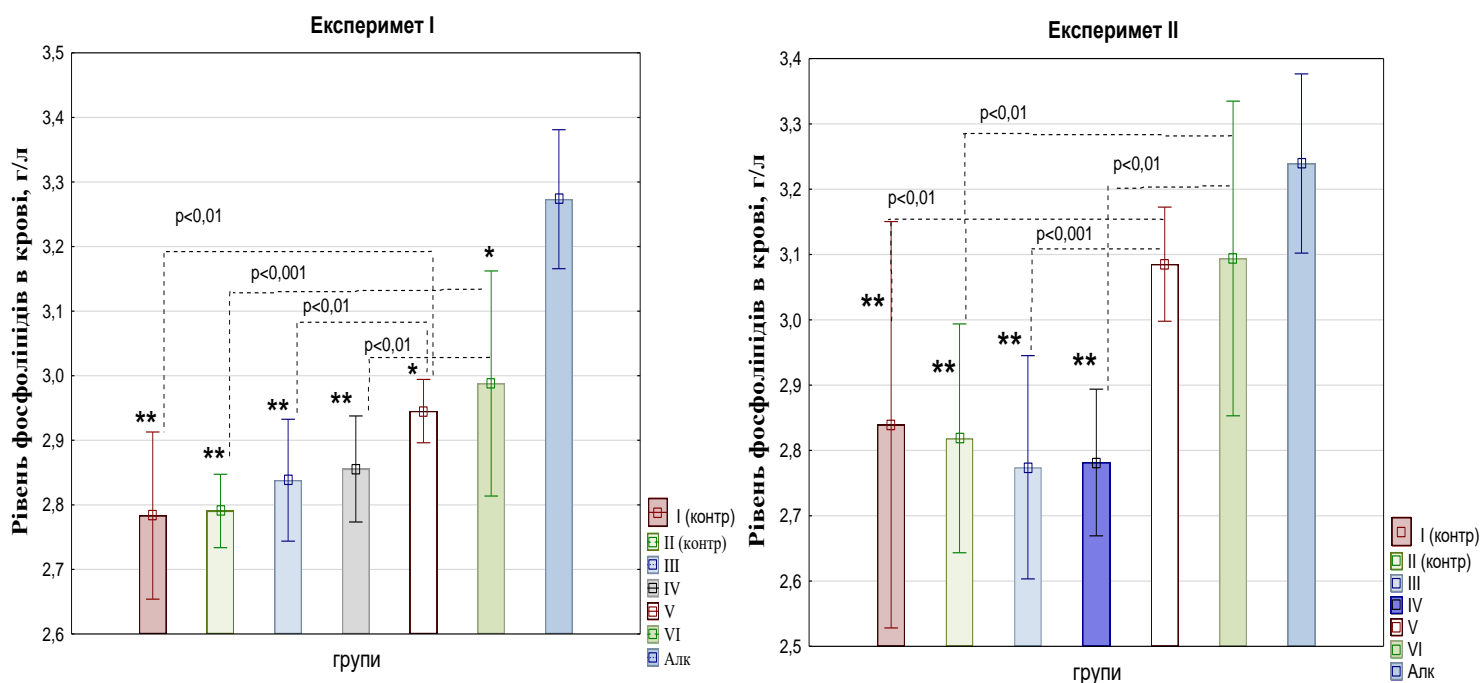


Рис. 4.2. Рівень фосфоліпідів в крові щурів на етапах дослідження I і II (експеримент I і II) ( $M \pm SD$ ,  $n=254$ ).

Примітки: 1) \*  $p \leq 0,05$  -в порівнянні з показниками щурів під час алкоголізації (під впливом етанолу);

2) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Певною мірою змінювався відсотковий вміст вільних жирних кислот в крові щурів під впливом екзогенного етанолу. У алкоголізованих щурів експерименту I та експерименту II він підвищувався відповідно на 38% та 40% ( $p \leq 0,0001$  та  $p \leq 0,0001$ ; рис. 4.3). Відновлення відносного вмісту вільних жирних кислот в крові щурів після припинення прийому етанолу було практично повним, хоча у

«несхильних» тварин з експерименту II (групи V (II) і VI (II)) він був незначуще більшим за контрольні значення.

Дослідження рівню концентрації холестерину в крові щурів всіх досліджуваних груп не дало вірогідних відмінностей.

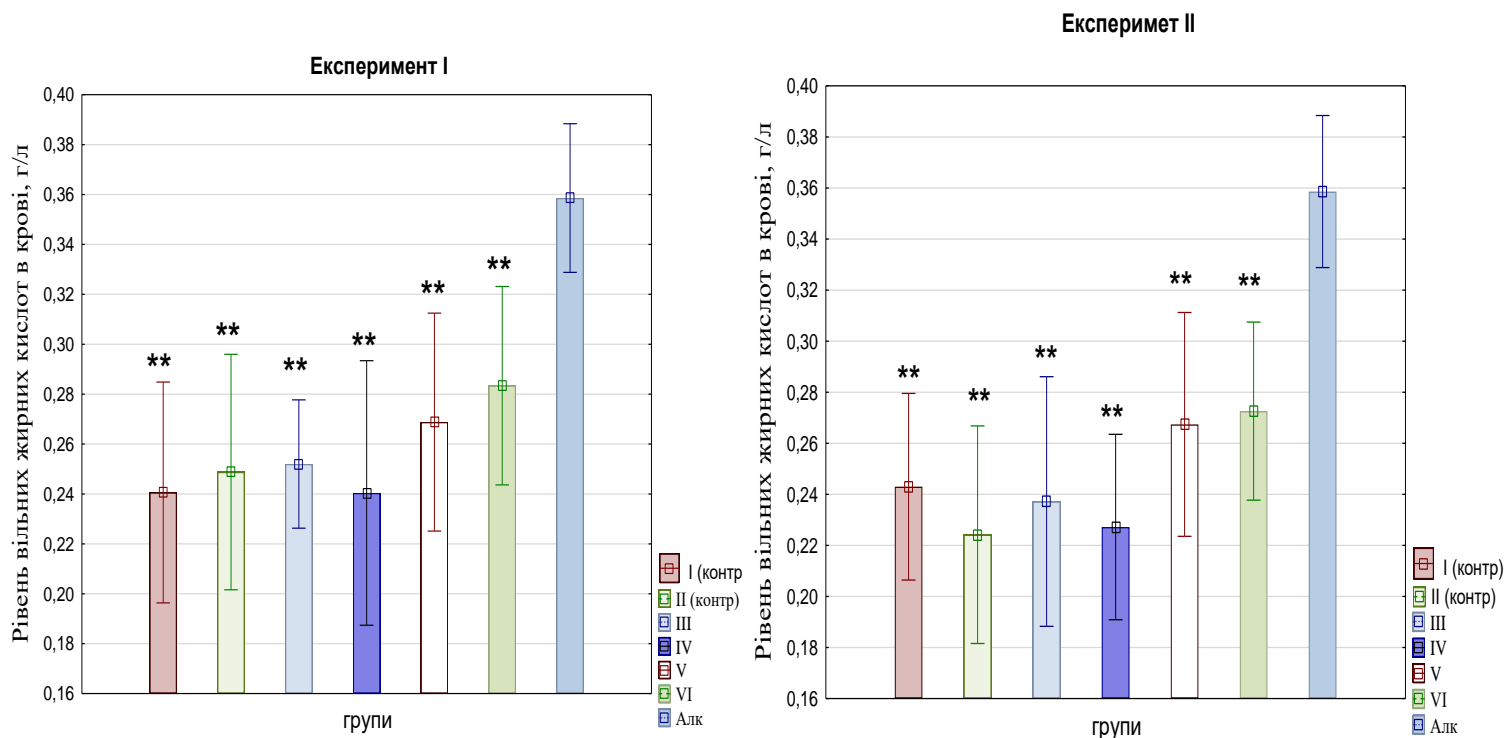


Рис. 4.3. Рівень вільних жирних кислот в крові щурів на етапах дослідження I і II (експеримент I і II) ( $M \pm SD$ ,  $n=254$ ).

Примітки: 1) \*  $p \leq 0,05$  -в порівнянні з показниками щурів під час алкоголізації (під впливом етанолу);

2) позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Звертає на себе увагу те, що зміни ліпідного складу крові щурів під впливом алкоголю відбувалися аналогічно у всіх досліджуваних груп алкоголізованих щурів (експеримент I, експеримент II), тобто ліпідний обмін організму за умов алкоголізації змінювався як функція однакового чиню незалежно від чергування і першості навчання та введення етанолу.

Щодо механізму; вміст тригліцеридів в крові може збільшитися в основному тільки в одному випадку – підвищеному всмоктувані. Екзогенні тригліцериди в тонкому кишківнику емульгуються солями жовчних кислот (холатами), під дією панкреатичних і кишкових ліпаз розщеплюються до вільних жирних кислот і 2-моногліцериду, в складі міцел (вільні жирні кислоти, холестерин, його фосфорні ефіри + жовчні кислоти) транспортуються крізь апікальну мембрану ентероциту. В ентероциті відбувається ресинтез тригліцеридів, які разом з іншими фракціями ліпідів утворюють комплекс з апопротеїнами і в такому вигляді (хіломікронів) крізь базальну мембрану ентероциту всмоктуються в лімфотичні капіляри. В кінцевому рахунку разом з лімфою вони через верхній венозний кут потрапляють в кров, а в її складі – в печінку. В залозі вони модифікуються в ліпопротеїни різної щільності, в складі яких знову потрапляють в судинну систему. Далі ліпіди використовуються на пластичні чи енергетичні потреби організму чи запасуються в жировій тканині. Як би там не було, значуще підвищення вмісту тригліцеридів в крові щурів під впливом етанолу прямо свідчить про посилення їх травлення і всмоктування в ШКТ, а непрямо – про підвищення сольобілізуючої функції жовчі (активація виділення жовчних кислот в секреті), посилення дії ліпаз травної системи, активацію ентероцитарного транспорту. Рівень тригліцеридів плазми крові нижче 1,6 мМ/л (140 мг%) пов'язаний з низьким ступенем розвитку атеросклерозу. Рівень тригліцеридів від 1,6 мМ до 2,2 мМ (140-200 мг%) може розцінюватися як початковий ступень гіпертригліцеридимії. Більше – ризик для життя.

#### 4.2. Перекисне окислення ліпідів в мозку алкоголізованих щурів

*Вміст ТБК-активних продуктів у гомогенатах мозку щурів експерименту I (при навчанні в РЛ до початку алкоголізації).*

Між контрольними групами I (ДН) і II (ПН) достовірних відмінностей в рівнях в рівнях ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) виявлено не було. За результатами

експерименту спостерігається неоднозначний вплив алкоголізації та процесу навчання в РЛ на інтенсивність ліпопероксидних процесів у тканинах мозку груп щурів з різною алкогольною мотивацією. Тривале вживання етанолу щурами з вираженою алкогольною мотивацією які успішно відтворювали УР достовірно знижує рівень ТБК-активних продуктів в тканині мозку цих тварин в порівнянні з контролем та в порівнянні з групою щурів з низькою алкогольною мотивацією («несхильних»). Тобто, на етапі дослідження I в групах тварин, які надавали перевагу алкоголю спостерігався найнижчий рівень ліпопероксидних процесів у щурів, що добре навчались (на 16,27 % нижче ніж в групі контроль ( $p \leq 0,001$ ); на 30 % нижче ( $p \leq 0,0001$ ,  $p \leq 0,0001$ ) ніж в групах «несхильних» щурів V (I) та VI (I). У «схильних» щурів що погано навчались тобто, у групи IV (I), рівень малонового діальдегіду мав такі ж високі значення, як і в групах «несхильних» тварин V (I) та VI (I) (рис 4.4).

Інша ситуація спостерігається в групах тварин з низькою алкогольною мотивацією. Вони мали найвищий рівень малонового діальдегіду у тканинах мозку серед алкоголізованих груп причому, як у тих тварин, що добре навчались, так і у тих, що погано навчались він був достовірно вищий на 30,7% ( $p \leq 0,0001$ ) та на 8% ( $p \leq 0,01$ ) за показники «схильних» груп III (I) та IV (I) і на 18% ( $p \leq 0,001$ ) достовірно вищий за показники контрольних груп, що свідчить про достовірно високий рівень окисного стресу в тканинах мозку тварин, які не хотіли вживати алкоголь (рис 4.4).

Між тканинами мозку щурів схильних до алкоголю, і з різною здатністю до навчання в спостерігалась достовірна різниця в рівня малонового діальдегіду. Так рівень малонового діальдегіду у тварин групи III (I), які успішно відтворювали УР, був достовірно нижчим на 21 % ніж у тварин, які не засвоїли УР (група IV (I))  $p \leq 0,0001$ ). У тварин з низькою алкогольною мотивацією достовірної різниці в рівням малонового діальдегіду серед щурів з різною здатністю до навчання (групи V (I), VI (I)) не виявлено (рис 4.4).

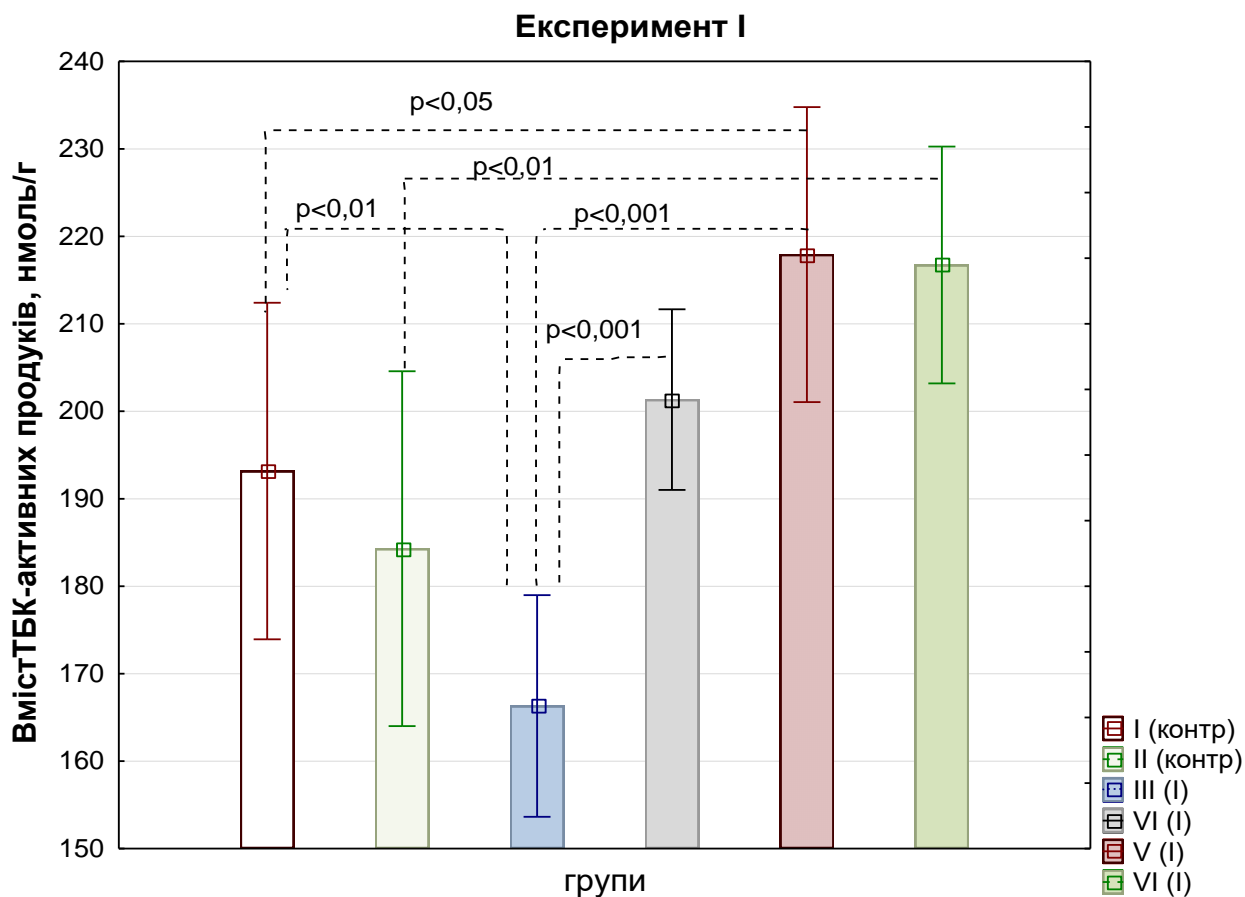


Рис. 4.4. Вміст ТБК-активних продуктів у гомогенатах мозку щурів експеримент I після впливу хронічної алкоголізації та навчання в РЛ (М ± SD) (n=52).

Примітка: позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Таким чином отримані результати ілюструють неоднакову інтенсивність ліпопероксидних процесів у тканинах мозку щурів Експеримент I, які мають різну алкогольну мотивацію. Ступінь ендогенної інтоксикації, показником якого є рівень малонового діальдегіду, у щурів які надавали перевагу етанолу і добре навчались в лабіринті, був навіть нижче показників групи контроль.

На відміну від тварин з високою алкогольною мотивацією в групах тварин з низькою алкогольною мотивацією спостерігалась зовсім інша ситуація. Для них характерна відсутність достовірної різниці між тваринами з різною здатністю до навчання та досить висока інтенсивність процесів пероксидації в тканинах

мозку. Рівень малонового діальдегіду в мозку цих тварин більш високий порівняно з групами «схильних» щурів, але не перевищує значення контрольних груп тварин.

*Вміст ТБК-активних продуктів у гомогенатах мозку щурів експерименту II (при навчанні в РЛ після алкоголізації).*

Схожа ситуація спостерігалася на етапі дослідження II (експеримент II). Порівнюючи рівні ПОЛ алкоголізованих груп виявили схожий (порівняно з експеримент I) ефект етанолу. Тканини мозку груп тварин з низькою алкогольною мотивацією (V та VI групи) мали найвищий рівень малонового діальдегіду причому, як у тих тварин, що добре навчались, так і у тих, що погано навчались, він був достовірно вищим за показники контрольних груп: (у тварин, що добре навчались (V (II)) на 42,4 % вище ніж у контрольних тварин ( $p \leq 0,001$ ); у тварин, що погано навчались (VI (II)) на 38,5 % вище ніж у контрольних тварин ( $p \leq 0,001$ )) та вищим за показники «схильних» груп тварин (у тварин, що добре навчались (V (II)) на 29,7 % вище ніж в групі III (II) ( $p \leq 0,001$ ); тварини, що погано навчались (VI (II)) на 14,3 % більше ніж в групі IV (II) ( $p \leq 0,001$ )). Між тканинами мозку щурів, що добре навчаються і тих, які погано навчаються у групі «несхильних» до алкоголізму щурів достовірної різниці в рівнях ПОЛ не виявлено (рис 4.5).

В групах щурів, з вираженою алкогольною мотивацією (III (II) та IV (II)) виявлено достовірно вищий рівень ТБК-активних продуктів в IV (II) групі (щури, що погано навчались), порівняно з III (II) групою (тварини, що добре навчались на 10,4 % ( $p \leq 0,01$ )). Порівнюючи з контролем, у щурів які успішно відтворювали УР в РЛ (група III (II)) не спостерігається достовірних відмінностей рівня МДА на відміну від етапу дослідження I (експеримент I), де у групі III (I) «схильних» щурів, що добре навчались рівень МДА нижче ніж в контрольних групах. У групі IV (II) (щури, що погано навчались) рівень ТБК-активних продуктів був вищим за вихідний рівень в контролі (II (II) група) на 21,2 % ( $p \leq 0,001$ ) (рис 4.5).

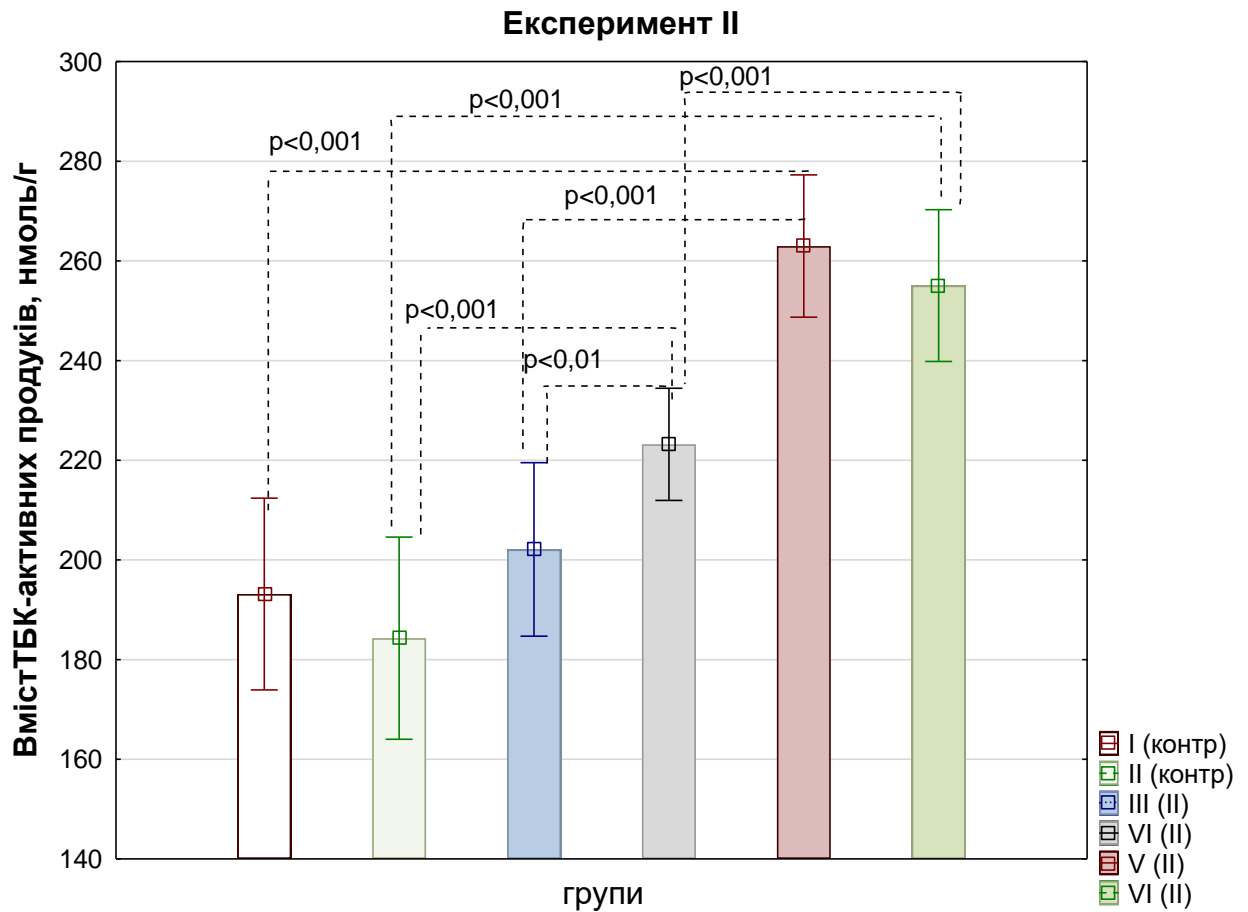


Рис. 4.5. Вміст ТБК-активних продуктів у гомогенатах мозку щурів експеримент II після впливу хронічної алкоголізації та навчання в РЛ (М ± SD) (n=62).

Примітка: позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Такий вплив етанолу на мозкову тканину у тварин з високою алкогольною мотивацією може бути пов'язаний з тим, що етанол може мати певні антиоксидантні властивості. «Схильні» тварини мали менший ступінь алкоголізації, оскільки за методикою на початку алкоголізації надавали перевагу воді, вибираючи між нею та етанолом.

Таким чином, можна сказати, що в групах схильних до алкоголізму щурів найменший рівень ТБК-активних продуктів спостерігається у щурів, які мають здатність до навчання і в яких після алкоголізації проводили вироблення

умовних рефлексів порівняно з контролем. Решта груп, а саме контрольні тварини та тварини з низькою алкогольною мотивацією не мають статистично значущої різниці в показниках рівня МДА між щурами, що добре навчаються, і тими, що погано навчаються.

Порівнюючи рівень МДА на етапах дослідження I і II (експериментах I і II), можна зазначити, що найвищі рівні МДА спостерігаються у алкоголізованих тварин з експерименту II. Найбільш суттєві відмінності в показниках між експериментами I і II саме у щурів з низькою алкогольною мотивацією (рівень МДА у тварин групи V (II) більше на 20,7 % ніж у тварин групи V (I) ( $p \leq 0,001$ )) а у тварин групи VI (II) більше на 18 % ніж у тварин групи VI (I) ( $p \leq 0,001$ )).

Що стосується «схильних» тварин то вони так само, як і «несхильні» тварини мають достовірно більш високі рівні МДА в експерименті II, ніж в експерименті I, а саме: рівень МДА у тварин групи III (II) більше на 21,7 % ніж у тварин групи III (I) ( $p \leq 0,001$ )) а у тварин групи IV (II) більше на 15,9 % ніж у тварин групи IV (I) ( $p \leq 0,001$ )) (рис 4.6).

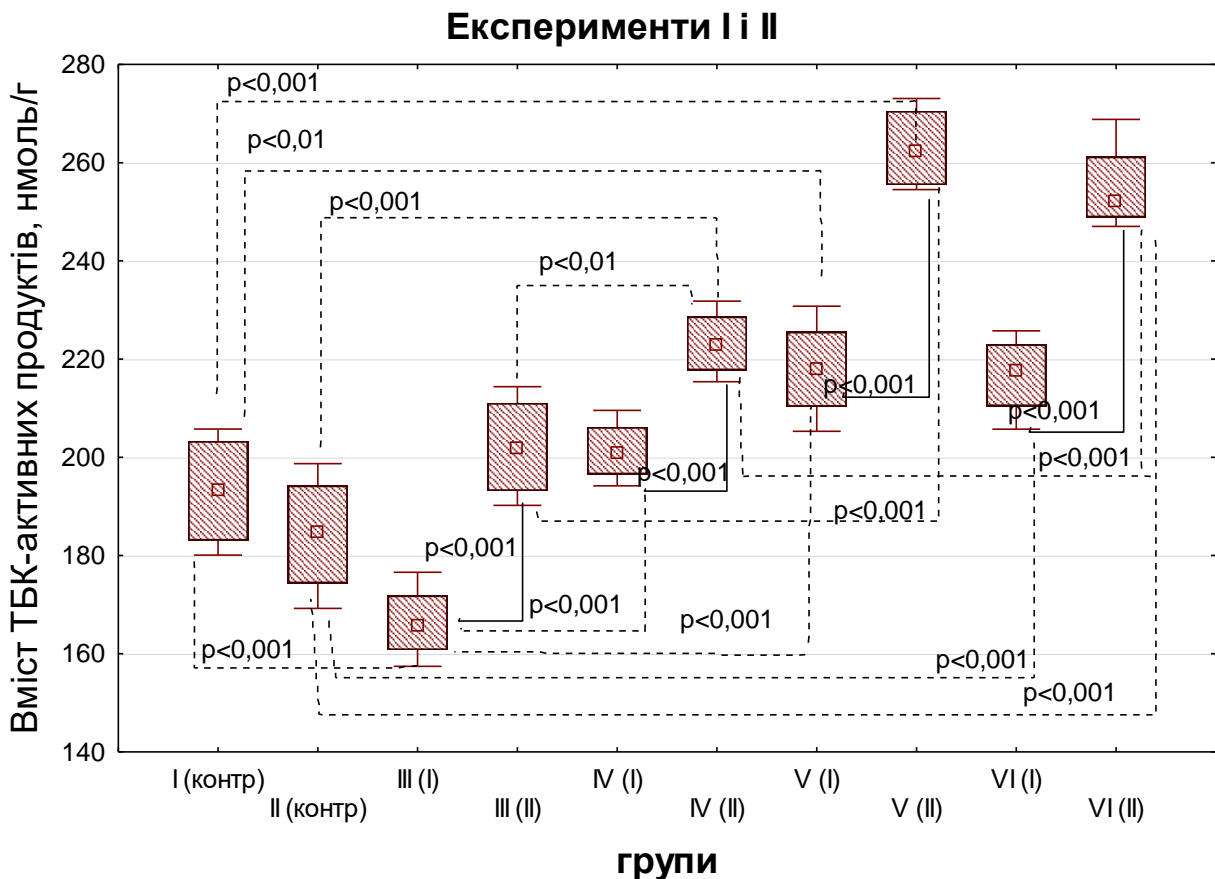
Таким чином спостерігається різна інтенсивність ліпопероксидних процесів у тканинах мозку щурів з експериментів I і II з різними поведінковими і функціональними ознаками такими, як висока або низька здатність до навчання та схильність до вживання алкоголю. Найвищий ступінь ендогенної інтоксикації показником якого є рівень малонового діальдегіду спостерігається саме серед тварин з експерименту II не схильних до вживання етанолу, тоді, як у тварин з високою алкогольною мотивацією рівень інтоксикації є найменше вираженим, особливо у тих, які мали високу здатність до навчання. Та сама тенденція характерна і для тварин з експерименту I, але ступінь інтоксикації у алкоголізованих тварин цього етапу експерименту набагато менший ніж у тварин з відповідними поведінковими і функціональними ознаками експерименту II. Тобто, при такій схемі поєднання процесів алкоголізації і навчання, коли навчання проводиться до алкоголізації спостерігається достовірно менший

рівень ліпопероксидних процесів в мозку, що проявляється у меншій концентрації ТБК-активних продуктів.

Рис. 4.6. Вміст ТБК-активних продуктів у гомогенатах мозку щурів Експериментів I і II після впливу хронічної алкоголізації та навчання в РЛ ( $M \pm SD$ ,  $n=124$ ).

Примітка: позначення груп та кількість тварин в групах, як на рис. 2.1

Отже, в результаті проведених досліджень було встановлено, що тканини мозку щурів неоднаково реагують на етанол при різній схемі поєднання процесів



алкоголізації і навчання. Менш виражений вплив етанолу на тканини мозку коли алкоголізація проводиться після навчання у тварин з високою алкогольною мотивацією («схильних») теоретично може бути пов'язаний з тим, що згідно літературних даних в цих щурів спостерігається підвищена активність каталази (компонента антиоксидантної системи організму), АДГ та АлДГ, що призводить

до швидшого метаболізму етанолу відповідно негативні впливи продуктів обміну етанолу послаблюються. «Несхильні» тварини внаслідок слабкої роботи даних ферментів, можуть мати вищий рівень АГ [30], який можливо і призвів до підвищення рівня малонового діальдегіду. Але, коли навчання проводиться перед алкоголізацією, спостерігається виражений нейропротекторний вплив на тканини мозку – рівень ендогенної інтоксикації набагато менший. Враховуючи те, що в групі схильних до алкоголізму щурів, які мають високу здатність до навчання рівень ТБК-активних продуктів також зменшується, можна зробити припущення, що зниження рівня ліпоперекисних процесів може бути пов'язаним з самим процесом навчання і формуванням пам'ятного сліду в структурах нервової системи. Тобто, на клітинному рівні запускаються процеси, що підвищують стійкість тканин до дії такого патогенного фактору як етанол [128;127]. Але однозначно стверджувати про такі механізми без детальніших досліджень поки-що неможливо.

## УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оскільки зміна поведінки особливо на перших етапах адаптації до дії різних екстремальних факторів є навіть більш інтегральним показником характеру відповіді на вплив, ніж біохімічні і фізіологічні зрушення оцінка якості цих змін є надзвичайно важливою.

Відомо, що хронічне вживання етанолу може впливати на виконання когнітивних завдань, зокрема робочу пам'ять, але дані літератури щодо тривалості, механізмів і напрямку змін не є однозначними [25;128;170;186;199]. В даній експериментальній роботі аналіз змін набутої поведінкової активності тварин в РЛ показав, що незалежно від схеми поєднання процесів навчання і вживання етанолу алкоголізація спричиняє достовірне погіршення результатів просторового навчання в лабіринті. Зміни когнітивної функції щурів полягали в порушенні в першу чергу короткочасної пам'яті та появи стереотипної поведінки і таким чином зменшенні кількості тварин, що впоралися із завданням пошуку їжі в РЛ. Але, не зважаючи на загальний негативний вплив алкоголю на поведінку тварин, у випадку навчання після алкоголізації наслідки дії етанолу на функції пам'яті і здатності до навчання є набагато більш вираженими, ніж у випадку навчання до початку алкоголізації. Більш того, навчання до алкоголізації деякою мірою має позитивний вплив на поведінку в подальшому у алкоголізованих тварин (зменшує кількість тварин, які віддають перевагу етанолу).

Пригнічуючий вплив хронічної алкоголізації протягом 1,5 місяця на швидкість навчання і відтворення умовної реакції з харчовим підкріпленням особливо проявляється у тварин з низьким ступенем алкогольної мотивації. Такий більш виражений вплив етанолу на набуту поведінку несхильних щурів можна пояснити їх меншою ферментативною адаптованістю до метаболізму етанолу, гіршими нейрорадаптивними процесами і більшим дисбалансом між гальмівною і збудливими системами мозку. Але при цьому навчання тварин до початку алкоголізації спричиняє зниження негативного впливу алкоголізації на

поведінкові характеристики [136;1;44;82;190]. Таким чином показано, що навчання щурів до початку алкоголізації певною мірою знижувало негативний ефект етанолу і сприяло зменшенню кількості тварин, що віддавали перевагу етанолу. Можливий механізм такого впливу навчання на алкогольну мотивацію і на ступінь прояву негативного впливу етанолу на когнітивні процеси полягає в тому, що когнітивні тренування відіграють суттєву роль у індукуванні структурних змін як у сірій, так і у білій речовині головного мозку, підвищенні мієлінізації, нейрогенезу, генезу гліальних клітин та функціональних змін в мозку, що, в свою чергу, пов'язано з більшою нейропластичністю і можливо більшою стійкістю тканин мозку до впливу стресорних факторів [46;30;35;6;49;159;131;169].

Окрім того, певний позитивний вплив навчання на ступінь прояву алкогольної мотивації можна зіставити з даними досліджень, де показано, що когнітивне навантаження і збагачення середовища щурів, які мали пренатальний вплив етанолу зменшує ризик виникнення алкогольної залежності. Механізм такого впливу когнітивних процесів на алкогольну мотивацію також може бути пов'язаний з індукуванням структурних і нейрохімічних змін мозку, які можуть знижувати ризик розвитку потягу до алкоголю: збільшенням розміру нейронів і покращення між ними зв'язків, посиленням нейрогенезу, зниженням запальних процесів в тканинах мозку і, головне, зміною рівня дофаміну, який є важливою ланкою в системі винагороди, тобто в розвитку алкогольної залежності. Це в свою чергу проявляється в зниженні негативного впливу алкоголю та продуктів його метаболізму на нейроанатомію і функції гіпокампу який відіграє визначну роль в процесах навчання що і може призводити до покращення результатів просторового навчання [1;13;27;108;128;242]. Також, можна зазначити, що вплив навчання на зниження алкогольної мотивації проявляється в певному зниженні поведінкових характеристик: локомоторної реакції на новизну і рівня тривожності, які, як показало наше дослідження, тісно пов'язані з ризиком розвитку алкогольної залежності [58;128]. В той же час етанол переважно має негативний вплив на мозкову тканину, може змінювати не тільки

нейромедіатори, а й експресію білків-рецепторів і нейроанатомію мозку, зокрема гіпокампу, активуючи нейродегенеративні процеси і таким чином негативно впливаючи на процеси просторового навчання. Також він впливає на інтенсивність окисних процесів в мозку [40;241].

Більш детальний можливий механізм зафіксованого в цьому дослідженні впливу навчання на алкогольну мотивацію, на ступінь пошкодження когнітивних процесів етанолом та змін в певних мозкових структурах, які носять первинний характер, виявлення порушень в інших системах організму потребує подальшого вивчення.

Показано взаємозв'язок між рівнем тривожності та індивідуальної реактивності і схемою поєднання алкоголізації та навчання у щурів з різною здатністю до навчання і різною схильністю до алкоголізму. Проведені дослідження показали, що схильні до вживання алкоголю щури продемонстрували більший вихідний рівень тривожної поведінки і вживали більше алкоголю, ніж несхильні до вживання алкоголю щури. У схильних до алкоголізму щурів етанол мав виражений протитривожний (анксіолітичний) ефект, а у не схильних до алкоголізму тварин етанол викликав певне збільшення рівня тривожності. Після алкоголізації рівень тривожно-невротичних реакцій «схильних» до алкоголю щурів був нижче у тих тварин, які спочатку навчалися. Таким чином за результатами тестування в ХПЛ навчання тварин до початку алкоголізації ще більше знижувало рівень тривожно-невротичних реакцій у тварин алкоголізованих груп. Найбільш виражений позитивний ефект просторового навчання на зниження рівня тривожності у щурів був у схильних до вживання алкоголю тварин, які погано навчалися до алкоголізації. Рівень тривожно-невротичних реакцій у схильних до алкоголю тварин як до, так і після алкоголізації у «розумних» щурів, що добре навчалися в лабіринті був нижче, ніж у тих, що погано навчалися. У несхильних до вживання алкоголю тварин позитивний вплив навчання до алкоголізації на рівень тривожності менш виражено. Крім того у несхильних до вживання алкоголю тварин був найвищий рівень тривожності серед усіх експериментальних груп, особливо у випадку

алкоголізації до початку навчання, а прийом етанолу збільшував рівень тривожно-невротичних реакцій як у тих щурів, що добре засвоювали УР, так і у тварин, що погано навчалися в РЛ, особливо у останніх.

Виявлено зв'язок між вихідним тривожно-невротичним рівнем інтактних тварин і здатністю до навчання в РЛ. Так, у контрольних груп як до, так і після навчання рівень тривожності щурів, які погано засвоювали і відтворювали УР в РЛ був вище, ніж у тварин, які успішно навчалися в РЛ. Після навчання в РЛ рівень тривожності щурів, що успішно засвоювали УР, був більш низьким, ніж у тварин, що погано навчалися.

Ці результати говорять про те, що швидкість навчання також співвідноситься з рівнем страху і тривоги. Щури, які мали низький рівень страху, і тривоги добре навчалися в РЛ. Особливо цікаво те, що високий рівень тривожності виник у щурів ще до початку алкоголізму, і що підтверджує причинно-наслідковий зв'язок між алкогольною залежністю та тривогою. Це підтверджує гіпотезу про те, що високий рівень тривожності сприяє розвитку схильності до алкоголю завдяки анксиолітичним властивостями останнього. У літературі є відомості про поліпшення виконання деяких поведінкових задач при прийомі етанолу [9;103;118;138].

За результатами тестування у ВП можна сказати, що етанол сприяв зниженню рівня емоційної активності та підвищенню рухової активності тварин. Особливо цей ефект був виражений у щурів, які віддавали йому перевагу. Окрім того у схильних до вживання алкоголю щурів вихідний рівень локомоторної активності був нижче, а емоційної активності вище, ніж у тварин з низькою алкогольною мотивацією. Швидкість навчання є більшою у щурів з високим рівнем індивідуальної реактивності і низьким рівнем емоційності, а хронічна алкоголізація тварин до початку навчання знижувала рівень індивідуальної реактивності у тварин. Найбільш виражений негативний ефект алкоголізації був у тварин, які погано навчалися в РЛ. У тварин, які добре навчалися в РЛ, негативний вплив алкоголізації до навчання на рівень індивідуальної

реактивності був менш вираженим, особливо у схильних до вживання алкоголю щурів.

Отримані результати дозволили сформулювати певну модель динаміки зміни міжпівкульних взаємовідносин на різних стадіях хронічної алкоголізації і свідчать про те, що існує кореляція ступеня моторної переваги з низкою поведінкових і функціональних ознак, в тому числі і з схильністю до вживання алкоголю, що проявляється в модуляції лівих профілів моторної асиметрії і пригніченні процесів переробки інформації в правій півкулі. Інверсія коефіцієнтів моторної асиметрії проявлялась як в процесі алкоголізації, так і через деякий час після її завершення і мала більш виражений і стійкий характер у тварин з низькою здатністю до формування УР реакцій. Більш виражений негативний ефект етанолу у тварин з низькою здатністю до навчання, який проявлявся в більш від'ємному значенні Кас на 3 добу після алкоголізації, можливо вказує на повільніші процеси відновлення вихідного рівня латералізації після дії етанолу і відповідно більшу стійкість до дії цього фактору у тварин, що добре навчалися. Зміна асиметрії свідчить про зниження адаптивних можливостей організму до впливу етанолу у алкоголізованих тварин, що погано навчалися, особливо у випадку хронічної алкоголізації до початку навчання [2;103;175;241]. Оскільки моторна асиметрія може виступати у якості показника, що відображає функціональний стан нервових процесів, такі зміни є непрямим свідченням різноспрямованого впливу алкоголізації на тварин з різними поведінковими характеристиками. Отримані результати досліджень підтверджують уявлення про те, що стійкість тварин до дії етанолу визначається їх індивідуально - типологічними особливостями [9;25;103;118].

Різний характер поведінки тварин в одних і тих же умовах визначався їх індивідуальними особливостями, що й було нами виявлено. Дійсно, інтактні тварини, що відрізнялись особливостями поведінки в тестах ВП, ХПЛ і РЛ, окрім того ще й розрізнялись профілем моторної асиметрії. Встановлено, що рухова активність щурів у тесті ВП і ХПЛ корелює з силою збуджувального процесу і рівнем моторної асиметрії. Так, тварини, які мали низький рівень рухової

активності і характеризувались пасивно-захисною формою поведінки, високою тривожністю відповідно погано навчались в РЛ. Саме серед цих тварин за нашими даними був більший відсоток «шульгів». За даними біохімічного дослідження ці ж тварини мали найбільш виражений ступінь ендогенної інтоксикації етанолом, а за результатами тестів на моторну асиметрію - більш повільне відновлення вихідних значень Кас після алкоголізації. Саме серед цих тварин переважали щури з вираженою алкогольною мотивацією. Тоді як серед тварин з високим рівнем рухової активності, які характеризувались активним характером поведінки і відповідно добре навчались в РЛ, більшість були саме тварини з правобічною моторною асиметрією («правші»), які до того ж мали найменш виражений рівень емоційності, і без вираженої моторної асиметрії («амбідексери»). За даними біохімічного дослідження ці тварини після вживання алкоголю мали менш виражений ступінь ендогенної інтоксикації, а за результатами тестів на моторну асиметрію - більш швидке відновлення вихідних значень Кас. Більший відсоток «правшів» серед тварин, що добре навчались, говорить про те, що ліва півкуля більше пов'язана з переробкою просторової інформації [61;99;181].

Все вищезазначене говорить про можливість існування так званої «правопівкульної алкогольної домінанти» і може бути переконливим доказом того, що потяг до алкоголю пов'язаний з патологічною активністю переважно структур правої півкулі [61;72]. Це певною мірою підтверджується даними клінічних досліджень про більш швидку і злякисну форму хронічного алкоголізму у осіб з переважанням активності правопівкульної серотонінергічної системи [72]. Але й досі немає усталеної думки з приводу того, що є першопричиною таких проявів асиметрії при алкоголізмі. Оскільки на думку одних авторів зміни асиметрії можуть бути наслідком латералізованої дії алкоголю на півкулі мозку, а інше можливе пояснення зміни асиметрії полягає в тому, що особи, схильні до алкоголізму і наркоманії, мають початкові порушення латералізації через можливі мозкові дефекти [63;73]. Цікавим також є той факт, що під час алкоголізації у тварин як з пасивним, так і з активним поведінковим

типом відбувається певне зміщення Кас в бік переважного домінування лівої півкулі.

В результаті проведеного експерименту ми встановили, що існує зв'язок між рівнем поведінкової активності, асиметрією, рівнем малонового діальдегіду в тканині мозку щурів та змін ліпідного складу крові при різній схемі поєднання процесів алкоголізації і навчання.

Хронічна алкоголізація сприяла гіперліпемії у щурів, що може свідчити про помірний дестабілізуючий вплив етанолу в умовах нашого експерименту на жировий обмін. Зміни ліпідного складу крові щурів під впливом алкоголю відбувалися аналогічно у всіх досліджуваних виборках, тобто незалежно від чергування і першості навчання та введення етанолу він змінювався як функція однакового чином. Відновлення відносного рівню ліпідів в крові після припинення споживання алкоголю відбувалося нерівнозначно, у «схильних» до алкоголю тварин він практично дорівнював рівню тварин без етанолового навантаження, у «несхильних» тварин концентрація була більша за вихідні значення, що може свідчити про деяку недосконалість компенсаторно-приспосувальних механізмів проміжного обміну даної групи тварин.

Механізм гіпертригліцеридемії може полягати в підвищеному всмоктуванні тригліцеридів. Екзогенні тригліцериди в тонкому кишківнику емульгуються солями жовчних кислот (холатами), під дією панкреатичних і кишкових ліпаз розщеплюються до вільних жирних кислот і 2-моногліцериду, в складі міцел (вільні жирні кислоти, холестерин, його фосфорні ефіри + жовчні кислоти) транспортуються крізь апікальну мембрану ентероциту. В ентероциті відбувається ресинтез тригліцеридів, які разом з іншими фракціями ліпідів утворюють комплекс з апопротеїнами і в такому вигляді (хіломікронів) крізь базальну мембрану ентероциту всмоктуються в лімфотичні капіляри. В кінцевому рахунку разом з лімфою вони через верхній венозний кут потрапляють в кров, а в її складі – в печінку. В залозі вони модифікуються в ліпопротеїни різної щільності, в складі яких знову потрапляють в судинну систему. Далі ліпіди використовуються на пластичні чи енергетичні потреби організму чи

запасуються в жировій тканині. Як би там не було, значуще підвищення вмісту тригліцеридів в крові щурів під впливом етанолу прямо свідчить про посилення їх травлення і всмоктування в ШКТ, а непрямо – про підвищення сольобілізуючої функції жовчі (активація виділення жовчних кислот в секреті), посилення дії ліпаз травної системи, активацію крізьентероцитарного транспорту. Рівень тригліцеридів плазми крові нижче 1,6 мМ/л (140 мг%) пов'язаний з низьким ступенем розвитку атеросклерозу. Рівень тригліцеридів від 1,6 мМ до 2,2 мМ (140-200 мг%) може розцінюватися як початковий ступень гіпертригліцеридимії. Більше – ризик для життя [31;62;129;172].

В наших експериментах також спостерігалось деяке незначне, але вірогідне, підвищення вмісту фосфоліпідів в крові щурів після прийому етилового спирту. Основна функція фосфоліпідів – мембрано утворююча. В біомембранах клітин вони утворюють бішар, який стабілізований інтегральними білками, холестеринном. Крім того до складу мембран входять поверхневі білки. Утворюються фосфоліпиди в ентероцитах, потім з лімфою і кров'ю переміщуються до клітин організму. Також має місце внутрішньоклітинне утворення і модифікація фосфоліпідів [189].

Зростання рівня фосфоліпідів в крові може бути наслідком двох процесів: інтенсифікації ресинтезу їх в ентероцитах з моноглицеринів, вільних жирних кислот та фосфорної кислоти, чи руйнування плазматичних мембран і мембранних органел (мітохондрій, ретикулюму, комплексу Гольджи, лізосом, ядра тощо) клітин, на які напряду чи опосередковано може впливати етанол [17;28;40;84;107]. Це можуть бути клітини слизової шлунку, кишківнику, гепатоцити, нейрони ЦНС та метасимпатичної нервової системи, формені елементи крові тощо. Ліпідний склад різних мембран неоднаковий. Сфінгофосфоліпідів багато в мембранах нервової тканини і мієліну. Мітохондріальні мембрани особливо насичені діфосфатиділглицеридом [16;28;39;81;104]

Якщо б ми методологічно здатні були б ідентифікувати типи фосфоліпідів в крові, можна б було визначити їх тканинне і внутрішньоклітинне походження. Але це є завданням для окремого наукового дослідження.

Аналогічне підвищення спостерігалася із вмістом вільних жирних кислот в крові алкоголізованих щурів порівняно з тваринами без етилового навантаження. Вільні жирні кислоти після розщеплення в тонкому кишківнику в складі міцел всмоктуються в ентероцити, де беруть участь в ресинтезі специфічних для даного організму тригліцеридів. Найбільш короткі жирні кислоти з довжиною вуглецевого скелету до 10 атомів, наприклад, масляна – всмоктуються поза міцелами, прямо в кров ворітної вени. Цей процес особливо важливий у грудних дітей, оскільки молоко вміщує багато коротколанцюгових жирних кислот. Ще такі кислоти утворюються в результаті симбіотичного травлення за допомогою целюлаз мікроорганізмів товстого кишківника як джерело їх живлення. Вірогідне збільшення концентрації вільних жирних кислот в крові алкоголізованих щурів за зазначених причин мало ймовірно. Більш ймовірна причина збільшення вільних жирних кислот в крові алкоголізованих щурів – активація ліполізу в жировій тканині, тобто організм переходить на ендogenous джерела живлення. Загально відомо про кахексію у суб'єктів, які зловживають алкоголем [42;81].

Відсутність змін в концентраціях холестерину в крові несхильних до вживання алкоголю та схильних до вживання алкоголю щурів всіх досліджуваних груп не означає відсутність результату. Це ще раз підтверджує антиатеросклеротичний вплив помірних доз алкоголю – етиловий спирт не тільки не збільшує вміст холестерину в крові, а і збільшує в крові вміст ліпопротеїнів високої щільності – самої безпечної щодо ризику артеріосклерозу форми транспорту ліпідів, холестерину зокрема. [81;172] Підвищення рівню ліпопротеїнів високої щільності і зниження ризику ішемічної хвороби серця при споживанні малих доз етилового алкоголю, порівняно із зовсім непитущими обстежуваними, було зареєстровано міжнародними епідеміологами, які також

встановили, що ефект втрачався, а потім переходив в протилежний, якщо добова доза перебільшує 50 г етанолу і подалі збільшувалася [189;191].

Треба зазначити, що повністю екстраполювати отримані в лабораторних експериментальних умовах результати зміни ліпідного обміну у алкоголізованих щурів на людину не варто, оскільки об'єкти значно відрізняються за функціонуванням травної системи і, головне, за дієтою. Найголовнішим продемонстрованим в цій серії експериментів є те, що етанол впливає не тільки на рівні ЦНС, змінюючи поведінку тварин, а й детермінує зміни на рівні функціонування вісцеральних систем організму, що є підтвердженням надсистемного впливу етанолу.

Ступінь перекисного окислення в тканинах мозку під впливом етанолу, показником якого є рівень малонового діальдегіду у щурів, які надавали перевагу етанолу, був нижче показників групи контролю, особливо у тварин які успішно відтворювали УР в РЛ. Саме цей альдегід вже в подальшому утворює шиффові основи з аміногрупами білку, виступаючи при цьому в ролі «зшиваючого» агенту. В результаті зшивки утворюються нерозчинні ліпід-білкові комплекси, що називаються пігментами зношування або ліпофусцини. Концентрація малонового діальдегіду в гомогенаті мозку відображає активність перекисного окислення ліпідів в організмі і виступає в ролі маркера певної інтоксикації. Як правило, високий рівень малонового діальдегіду відповідає високому рівню ендогенної інтоксикації, яка особливо виражена в нервовій системі, та проявляється зниженням її функцій [72;185].

На відміну від тварин з високою алкогольною мотивацією, в групах тварин з низькою алкогольною мотивацією спостерігалась зовсім інша ситуація. Для них характерна відсутність достовірної різниці між тваринами з різною здатністю до навчання та досить висока інтенсивність процесів пероксидації в тканинах мозку. Рівень малонового діальдегіду в мозку цих тварин більш високий порівняно з групами алкогользалежних щурів, але не перевищує значення контрольних груп тварин.

Таким чином, можна сказати, що в групах схильних до алкоголізму щурів найменший рівень ТБК-активних продуктів спостерігається у щурів, які мають здатність до навчання і в яких до алкоголізації проводили вироблення умовних рефлексів. Решта груп, а саме тварини з низькою алкогольною мотивацією не мають статистично значущої різниці в показниках рівня МДА між щурами, що добре навчаються, і тими, що погано навчаються.

Найвищий ступінь перекисного окислення ліпідів в тканинах мозку під впливом етанолом показником якого є рівень малонового діальдегіду спостерігається серед щурів не схильних до вживання етанолу саме при хронічному вживанні етанолу після завершення навчання, тоді, як у тварин з високою алкогольною мотивацією рівень інтоксикації є найменш вираженим, особливо у тих тварин, які мали високу здатність до навчання і вживали етанол після закінчення навчання. Відновлення відносного рівню ліпідів в крові алкоголізованих щурів після споживання алкоголю відбувалося нерівнозначно: якщо у «схильних» до алкоголю тварин він практично дорівнював рівню тварин без етанолового навантаження, у «несхильних» тварин концентрація тригліцеридів і фосфоліпідів після дії етанолового навантаження в середньому була на 7% більша за вихідні значення (контрольні групи) ( $p < 0,001$ ), що може свідчити про деяку недосконалість компенсаторно-приспосувальних механізмів проміжного обміну даної групи тварин.

Менш виражений вплив етанолу на тканини мозку коли алкоголізація проводиться після навчання у тварин з високою алкогольною мотивацією пояснюється тим, що згідно літературних даних в цих щурів спостерігається підвищена активність каталази (компонента антиоксидантної системи організму), АДГ та АлДГ [190], що призводить до швидшого метаболізму етанолу відповідно негативні впливи продуктів обміну етанолу послаблюються. В експериментах над щурами які відрізняються по перевазі етанолу воді, виявлено підвищену каталазну активність у щурів, що надають перевагу етанолу. Це, очевидно, приводить до посилення утворення ацетальдегіду, як наслідок роботи цієї системи, з послідуочим його окисленням незміненою системою

АлДГ. З іншого боку, відомо, що у щурів, які віддають перевагу етанолу, ліпоперикисні процеси активніші, ніж у щурів, що віддають перевагу воді [44;116;190], а оскільки в пероксисомах етанол переходить в ацетальдегід в присутності  $H_2O_2$ , то каталаза діє як антиоксидантний фермент перетворення перекису і попереджує утворення гідроксильного радикалу [85]. Крім того, показано, що цитохром P450 (компонент MEOS) відноситься до ряду ферментів, котрі інактивуються в ході метаболізму ксенобіотиків, під дією  $H_2O_2$ , який утворюється при розпаді пероксикомплекса. Перикис водню, що утворюється при дисмутації супероксид-аніона, чи добавленням ззовні виявляє слабкий інактивуючий ефект [21;85;190]. В даному випадку (утворення  $H_2O_2$ ) підвищення активності каталази має протекторну дію на цитохром P450. Дійсно, встановлено, що в присутності інгібіторів каталази – азида натрія і гідроксиламіна – швидкість інактивації цитохрома P450 підвищується [41;190].

Коли навчання проводиться перед алкоголізацією, спостерігається виражений нейропротекторний вплив на тканини мозку – рівень ендогенної інтоксикації набагато менший. Враховуючи, те що в групі схильних до алкоголізму щурів, які мають високу здатність до навчання, рівень ТБК-активних продуктів також зменшується. Можна зробити припущення, що зниження рівня ліпоперекисних процесів може бути пов'язане з самим процесом навчання і формуванням пам'ятного сліду в структурах нервової системи. Тобто, на клітинному рівні запускаються процеси, що підвищують стійкість тканин до дії такого патогенного фактору як етанол.

## ВИСНОВКИ

1. Хронічна алкоголізація справляє виражений анксиолітичний (протитривожний) ефект на щурів з високою алкогольною мотивацією, стимулюючи їх локомоторну та дослідницьку активність на фоні зниження емоційних реакцій вродженої поведінки, тоді як у щурів з низькою алкогольною мотивацією алкоголізація збільшує рівень тривожності.
2. Хронічна алкоголізація щурів знижує швидкість навчання та збільшує кількість помилок, а навчання до початку алкоголізації зменшує негативний вплив етанолу та продуктів його метаболізму на процеси пам'яті, при цьому щури з високою алкогольною мотивацією мають вищу швидкість навчання та меншу кількість помилок.
3. У щурів, схильних до алкогольної залежності, переважають ліві профілі латералізації моторних ознак, а праві профілі латералізації моторних ознак достовірно переважають у щурів з високою здатністю до навчання. Інверсія моторної асиметрії під впливом алкоголю має більш виражений і стійкий характер у тварин з низькою здатністю до навчання.
4. Хронічна алкоголізація призводить до підвищення концентрації ліпідів (тригліцеридів, вільних жирних кислот, фосфоліпідів) в крові щурів, при цьому у щурів з низькою алкогольною мотивацією рівні ліпідів в крові після завершення алкоголізації є вищими ніж в інших щурів.
5. Найвищий рівень перекисного окислення ліпідів в тканинах мозку щурів характерний для щурів з низькою алкогольною мотивацією, а навчання щурів до початку алкоголізації може знижувати рівень перекисного окислення ліпідів.

## СПИСОК ЛІТЕРАУРИ

1. Abidin I. The effect of chronic restraint stress on spatial learning and memory: relation to oxidant stress / I. Abidin, P. Yargicoglu, A. Agar et al. // *Int. J. Neurosci.* – 2004. – Vol. 114, № 5. – P. 683-699.
2. Abrams, B. D., Fillmore, M. T. & Marczinski, C. A. Alcohol-induced impairment of behavioral control: effects on the alteration and suppression of prepotent responses. *J. Stud. Alcohol* 64, 687–695 (2003).
3. Alan W. Jones Alcohol, its absorption, distribution, metabolism, and excretion in the body and pharmacokinetic calculations *WIREs Forensic Sci.* Volume1, Issue5 2019 <https://doi.org/10.1002/wfs2.1340>
4. Aleksandrovskii Iu. A. Lipid peroxidation in emotional stress and neurotic disorders / Iu. A. Aleksandrovskii, M. V. Poiurovskii, G. G. Neznamov et al. // *Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova.* – 1988. – Vol. 88, № 11. – P. 95–101.
5. Altomare A., Baron G., Gianazza E., Banfi C., Carini M., Aldini G. Lipid peroxidation derived reactive carbonyl species in free and conjugated forms as an index of lipid peroxidation: limits and perspectives *Redox Biology* Volume 42, June 2021, 101899 <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101899>
6. Aminoff E.M., Kveraga K., Bar M., The role of the parahippocampal cortex in cognition, *Trends Cogn. Sci.* 17 (2013) 379–390.], [T. Hartley, N. Burgess, Complementary memory systems: competition, cooperation and compensation, *Trends Neurosci.* 28 (2005) 169–170
7. Anderson R. F. The 'pivotal antioxidant' hypothesis for the role of flavonoids in their reduction of HO\* radical–induced damage on DNA / R. F. Anderson, L. J. Fisher, T. Harris // *Redox. Rep.* – 2001. – Vol. 6, № 3. – P. 197-199.
8. Anjaneyulu M. Antidepressant activity of quercetin, a bioflavonoid, in streptozotocin–induced diabetic mice / M. Anjaneyulu, K. Chorpa // *Journ. of Med. Food.* – 2003. – Vol. 6, №4. – P. 391-395.

9. Ashley A. Vena Vena A. A., Zandy S. L., Cofresí R. U., Gonzales R. A. Behavioral, neurobiological, and neurochemical mechanisms of ethanol self-administration: A translational review. *Pharmacology & Therapeutics*. Vol. 212. 2020, 107573. doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107573
10. Atmaca M. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with social phobia / M. Atmaca, M. Kuloglu, E. Tezcan et al. // *Psychiatry Res.* – 2008. – Vol. 3 – P.23-28.
11. Augier E. Recent advances in the potential of positive allosteric modulators of the Gabab receptor to treat alcohol use disorder. *Alcohol and Alcoholism*, (2021) Volume 56, Issue 2, Pages 139–148. doi.org/10.1093/alcalc/agab003
12. Kumar A., Davuluri G., Welch N., Kim A, Gangadhariah M. Oxidative stress mediates ethanol-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction and dysregulated protein synthesis and autophagy *Free Radical Biology and Medicine* Vol. 145, December 2019, Pages 284-299
13. Bakhireva, L.N.; Garrison, L.; Shrestha, S.; Sharkis, J.; Miranda, R.; Rogers, K. Challenges of diagnosing fetal alcohol spectrum disorders in foster and adopted children. *Alcohol* 2018, 67, 37–43.
14. Ball D. Addiction science and its genetics. *Addiction* Vol.103, Issue3 March 2008 Pages 360-367 (<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.02061.x>)
15. Balz F. Molecular and biological mechanisms of antioxidant action / F. Balz // *FASEB. Journ.* – 1999. – Vol. 13. – P. 963-964.
16. Baraona E. Lieber C.S. Effects of ethanol on lipid metabolism *J Lipid Res.* 1979 Vol. 20, ISS. 3, P.289-315 doi.org/10.1016/S0022-2275(20)40613-3
17. Barbería-Latasa M., Gea A., Martínez-González M.A. Alcohol, Drinking Pattern, and Chronic Disease *Nutrients* –2022.– 14(9), 1954
18. Behl C. Vitamin E and other antioxidants in neuroprotection / C. Behl // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 1999. – Vol. 69, № 3. – P. 213-219.
19. Bell, S.; Daskalopoulou, M.; Rapsomaniki, E.; George, J.; Britton, A.; Bobak, M.; Casas, J.P.; Dale, C.E.; Denaxas, S.; Shah, A.D.; et al. Association between clinically

- recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: Population based cohort study using linked health records. *BMJ* 2017, 356, j909.
20. Benković V. Evaluation of the radioprotective effects of propolis and flavonoids in gamma-irradiated mice: the alkaline comet assay study / V. Benković, N. Orsolić, A.H. Knezević et al. // *Biol. Pharm. Bull.* – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 167-172.
21. Bhat A. H., Dar, K. B., Anees, S., Zargar, M. A., Masood, A., Sofi, M. A., et al. (2015). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomed. Pharmacother.* 74, 101–110. doi: 10.1016/j.biopha.2015.07.025
22. Bjork J. M., Gilman J. M. The effects of acute alcohol administration on the human brain: Insights from neuroimaging. *Neuropharmacology* 84, 101–110 (2014).
23. Blaine S.K., Nautiyal N., Hart R., Guarnaccia J.B. Craving, cortisol and behavioral alcohol motivation responses to stress and alcohol cue contexts and discrete cues in binge and non-binge drinkers. *Addict Biol.* 24 (5), 1096-1108, 2019
24. Boles D. B., Givens S. M. Laterality and sex differences in tactile detection and two-point thresholds modified by body surface area and body fat ratio. *Somatosensory & Motor Research*, Volume 28, - Issue 3-42011, 2011, Pages 102-109. doi.org/10.3109/08990220.2011.627068
25. Borruto A.M., Stopponi S., Li H., Weiss F., Roberto M., Ciccocioppo R Genetically selected alcohol-preferring msP rats to study alcohol use disorder: Anything lost in translation? *Neuropharmacology*. Volume 186, 15 March 2021, 108446 (<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108446>) .
26. Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract *The American Journal of Gastroenterology* Volume 95, Issue 12, December 2000, Pages 3374-3382
27. C.N. da Silva Weber, Köhler Cristiano C., Radiske Andressa, Cammarota Martín, D1/D5 dopamine receptors modulate spatial memory formation *Neurobiology of Learning and Memory*, 2012, Vol. 97, Iss. 2, PP. 271-275. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.01.005>.

28. Cairns S.R., Peters T.J: Biochemical analysis of hepatic lipid in alcoholic and diabetic and control subjects: *Clin Sci* 65:645–652, 1983.
29. Calabrese V. Regional distribution of heme oxygenase, HSP70, and glutathione in brain: relevance for endogenous oxidant/antioxidant balance and stress tolerance / V. Calabrese, G. Scapagnini, A. Ravagna et al. // *J. Neurosci. Res.* – 2002. – Vol. 68, № 1. – P. 65-75.
30. Carageorgiou H. Selegiline long-term effects on brain acetylcholinesterase, (Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>)-ATPase activities, antioxidant status and learning performance of aged rats / H. Carageorgiou, A. Zarros, S. Tsakiris // *Pharmacol. Res.* – 2003. – Vol. 48, № 3. – P. 245 - 251.
31. Carlson L. A., Ericsson M.: Quantitative and qualitative serum lipoprotein analysis. Part 1. Studies in healthy men and women. *Atherosclerosis* 21: 417, 1975.
32. Cavigelli S.A. Behavioral inhibition and glucocorticoid dynamics in a rodent model / S. A. Cavigelli, M. M. Stine, C. Kovacsics et al. // *Physiol. Behav.* – 2007. – Vol. 92, № 5. – P. 897-905.
33. Charles S. Lieber, Leonore M. Decarli. Hepatotoxicity of ethanol. *Journal of Hepatology* Volume 12, Issue 3, 1991, Pages 394-401. doi.org/10.1016/0168-8278(91)90846-4
34. Choleris E. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequently pulsed magnetic field / E. Choleris, A. W. Thomas, M. Kavaliers et al. // *Neurosci. & Biobehav. Rev.* – 2001. – Vol. 25. – P. 235-260.
35. Claus E. D., Hendershot C. S. Moderating effect of working memory capacity on acute alcohol effects on BOLD response during inhibition and error monitoring in male heavy drinkers. *Psychopharmacology* 232, 765–776 (2015).
36. Clay Smith M.D., Maura Gasparetto, Craig Jordan, Daniel A. Pollyea & Vasilis Vasiliou The Effects of Alcohol and Aldehyde Dehydrogenases on Disorders of Hematopoiesis *Biological Basis of Alcohol-Induced Cancer* 2014 pp 349–359

37. Clerc O, Nanchen D, Cornuz J, et al. Alcohol drinking, the metabolic syndrome and diabetes in a population with high mean alcohol consumption, *Diabet Med*, 2010, vol. 27 (pg. 1241-9)
38. Contestabile A. Antioxidant strategies for neurodegenerative diseases / A. Contestabile // *Expert Opin. Therap. Patentis.* – 2001. – Vol. 11. – P. 573-585.
39. Crabb D.W., Liangpunsakul S. Alcohol and lipid metabolism. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21 Suppl 3:S56–S60.
40. David F. Wilson, Franz M. Matschinsky Ethanol metabolism: The good, the bad, and the ugly *Medical Hypotheses* Volume 140, July 2020, 109638
41. Day C.P., James O.F.W., Brown A.S.M., et al: The activity of the metabolic form of hepatic phosphatidate phosphohydrolase correlates with the severity of alcoholic fatty liver in human beings. *Hepatology* 18:832–838, 1993.
42. Day C.P., Yeaman S.J.: The biochemistry of alcohol-induced fatty liver. *Biochim Biophys Acta* 1215:33–48, 1994.
43. Domi A., Barbier E., Adermark L., Domi E. (2021). Targeting the opioid receptors: A promising therapeutic avenue for treatment in "heavy drinking smokers". *Alcohol and Alcoholism.* <https://doi.org/10.1093/alcalc/agaa139>
44. Domi A., Stopponi, S., Domi E., Ciccocioppo R., Cannella, N. (2019). Sub-dimensions of alcohol use disorder in alcohol preferring and non-preferring rats, a comparative study. *Frontiers in Behavioural Neurosciences*, 13, 3. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00003>
45. Dorado-Martinez C. Effects of different ozone doses on memory, motor activity and lipid peroxidation levels, in rats / C. Dorado-Martinez, C. Paredes-Carbajal, D. Mascher et al. // *Int. J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 108, № 3-4. – P. 149-161.
46. Draganski B., May A., Training-induced structural changes in the adult human brain, *Behavioural Brain Research*, 2008, Volume 192, Issue 1, Pages 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.02.015>
47. Dubois J., Field R M., Jawhar S., Jewison A., Koch E. M., Aghajani Z. M., Miller N., Perdue K. L., Taylor M. Change in brain asymmetry reflects level of acute alcohol

- intoxication and impacts on inhibitory control, bioRxiv, (2023) .523048, doi: <https://doi.org/10.1101/2023.01.10.523048>
- 48.Egervari G., Siciliano C.A., Whiteley E.L., Ron D. Alcohol and the brain: from genes to circuits - Trends in Neurosciences, Volume 44, Issue 12, 2021, P. 1004-1015 doi.org/10.1016/j.tins.2021.09.006
- 49.Engleman E. A., Ingraham, C. M., Rodd, Z. A., Murphy, J. M., McBride, W. J., & Ding, Z. M. (2020). The reinforcing effects of ethanol within the prelimbic cortex and ethanol drinking: Involvement of local dopamine D2 receptor-mediated neurotransmission. *Drug and Alcohol Dependence*, 214, 108165. <https://doi.org/10.1016/j.druga.2020.108165>
- 50.Erickson E.K. , DaCosta A.J., Mason S.C., Blednov Y.A., Mayfield R.D., Harris R.A. Cortical astrocytes regulate ethanol consumption and intoxication in mice. *Neuropsychopharmacology*. Volume 46, pages 500–508 (2021)
- 51.Erol F. S. Protective effects of melatonin and vitamin E in brain damage due to gamma radiation: an experimental study / F. S. Erol, C. Topsakal, M. F. Ozveren et al. // *Neurosurg. Rev.* – 2004. Vol. 27, № 1. – P. 65-69.
- 52.Etsuo Niki Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* Volume 1840, Issue 2, February 2014, Pages 809-817
- 53.European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe. – (18.03.1986). – Strasburg, 1986. – p. 52.
- 54.Fadillioglu E. Effects of moderate exercise on mild depressive mood, antioxidants and lipid peroxidation / E. Fadillioglu, B. Kaya, E. Uz et al. // *Bull. of Clin. Psychopharm.* – 2000. – Vol. 10, № 4. – P. 289-298.
- 55.Fein G., Torres J., Price L.J., Sclafani V. Di, Cognitive performance in long-term abstinent alcoholic individuals, *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 30 (2006) 1538–1544.
- 56.Field F.J., Boydstun J.S., LaBrecque D.R: Effect of chronic ethanol ingestion on hepatic and intestinal acyl coenzyme A: Cholesterol acyltransferase and 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzyme A reductase in the rat. *Hepatology* 5:133–138, 1985.

57. Fielding B.A., Reids G., Grandy M., et al. 2000. Ethanol with a mixed meal increases postprandial triglycerides but decreases postprandial non esterified fatty acid concentrations. *Br J Nutr* 83: 597–604.
58. Fillmore, M.T., Marczinski, C.A. & Bowman, A.M. Acute tolerance to alcohol effects on inhibitory and activational mechanisms of behavioral control. *J. Stud. Alcohol* 66, 663–672 (2005).
59. Finkel T. Oxygen radicals and signaling / T. Finkel // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1998. – Vol.10. – P. 248-265.
60. Fragopoulou E.; Antonopoulou S. The French paradox three decades later: Role of inflammation and thrombosis. *Clin. Chim. Acta* 2020, 510, 160–169
61. Garavan, H., Ross, T. J. & Stein, E. A. Right hemispheric dominance of inhibitory control: An available under a CC-BY-NC-ND 4.0 International license. (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted bioRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2023.01.10.523048>; this version posted January 12, 2023.
62. Ginsberg H.; Olefsky J.; Farquhar, J.W., and Reaven, G.M.: Moderate ethanol ingestion and plasma triglyceride levels. A study in normal and hypertriglyceridemic persons. *Ann. intern. Med.* 80: 143-149 (1974).
63. Giuliano C., Peña-Oliver Y., Goodlett C. R., Cardinal R. N., Robbins T. W., Bullmore E. T., et al. (2018). Evidence for a long-lasting compulsive alcohol seeking phenotype in rats. *Neuropsychopharmacology* 43, 728–738. doi: 10.1038/npp.2017.105
64. Gossett RE, Frolov AA, Roths JB, et al: Acyl-CoA binding proteins: Multiplicity and function. *Lipids* 31:895–918, 1996.
65. Gumu S. Influences of different stress models on the antioxidants status and lipid peroxidation in rat erythrocytes / S. Gumu, B. Saricciong // *Free radical res.* – 2002. – Vol. 36, №12. – P. 1277-1282.
66. Hadi Ali, Mohammed A. Assiri, Colin T. Shearn and Kristofer S. Fritz Lipid peroxidation derived reactive aldehydes in alcoholic liver disease *Current Opinion in Toxicology* Volume 13, February 2019, Pages 110-117

- 67.Hadi Ali, Mohammed A. Assiri, Colin T. Shearn and Kristofer S. Fritz. Lipid peroxidation derived reactive aldehydes in alcoholic liver disease *Current Opinion in Toxicology* Volume 13, February 2019, Pages 110-117
- 68.Halvorsen B. L. Systematic screening of total antioxidants in dietary plants / B. L. Halvorsen, K. Holte, M. C. Myhrstad et al. // *J. Nutr.* – 2002. – Vol. 132, № 3. – P. 461-471.
- 69.Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol.* 2009; 44:136–40.
- 70.Hartley T., Burgess N., Complementary memory systems: competition, cooperation and compensation, *Trends Neurosci.* 28 (2005) 169–170
- 71.Heiderstadt K. M. The effect of chronic food and water restriction on open-field behaviour and serum corticosterone levels in rats / K. M. Heiderstadt, R. M. McLaughlin, D. C. Wright et al. // *Lab. Anim.* – 2000. – Vol. 34, № 1. – P. 20-28.
- 72.Heilbronner U. & Münte, T. F. Rapid event-related near-infrared spectroscopy detects age-related qualitative changes in the neural correlates of response inhibition. *NeuroImage* 65, 408–415 (2013).
- 73.Hidioglou N., Madere R. Effect of chronic ethanol dosing on hepatic triglyceride and phospholipid profile and fatty acids in the guinea pig. *Alcohol.* 1999; 19:229–33
- 74.Holliwell B. Lipid peroxidation: its measurement, mechanisms, significance / B. Holliwell, S. Chirco // *Am. Journ. Clin. Nutr.* – 1993. – Vol. 57. – P. 715-724.
- 75.Hosseini N., Shor J., Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review *Alcohol and Alcoholism*, Volume 54, Issue 4, July 2019, Pages 408–416, [doi.org/10.1093/alcalc/agz036](https://doi.org/10.1093/alcalc/agz036)
- 76.Huey K Tan, Euan Yates, Kristen Lilly, and Ashwin D Dhanda Oxidative stress in alcohol-related liver disease *World J Hepatol.* 2020 Jul 27; 12(7): 332–349
- 77.Ibrahim W, Lee US, Szabo J, et al. 1998. Oxidative stress and antioxidant status in mouse kidney. Effects of dietary lipids and vitamin E plus Iron. *J Nutr Biochem* 10: 674–678.
- 78.Ewing J.A., Myers R.D. Norepinephrine, Alcohol, and Alcoholism - The catecholamines in psychiatric and neurologic Pages 137-152 1985

79. Jara-Prado A. Homocysteine-induced brain lipid peroxidation: effects of NMDA receptor blockade, antioxidant treatment, and nitric oxide synthase inhibition / A. Jara-Prado, A. Ortega-Vazquez, L. Martinez-Ruano et al. // *Neurotox. Res.* – 2003 – Vol. 5, № 4. – P. 237-243.
80. Javadov A.K., Afonina T.N., Kreis N.N. Determination of the concentration of total phospholipids in extracts of animal biological material, *Agricultural biology.* - 2006. - №. 2. - P. 54. Russian.
81. Jeongeun Hyun, Jinsol Han, Chanbin Lee, Myunghee Yoon and Youngmi Jung Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(11), 5717; <https://doi.org/10.3390/ijms22115717>
82. Jiang Y., Zhang T., Kusumanchi P., Han S., Yang Z., Liangpunsakul S., Hyun J., Han J., Lee C., Yoon M., Jung Y. Alcohol Metabolizing Enzymes, Microsomal Ethanol Oxidizing System, Cytochrome P450 2E1, Catalase, and Aldehyde Dehydrogenase in Alcohol-Associated Liver Disease *Biomedicines* 2020, 8(3), 50
83. Johnson R. P. Peripheral cholinergic pathway modulates hyperthermia induced by stress in rats exposed to open-field stress / R. P. Johnson, Y. L. Yang, C. J. Gordon // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 92, № 2. – P. 789-794.
84. Jürgen R., Omer S. M. Hasan, Black S. E., Shield K. D. & Michaël Schwarzingger Alcohol use and dementia: a systematic scoping review *Alzheimer's Research & Therapy* (2019) volume 11, Article number: 1
85. Kahila H.; Marjonen H.; Auvinen P.; Avela K.; Riikonen R.; Kaminen-Ahola N. 18q12.3-q21.1 microdeletion detected in the prenatally alcohol-exposed dizygotic twin with discordant fetal alcohol syndrome phenotype. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2020, 8, e1192.
86. Kalueff A. V. Experimental modelling of anxiety and depression / A. V. Kalueff // *Stress Behav.* – 2003. – Vol. 8. – P. 145-147.
87. Kalueff A.V. The role of defecation in human and animal behavior / A. V. Kalueff, N. E. Makarchuk, M. A. Deryagina et al. – Kiev: KSF, 2001. – 134 p.

88. Karageuzyan K. G. Oxidative stress in the molecular mechanism of pathogenesis at different diseased states of organism in clinics and experiment / K. G. Karageuzyan // *Curr. Drug Targets Inflamm, Allergy*. – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 85-98.
89. Kasdallah A. G. Metabolic and endocrine effects of water and/or food deprivation in rats / A. G. Kasdallah, B. Mornagui, N. Gharbi et al. // *C. R. Biol.* – 2005. – Vol. 328, № 5. – P. 463-470.
90. Kashif S. M. Antioxidant potential of vitamins A, E and C in modulating oxidative stress in rat brain / S. M. Kashif, R. Zaidi, N. Banu // *Clinica Chimica Acta*. – 2004. – Vol. 340 – P. 229-233.
91. Kamolov Kh. Morphological features of the lung in alcoholism. *EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE*, 2(3), (2022). 12–15.
92. Khamis A.A., Salleh S.Z., Karim MS. Ab. Alcohol Consumption Patterns: A Systematic Review of Demographic and Sociocultural Influencing Factors, July 2022 *Int J Environ Res Public Health* 19(13) DOI:10.3390/ijerph19138103
93. Khamroev I.S. Nephrotoxic Effect of Ethanol in Chronic Alcoholism- International Conference on Multidimensional Research and Innovative Technological Analyses (2022), 183–185.
94. Kurt M. Dubowski *Zeitschrift für Rechtsmedizin* Studies in breath-alcohol analysis: Biological factors volume 76, pages 93–117 (1975)
95. McGuire L.C., Cruickshank A.M., Munro P.T. Alcoholic ketoacidosis Review *Emergency Medicine Journal* 2006; 23 pp 415-415
96. Berre L., -Pascale A. Emotional processing and social cognition in alcohol use disorder. *Neuropsychology*, 33(6), 808–821. 2019. <https://doi.org/10.1037/neu0000572>
97. Lent R., Schmidt S. L., The ontogenesis of the forebrain commissures and the determination of brain asymmetries, *Progress in Neurobiology* *Progress in Neurobiology* 1993, Volume 40, Issue 2, Pages 249-276 [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(93\)90024-M](https://doi.org/10.1016/0301-0082(93)90024-M)

98. Lepsch L. B. Exposure to chronic stress increases the locomotor response to cocaine and the basal levels of corticosterone in adolescent rats / L. B. Lepsch, L. A. Gonzalo, F. J. Magro, et al. // *Addict. Biol.* – 2005. – Vol. 10, № 3. – P. 251-256.
99. Lesley J. Rogers, Giorgio Vallortigara, Brain and behavioural asymmetries in non-human species, *Laterality*, 10.1080/1357650X.2021.1891675, 26, 1-2, (v-vii), (2021).
100. López M., Olivares M. José, Berrios German E. Pellagra Encephalopathy in the Context of Alcoholism: Review and Case Report. // *Alcohol and Alcoholism*, – 2014. – Vol. 49, Issue 1. – Pages 38–41, (<https://doi.org/10.1093/alcalc/agt070>)
101. Leggio L., Akhlaghi F. Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Prediction of Ethanol Concentration-Time Profile in Different Organs Armin Sadighi, *Alcohol and Alcoholism*, Volume 56, Issue 4, July 2021, Pages 401–414, <https://doi.org/10.1093/alcalc/aaa129>
102. Loria P., Marchesini G., Nascimbeni F., Ballestri S., Maurantonio M., et al. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying etiology. *Atherosclerosis*, 232 (1), P. 99-109, 2014
103. Lubben N., Ensink E., Coetzee G., Labrie A.V. The enigma and implications of brain hemispheric asymmetry in neurodegenerative diseases. *Brain Communications*, Vol. 3, Iss. 3, 2021, fcab211, [doi.org/10.1093/braincomms/fcab211](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab211)
104. Luis Felipe C.S. Carvalho, Laurita dos Santos, Franck Bonnier, Kate O’Callaghan, Jeff O’Sullivan, Stephen Flint, Lázaro P.M. Neto, Airton A. Martin, Fiona M. Lyng, Hugh J. Byrne Can ethanol affect the cell structure? A dynamic molecular and Raman spectroscopy study *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* Volume 30, June 2020, 101675
105. Ma H.; Li X., Zhou T.; Sun D., Shai I., Heianza Y.; et al Alcohol Consumption Levels as Compared With Drinking Habits in Predicting All-Cause Mortality and Cause-Specific Mortality in Current Drinkers. *Mayo. Clin. Proc.* 2021, 96, 1758–1769
106. Maenhout, T.M.; De Buyzere, M.L.; Delanghe, J.R. Non-oxidative ethanol metabolites as a measure of alcohol intake. *Clin. Chim. Acta.* 2013, 415, 322–329.

107. Manikandan S. Protective effect of *Acorus calamus* LINN on free radical scavengers and lipid peroxidation in discrete regions of brain against noise stress exposed rat / S. Manikandan, R. Srikumar, N. Parthasarathy et al. // *Biol. Pharm. Bull.* – 2005. – Vol. 28, № 12. – P. 2327-2330.
108. Martin C. S., Earleywine M., Musty R. E., Perrine M. W. & Swift, R. M. Development and Validation of the Biphasic Alcohol Effects Scale. *Alcoholism Clin Exp Res* 17, 140–146 (1993).
109. Martínez-González Alcohol, Drinking Pattern, and Chronic Disease Nutrients 2022, 14(9), 1954
110. Matsumoto K. Psychological stress-induced enhancement of brain lipid peroxidation via nitric oxide systems and its modulation by anxiolytic and anxiogenic drugs in mice / K. Matsumoto, K. Yobimoto // *Proc. of the Soc. for Experim. Biol. and Med.* – 1999. – Vol. 222. – P. 236-245.
111. McBride W. J., Li T.-K. Animal Models of Alcoholism: Neurobiology of High Alcohol-Drinking Behavior in Rodents Volume 12, Issue 4, 1998, pp. 339-369 (DOI: 10.1615/CritRevNeurobiol.v12.i4.40)
112. McBride, W. J., Rodd, Z. A., Bell, R. L., Lumeng, L., and Li, T. K. (2014). The alcohol-preferring (P) and high-alcohol-drinking (HAD) rats—animal models of alcoholism. *Alcohol* 48, 209–215. (doi: 10.1016/j.alcohol.2013. 09.044)
113. McHugh K., Weiss R. D. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders *Alcohol Res.* 2019; 40(1): arcr.v40.1.01
114. Mendelson J. and Mello N.: Alcohol induced hyperlipidemia and betalipoproteins. *Science, N.Y.* 180: 1372-1374 (1973).
115. Miller M. A., Fillmore M. T. Protracted impairment of impulse control under an acute dose of alcohol: A time-course analysis. *Addictive Behaviors* 39, 1589–1596 (2014).
116. Min You, Gavin E. Arteel Effect of ethanol on lipid metabolism *Journal of Hepatology* Volume 70, Issue 2, February 2019, Pages 237-248
117. Monnig M.A., Tonigan J.S., Yeo R.A., Thoma R.J., McCrady B.S. White matter volume in alcohol use disorders: a meta-analysis. *Addict Biol.* 2013;18:581–92

118. Mundorf A., Matsui H., Ocklenburg S., Freund N. Asymmetry of turning behavior in rats is modulated by early life stress
119. Rachdaoui N., Dipak K. Sarkar Effects of Alcohol on the Endocrine System VOLUME 42, ISSUE 3, 2013 P593-615
120. Nanji A. A. Animal model of alcoholic liver disease – focus on the intragastric feeding model / A. A. Nanji, S. W. French // Alcohol Research and Health. – 2003. – Vol. 27, № 4. – P. 325-330.
121. Tangrisakda N., Sitthichai Iamsaard Effect of ethanol on the changes in testicular protein expression in adult male rats *Andrologia* Volume52, Issue10. 2020. <https://doi.org/10.1111/and.13784>
122. *Neuropsychopharmacology* 46 (3), 500-508, 2021.DOI: 10.1038/s41386-020-0721-0.
123. Nikolskaya K., Echenko O. Alcohol addiction as the result of cognitive activity in altered natural magnetic field // *electromagnetic biology and medicine*. 2002. 21(1). P.1-18.
124. Okunieff P. Antioxidants reduce consequences of radiation exposure / P. Okunieff, S. Swarts, P. Keng et al. // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 614. – P. 165-178.
125. Oliveira de M. R. Oxidative stress in the hippocampus, anxiety-like behavior and decreased locomotory and exploratory activity of adult rats: Effects of sub acute vitamin A supplementation at therapeutic doses / M. R. de Oliveira, R. B. ilvestrin, T. M. de Souzaa et al. // *NeuroToxicology* – 2007 – Vol. 28, Iss. 6. – P. 1191-1199.
126. Olsson A. G. & Carlson L. A.: Studies in asymptomatic primary hyperlipidaemia. I. Types of hyperlipoproteinaemias and serum lipoprotein concentrations, compositions and interrelations. *Acta med. scand.*, Suppl. 580, 1975
127. Oscar-Berman M., Ellis R.J., Cognitive deficits related to memory impairments in alcoholism, *Recent developments in alcoholism: an official publication of the American Medical Society on Alcoholism, the Research Society on Alcoholism, and the National Council on Alcoholism* 5 (1987) 59–80.

128. Oscar-Berman M., Marinkovic K., Alcoholism and the brain: an overview, *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 27 (2003) 125–133.
129. Ostrander, L. D., Lamphiear, D. E., Block, W. D., Johnson, B. C., Ravenscroft, C. & Epstein, F. H.: Relationship of serum lipid concentrations to alcohol consumption. *Arch. intern. Med.* 134: 451, 1974.
130. Oudman E., Wijnia J.W., Oey M.J., Van Dam M., Postma A. Wernicke-Korsakoff syndrome despite no alcohol abuse: A summary of systematic reports *Journal of the Neurological Sciences* Volume 426, 15 July 2021, 117482
131. Overall K. L. Natural animal models of human psychiatry conditions: assessment of mechanisms and validity / K. L. Overall // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2000. – Vol. 24. – P. 727-776.
132. Ozcan M. E. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders / M. E. Ozcan, M. Gulec, E. Ozerol et al. // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2004. – №2. – P. 89-95.
133. Paeletti R., Ciseri R. “Plasma lipid modifying agents”. *Principles of Pharmacology: Basic concepts and clinical applications*. Munson, P. 1994, Chapman & Hall Publishing Inc., 1189-1207.
134. Parkhomenko Yu M, Donchenko GV, Pylypchuk SYu, Stepanenko SP, Chekhovskaia LI, Klimenko EP. Characteristic metabolic disturbances in the rat tissues caused by long-term use of alcohol. *Ukr Biokhim Zh.* 2007; 79(3): 61–9. Russian.
135. Parmigiani S. Selection, evolution of behavior and animal models in behavioral neuroscience / S. Parmigiani, P. Palanza, J. Rodgers // *Neurosci. & Behav. Rev.* – 1999. – № 23. – P. 957-970.
136. Pasqualotto A., Proulx M.J., The role of visual experience for the neural basis of spatial cognition, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36 (2012) 1179–1187
137. Peker S. Prophylactic effects of magnesium and vitamin E in rat spinal cord radiation damage: evaluation based on lipid peroxidation levels / S. Peker, U. Abacioglu, I. Sun et al. // *Life Sci.* – 2004. – Vol. 75, № 12. – P. 1523-1530.

138. Pervin Z., Stephen J.M. Effect of alcohol on the central nervous system to develop neurological disorder: pathophysiological and lifestyle modulation can be potential therapeutic options for alcohol-induced neurotoxication - *AIMS Neurosci.* 2021; 8(3): 390–413. doi: 10.3934/Neuroscience.2021021
139. Phogat P., Deep A., Sharma P. C., Mittal S. K., Kakkar S., Goyal R., Thakral K. Introduction to Hyperlipidemia and Its Management: A Review, *Pharmacologyonline* 2: 251-266 (2010)
140. Pollard M.S., Tucker J. S., Harold D.G. Jr, Changes in Adult Alcohol Use and Consequences During the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2022942 doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.22942
141. Prut L. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviours / L. Prut, C. Belzung // *Eur. Journ. of Pharmacol.* – 2003. – Vol. 463, № 1–3. – P. 3-33.
142. Quertemont E. Genetic polymorphism in ethanol metabolism: acetaldehyde contribution to alcohol abuse and alcoholism *Molecular Psychiatry* (2004) volume 9, pages570–581
143. Quintanilla M.E., Tampier L: Ethanol intake: Effect on liver and brain mitochondrial function and acetaldehyde oxidation. *Alcohol* 9:375–380, 1992.
144. Radak Z. Single bout of exercise eliminates the immobilization-induced oxidative stress in rat brain / Z. Radak, M. Sasvari, C. Nyakas et al. // *Neurochem. Int.* – 2001. – Vol. 39. –№ 1. – P. 33-38.
145. Radecki D. T. BDNF protects against stress-induced impairments in spatial learning and memory and LTP / D. T. Radecki, L. M. Brown, J. Martinez et al. // *Hippocampus.* – 2005. – Vol. 5, № 2. – P. 246-253.
146. Rao A. V. Role of oxidative stress and antioxidants in neuro-degenerative diseases / A. V. Rao, B. Balachandran // *Nutr. Neurosci.* – 2002. – Vol. 5. – P. 291-309.
147. Rehm J., Mathers C., Popova S., Thavorncharoensap M., Teerawattananon Y., Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373, № 9682. – P. 2223-2233. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60746-7.

148. Rodrigues A. L. Effect of perinatal lead exposure on rat behaviour in open-field and two-way avoidance tasks / A. L. Rodrigues, J. B. Rocha, C. F. Mello, D. O. Souza // *Pharmacol. Toxicol.* – 1996. – Vol. 79, No 3. – P. 150-156.
149. Rodríguez-Sureda V. Social stress profoundly affects lipid metabolism: Over-expression of SR-BI in liver and changes in lipids and lipases in plasma and tissues of stressed mice / V. Rodríguez-Sureda, M. D. López-Tejero, M. Llobera et al. // *Journ. Atherosclerosis.* – 2007. – V. 195, Iss. 1 – P. 57-65.
150. Rogers E. J. Apple juice prevents oxidative stress and impaired cognitive performance caused by genetic and dietary deficiencies in mice / E. J. Rogers, S. Milhalik, D. Ortiz, T. B. Shea // *J. Nutr., Health & Aging.* – 2004. – V. 7. № 6. – P. 92-97.
151. Room R. Alcohol and harm reduction, then and now / R. Room // *Critical Public Health* 2004. - Vol.14. – P. 329-344.
152. Rose C.F., Amodio P., Bajaj J.S., Dhiman R.K., Montagnese S., Taylor-Robinson S. D. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy *Journal of Hepatology* Volume 73, Issue 6, December 2020, Pages 1526-1547
153. Rosenzweig M. R. Chapter 1 - Historical Perspectives on the Development of the Biology of Learning and Memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 1998, Pages 1-53
154. Rubia K. et al. Mapping Motor Inhibition: Conjunctive Brain Activations across Different Versions of Go/No-Go and Stop Tasks. *NeuroImage* 13, 250–261 (2001).
155. Rukkumani R., Balasubashini Sri M. and Venugopal P. Menon Protective Effects of Curcumin and PhotoIrradiated Curcumin on Circulatory Lipids and Lipid Peroxidation Products in Alcohol and Polyunsaturated Fatty Acid-induced Toxicity. *Phytother. Res.* 17, 925–929 (2003) DOI: 10.1002/ptr.1254
156. Sambo D., Goldman D. Genetic Influences on Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *Genes* 2023, 14(1), 195; (<https://doi.org/10.3390/genes14010195>)
157. Sandi C. Stress and Memory: Behavioral Effects and Neurobiological Mechanisms / C. Sandi, T. M. Pinelo // *Nava Neural Plast.* – 2007. – Vol. 7. – P. 2190-2210.

158. Savolainen MJ, Baraona E, Pikkarainen P, et al: Hepatic triacylglycerol synthesizing activity during progression of alcoholic liver injury in the baboon. *J Lipid Res* 25:813–820, 1984.
159. Scaife J.C., Duka T., Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 93 (2009) 354–362.
160. Sezen O. Vitamin E and L–carnitine, separately or in combination, in the prevention of radiation–induced brain and retinal damages / O. Sezen, M. V. Ertekin, B. Demircan et al. // *Neurosurg. Rev.* – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 205-213.
161. Shield K.D., Gmel G., Gmel G.S., Mäkelä P., Probst C., Room R., et al. Lifetime risk of mortality due to different levels of alcohol consumption in seven European countries: implications for low-risk drinking guidelines. *Addiction.* 2017;112:1535–44.
162. Shield, K.D.; Parry, C.; Rehm, J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol Res.* 2013, 35, 155–173.
163. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants / H. Sies // *Exp. Physiol.* – 1997. – Vol. 82. – P. 291-295.
164. Simmonds, D. J., Pekar, J. J. & Mostofsky, S. H. Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia* 46, 224–232 (2008).
165. Simon V. M. Predicting how equipotent doses of chlorpromazine, haloperidol, sulpiride, raclopride and clozapine reduce locomotor activity in mice / V. M. Simon., A. Parra, J. Minarro et al. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 10, № 3. – P.159-164.
166. Singh A. Reversal of aging and chronic ethanol-induced cognitive dysfunction by quercetin a bioflavonoid / A. Singh, P. S. Naidu, K. Shrinivas // *Free Radical Research.* – 2003. – Vol. 37. – № 11. – P.1245-1252.
167. Sinha S., Kataria A., Kolla B.P., Thusius N., Loukianova L.L., Wernicke Encephalopathy—Clinical Pearls *Mayo Clinic Proceedings* Volume 94, Issue 6, June 2019, Pages 1065-1072

168. Söderpalm B., Ericson M. Neurocircuitry Involved in the Development of Alcohol Addiction: The Dopamine System and its Access Points Behavioral Neurobiology of Alcohol Addiction 2011 vol. 13 pp 127–161 (DOI: 10.1007/978-3-642-28720-6\_170)
169. Steigrewald E.S., Miller M.W. Performance by adult rats in sensory – mediated radial arm tasks is not impaired and may be transiently enhanced by chronic exposure to ethanol // Alcohol. Clin. Exp. Res. 1997. V. 21. № 9. P. 1553–1559.
170. Stewart R. B. The neurobiology of alcoholism in genetically selected rat models / R. B. Stewart, Ting-Kai Li // Alcohol Health and Research World. – 1997. – Vol. 21, № 2. – P. 169-176.
171. Stopponi S., Fotio Y., Domi A., Borruto A. M., Natividad L., Roberto M., et al. (2018). Inhibition of fatty acid amide hydrolase in the central amygdala alleviates comorbid expression of innate anxiety and excessive alcohol intake. *Addict. Biol.* 23, 1223–1232. doi: 10.1111/adb.12573
172. Stühelin. H.B.; Nissen, C; Sommer, and Widmer, L.K.: Alcoholic hyperlipidemia. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 44: 507-520 (1974).
173. Suna S. W. Quercetin attenuates spontaneous behavior and spatial memory impairment in d–galactose–treated mice by increasing brain antioxidant capacity / S. W. Suna, H.Q. Yua, H. Zhanga, et al. // *J.Nutres.* – 2007 – Vol. 27, Iss. 3 – P. 169-175.
174. Tabakoff B., Hoffman P. L. Animal Models in Alcohol Research. *Alcohol Res Health.* 2000; 24(2): 77–84.
175. Tan U. The relationships between paw preference and the right- and left-brain weights in male and female adult cats: ipsilateral and contralateral motor control with regard to asymmetric postural and manipulative actions / U. Tan, N. Kutlu // *Int. J. Neurosci.*, 1993. - V. 69. № 1-4. - P. 21.
176. Tardif J. C. Antioxidants: the good, the bad and the ugly / J. C. Tardif // *Can. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 22. – P. 61B-65B.
177. Teschke R. Alcoholic Liver Disease: Current Mechanistic Aspects with Focus on Their Clinical Relevance *Biomedicines* 2019, 7(3), 68; (<https://doi.org/10.3390/biomedicines7030068>)

178. Thayanukulvat C., Harding T. Binge drinking and cognitive impairment in young people. *Br J Nurs.* 2015;24:401–7.
179. Topiwala A., Allan C.L., Valkanova V., Zsoldos E., Filippini N., Sexton C., et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ.* 2017;357:j2353.
180. Tsermpini E.E., Plemenitaš Ilješ A., Dolžan V. Alcohol-Induced Oxidative Stress and the Role of Antioxidants in Alcohol Use Disorder: A Systematic Review. *Antioxidants* 11 (7), P.1374, 2022. doi.org/10.3390/antiox11071374
181. Vallortigara G., Chiandetti C., Sovrano V. A. Brain asymmetry (animal). *WIREs Cognitive Science* Volume 2, Issue 2, p.146-157. doi.org/10.1002/wcs.100
182. Vecsei L. Cysteamine and pantethine effects on passive avoidance behavior, shuttle box learning, open-field activity, striatal catecholamines and somatostatin / L. Vecsei, E. Widerlov, R. Ekman, C. Alling // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* – 1989. – Vol. 299. – P. 14-27.
183. Volchegorskii I. A. Decreases in glucocorticoid sensitivity as a factor of stress-producing changes in the activity of monoamine oxidase, lipid peroxidation, and behavior in rats / I. A. Volchegorskii, V. E. Tseilikman, D. S. Smairnov // *Neurosci. and Behav. Physiol.* – 2004. – Vol. 34, №7. – P. 697-701.
184. Weis S., Sonnberger M., Dunzinger A., Voglmayr E., Aichholzer M., Kleiser R., Strasser P. Intoxication: Alcohol Imaging Brain Diseases 2019 pp 1223–1242
185. Weissenborn R., Duka T., Acute alcohol effects on cognitive function in social drinkers: their relationship to drinking habits, *Psychopharmacology* 165 (2003) 306–312
186. White F.J. A behavioral/systems approach to the neuroscience of drug addiction / F. J. White // *J Neurosci.* – 2002. – Vol.22, № 9. – P.3303-3305.
187. World Health Statistics. Official site of World Health Organization: <http://apps.who.int/ghodata/?vid=20400>.
188. Wright R. L. Chronic stress leaves novelty-seeking behavior intact while impairing spatial recognition memory in the Y-maze / R. L. Wright, C. D. Conrad // *Stress.* – 2005. – Vol. 8, Iss. 2. – P. 151-154.

189. Yamada S., Mark K.M., Lieber .C.S. Chronic ethanol consumption alters rat liver plasma membrane and potentiates the release of alkaline phosphatase. *Gastroenterol* 1985. 88: 1799–1806.
190. Yanchao Jiang, Ting Zhang, Praveen Kusumanchi, Sen Han, Zhihong Yang and Suthat Liangpunsakul, Jeongeun Hyun, Jinsol Han, Chanbin, Lee, Myunghee Yoon, Youngmi Jung Alcohol Metabolizing Enzymes, Microsomal Ethanol Oxidizing System, Cytochrome P450 2E1, Catalase, and Aldehyde Dehydrogenase in Alcohol-Associated Liver Disease *Biomedicines* 2020, 8(3), 50
191. You M., Arteel G. E. Effect of ethanol on lipid metabolism *Journal of Hepatology* Volume 70, Issue 2, February 2019, Pages 237-248.
192. Zhang Q., Man X., Wang W., Tang S., Wang Y., Feng Y., Du Y., Cong L. A case of alcoholic pellagra presenting with dementia and polyneuropathy *Neurological Sciences* (2022) Vol. 43, pages 739–741.
193. Zoethout, R. W. M., Delgado, W. L., Ippel, A. E., Dahan, A. & van Gerven, J. M. A. Functional biomarkers for the acute effects of alcohol on the central nervous system in healthy volunteers: Functional biomarkers for the acute CNS effects of alcohol. *British Journal of Clinical Pharmacology* 71, 331–350 (2011).
194. Андронати С. А. Радиолигандный анализ состояния рецепторов на тромбоцитах при алкоголизме и наркомании / С. А. Андронати, В. М. Сава, С. Ю. Малан и др. // *Доповіді Національної академії наук України*. – 1996. – № 11 – С. 154-157.
195. Бабанин А. А. Процессы окислительной модификации белков при алкогольном поражении печени / А. А. Бабанин, Т. В. Семенова, А. Н. Захарова, Е. Н. Нестеров // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2008. – Т. 12, № 1 (45). – С. 110-114.
196. Барабой В. А. Биантиоксиданты / В. А. Барабой. – К.: Книга плюс, 2006. – 462 с.
197. Барабой В. А. Окиснювально-антиоксидантний гомеостаз в нормі і патології / В. А. Барабой, Д. А. Сутковий. – К.: Наукова думка., 1997. – 420 с.

198. Барабой В. А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы / В. А. Барабой. – Киев: Фитосоцицентр, 2006. – 424 с.
199. Батуев А.С. Влияние алкоголизации на поведенческие реакции крыс в 8-лучевом радиальном лабиринте / А.С. Батуев, Н.П. Курзина, И.Н. Царанина // Журн. высш. нервн. деятельн. 1999. № 6. С.1027-1037.
200. Беленічев І. Ф. Експериментальна фармакокорекція порушень поведінки нейропептидними ноотропами в умовах 30-денної алкоголізації / І. Ф. Беленічев, О. П. Соколик // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 1-2 (14-15). – С. 11-16.
201. Бітенський В. С. Клініко-нейрорецепторні співвідношення за наявності хронічного алкоголізму й опійної наркоманії / В. С. Бітенський, Е. В. Мельник, Н. Д. Березанська, В. В. Сушко // Одеський медичний журнал. – 1999. – № 4 (54). – С. 34-35.
202. Болдырев А. А. Окислительный стресс и мозг / А. А. Болдырев // Соросовский 9образовательный журнал. – 2001. – Т. 7, №4.– С.21-28.
203. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон – М.: Высшая школа Медицина, 1991. – 400 с.
204. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; перевод с англ. Ю. А. Даниловой. – 4-е изд. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
205. Говоруха Т. М. Ліпопероксидні процеси у тканинах білих щурів з різною здатністю до навчання / Т. М. Говоруха, А. О. Пахомова, О. А. Коваленко, С. П. Весельский, М. Ю. Макаручук // “Здоров’я та Довголіття. Інтегративна медицина. Актуальні питання профілактики, реабілітації і лікування немедикаментозними методами”. Тези доповіді. – Київ. – 2007. – С. 30-31.
206. Горошко О. М. Подовження тривалості життя та профілактика морфологічних змін у нирках при моделюванні гострої ниркової недостатності за допомогою препаратів кверцетину / О. М. Горошко, І. І. Заморський, О. В. Геруш // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 80-84.

207. Губский Ю. И. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, Е. Л. Левицкий и др. // Сучасні проблеми токсикології. – 2005. – № 3. – С. 7-13.
208. Гулий М. Ф. Метаболічні порушення при алкоголізмі і їх корекція / М. Ф. Гулий., Н. А. Стогній // Архів психіатрії. – 2001. – № 4. – С. 126-128.
209. Гулий М. Ф. Порушення вмісту амінокислот за алкогольної та морфінної залежності / М. Ф. Гулий, Н. А. Стогній, Н. В. Сілонова та ін. // Доповіді Національної академії наук України. – 1999. – № 2. – С. 165-167.
210. Гуль А. Л. Новітні принципи дослідження іонних мембранопатій за хронічного алкоголізму / А. Л. Гуль // Збірка матеріалів II Міжнародної конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії». – 2009. – С. 118.
211. Дмитриев Ю. С. Особенности поведения крыс, селектированных по способности к обучению / Ю. С. Дмитриев, А. А. Бачманов // Журн. ВнД. – 1992. – Т. 42, Вып. 2. – С. 302–309.
212. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2002. – № 1. – С. 142–145.
213. Закон України від 21.02.2006 № 3447–IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» // Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – С. 230.
214. Заржецкий Ю. В. Условнорефлекторная деятельность у реанимированных крыс с исходно разным типом поведения / Ю. В. Заржецкий, А. В. Волков, Н. А. Горенкова, А. К. Кирсанова // Журн. ВнД. – 2005. – Т.55, № 5. – С. 693-701.
215. Зозуля Ю. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / Ю. А. Зозуля, В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. – М.: Знание, 2000. – 344 с.
216. Калуев А. В. Уринация и поведение / А. В. Калуев, Н. Е. Макаручук, М. А. Дерягина. – К.: Фитосоциоцентр, 2000. – 147 с.
217. Кислова О. В. Влияние ряда производных циклопропил-этилсодержащих аминов на основные проявления сформированного алкоголизма у

- экспериментальных животных / О. В. Кислова, Е. Г. Виноградова // *Доповіді Національної академії наук України*. – 1997. – №6 – С. 167-169.
218. Кожем'якін Н. М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Н. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. – 2002. – 156 с.
219. Козак Л. П. Біохімічні аспекти метаболічних зрушень при алкоголізмі / Л. П. Козак, У. В. Коник, Л. І. Кобилянська та ін. // *История Сабуровой дачи. Успехи психиатрии, неврологии, нейрохирургии и наркологии: Сборник научных работ Украинского НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии и Харьковской городской клинической психиатрической больницы № 15 (Сабуровой дачи)* / Под общ. ред. И.И. Кутько, П.Т. Петрюка. – Харьков, 1996. – Т. 3. – С. 501-502.
220. Кравченко В.І., Макарчук М.Ю. *Фізіологія поведінки»: методичні рекомендації до лабораторних занять (друге видання, виправлене і доповнене)* / В.І. Кравченко, М.Ю. Макарчук / Упоряд. В.І.Кравченко – К.: ТОВ «РА «АМТ», 2018. – 87 с.
221. Кресюн В. Й. Мембрани як об'єкт впливу психотропних засобів / В. Й. Кресюн, І. Й. Сейдуліна, В. В. Годован та ін. // *Ліки*. – 1996. – № 4. – С. 3-6.
222. Лінський І. В. Прогнозування епідемії залежності від психоактивних речовин в Україні засобами популяційної екології / І. В. Лінський, О. О. Мінко, Е. Б. Первомайський та ін. // *Новини української психіатрії*. – Київ-Харків, 2006. – С. 120-125.
223. Макарчук М. Ю. Роль різних ланок нюхового аналіатора в процесах пам'яті у щурів / М. Ю. Макарчук // *Доповіді НАН України*. – 1999. – № 4. – С. 177-182
224. Макарчук Н. Е. Обоняние и поведение / Н. Е. Макарчук, А. В. Калуев / К.: КСФ, 2000. – 134 с.
225. Музиченко Я. Алкоголята. / Я. Музиченко // *Україна молода*. 11 серпня 2009. – № 145 (3666). – С. 11.

226. Пархоменко Ю. М., Донченко Г. В., Пилипчук С. Ю. // Український біохімічний журнал. – 2007. – Т.79. – № 3. – с.62-68.
227. Петриченко О. Б. Влияние реаферона на опиоидные системы хронически алкоголизированных крыс / О. Б. Петриченко, А. М. Балашов, Т. Н. Алябьева, Л. Ф. Панченко // Эксперим. и клин. фармакология. – 1995. – Т.58, № 2. – С. 51-53.
228. Раєцька Я. Б. Стан процесів ПОЛ і функціонування системи антиоксидантного захисту у щурів з карциномою Герена за умов локального рентгенівського опромінення і застосування антиоксидантів / Я. Б. Раєцька, Л. І. Остапченко, О. В. Дробінська // Фізика живого. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 62-67.
229. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2003. – 312 с.
230. Савоненко А. В. Зависимость обучения реакции активного избегания от преодоления проблемной ситуации в челночной камере / А. В. Савоненко, К. Зелински // Журн. ВНД. – 1998. – Т. 48, Вып. 2. – С. 229- 239.
231. Савоненко А. В. Изучение индивидуальных различий как метод вычленения этапов выработки сложного рефлекса / А. В. Савоненко, А. В. Данилец, К. Зелински // Журн. ВНД. – 1998. – Т. 48, Вып. 2. – С. 240-251.
232. Савченкова Л. В. Окислительный гомеостаз при экспериментальной сердечной недостаточности: эффективность липосомальной формы кверцетина в комбинации с ацелизином / Л. В. Савченкова, Т. В. Афонина, М. В. Оглоблина // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 4. – С. 52-56.
233. Скалыга И. М. Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) у больных с алкогольными гепатитами и влияние антиоксидантов / И. М. Скалыга // Успехи психиатрии, неврологии, нейрохирургии и наркологии: Сборник научных работ Украинского НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии и Харьковской городской клинической психиатрической больницы № 15 (Сабуровой дачи) / Под общ. ред. И. И. Кутько, П. Т. Петрюка. – Харьков, 1996. – Т. 3. – С. 525-526.

234. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаршвили // Современные методы в биохимии: Под ред. В. И. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
235. Сторожок С. А. Изменения физико-химических свойств био-логических мембран при развитии толерантности к этанолу / С. А. Сторожок, Л. Ф. Панченко и др. // Вопросы мед. химии. – 2001. – № 1. – С. 15-18.
236. Твереза Україна. Офіційний сайт. Новини. Травень 2010. <http://www.tvereza.info/sobriety/today/utoday.html>.
237. Торгалю Є. О. Особливості процесів вільнорадикального окиснення ліпідів за умов експериментального геморагічного інсульту, а також вивчення дії антиоксидантних препаратів / Є. О. Торгалю, Я. Б. Раєцька, О. В. Богданова, Л. І. Остапченко, О. В. Дробінська, Є. А. Строцька // Фізика живого. – 2009. – Т. 17, № 1. – С.155-158.
238. Тубальцева І. Кверцетин попереджує зміни умовнорефлекторної інструментальної діяльності щурів після впливу іонізуючої радіації у дозі 2,5 Гр / І. Тубальцева, Є. Тукаленко, М. Макаруч та ін. // Вісник національного університету ім. Т. Шевченка: Вип. «Біологія». – 2007. – № 49–50. – С. 34-36.
239. Тукаленко Є. В. Модифікація антиоксидантами ефектів дії іонізуючого опромінення та додаткового стресу на вищу нервову діяльність щурів / Є. В. Тукаленко, В. В. Варецький, О. Г. Ракочі та ін. // Фізіол. журн. – 2006. – Т. 52, № 4. – С. 33-39.
240. Тукаленко Є. В. Модифікація наслідків впливу іонізуючого опромінення на функціональний стан центральної нервової системи антиоксидантними засобами / Є. В. Тукаленко, В. В. Варецький, О. Г. Ракочі, І. Р. Дмитрієва // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології: Зб. наук. праць / НЦРМ АМН України. – К., 2004. – Вип. 10. – С. 311-318.
241. Удалова Г.П. Участие правого и левого полушарий в реализации лабиринтного навыка у мышей-самцов линии BFLD/ Г.П. Удалова // ЖВНД.– 1996.–Т. 46, вып. 1.–С. 84-91.

242. Уразаева А. Х. Исследование механизмов поведенческих реакций с помощью физиологически активных соединений / А. Х. Уразаева, А. Л. Зефирова // Успехи физиологических наук. – 1999. – №30 (1). – С. 54-72.
243. Чекман І. С. Ліпосомальні форми лікарських засобів: від експерименту до клініки (огляд літератури та власних досліджень) / І. С. Чекман, Л. В. Савченкова, Н. О. Горчакова та ін. // Журн. АМН України. – 2006. – Т. 11, № 4. – С. 653-667.
244. Чекман І. С. Фармакологія / [І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, В. А. Туманов та ін.]; за ред. І. С. Чекмана. – К.: Вища школа, 2001. – 598 с.
245. Чуприков А.П. Некоторые клинические особенности алкоголизма и алкогольных психозов у мужчин с левым доминантным глазом / А.П. Чуприков, И.А. Марценковский // Вопросы психиатрической и наркологической помощи сельскому населению. Новое в латеральной нейропсихиатрии. Донецк, 1990. - С. 1409.
246. Чуян Е.Н., Горная О.И. Изменение двигательной активности животных с разным профилем моторной асимметрии в условиях гипокинезии- Физика живого, Т.17, №2, 2009 С.193-199

## ДОДАТОК 1

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ****в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Пахомова А.О., Говоруха Т.М., Решетнік Є.М., **Коваленко О.А.**, Макарчук М.Ю. Вплив кверцетину на умовну реакцію в Т-подібному лабіринті та на рівень перекисного окислення ліпідів в мозку і печінці алкоголізованих щурів. Вісник КНУ імені Тараса Шевченка. 2009; 54:53-55.
2. **О.А. Коваленко**, Є.М. Овчарик, О.В. Бондаренко, М.Ю.Макарчук Вплив рівня поведінкових реакцій на здатність до навчання у щурів з різним ступенем алкогольної мотивації. Вісник Луганського національного університету імені Тараса Шевченка. 2010; 21(208):54-59.
3. **О.А. Коваленко**, Т.М. Говоруха, М.Ю. Макарчук. Взаємозв'язок когнітивних показників і рівня поведінкових реакцій з ступенем окисних процесів в тканинах мозку у щурів з різною схильністю до алкоголізму. Вісник Черкаського університету. 2011;20:46 – 51.
4. **О.А. Коваленко**, Т.М. Говоруха, О.В. Бондаренко, М.Ю. Макарчук Здатність до навчання та перекисне окиснення ліпідів у мозку щурів з різною схильністю до алкоголізму. Вісник КНУ імені Тараса Шевченка. 2010;13: 32-35.
5. Бондаренко О. Н. Гула, М. Макарчук, Т. Горідько, В. Бабан, **О. Коваленко** Вплив N-стеароїлетаноламіну та хронічної алкоголізації на поведінку щурів у тесті відкрите поле. Вісник Львівського університету. Сер.Біологічна.2013;6:285-293.
6. О.В. Бондаренко, Н. М. Гула, М. Ю. Макарчук, Т. М. Горідько, **О. А. Коваленко**. Вплив N-стеароїлетаноламіну на емоційність та здатність до навчання у щурі. Фізіологічний журнал. 2014;60(5):52-61.

7. T. M. Horid'ko, H. V. Kosiakova, A. G. Berdyshev, O. F. Meged, E. A. Gudz, O. V. Onopchenko, V. S. Asmolkova, V. M. Lozova, E. V. Tukalenko, O. V. Bondarenko, I. I. Tubalzeva, **O. A. Kovalenko**, M. Y. Makarchuk, N. M. Hula Antistress effects of N-stearoylethanolamine in rats with chronic social stress. Ukr.Biochem.J. 2017;89(4):68-76.

8. **Olga Kovalenko**, Oleksandr Bondarenko, Irina Tubaltseva, Mukola Makarchuk. Correlation between learning and alcoholization in rats. BIOLOGIJA.2019;65 (2):105–115.

9. **Коваленко О.А.**, Макарчук М.Ю. Міжпівкульна асиметрія головного мозку та метаболічні зміни у щурів з різною алкогольною мотивацією. Вісник КНУ імені Тараса Шевченка.2023;92(5):38-42.

#### **які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. **O. A. Kovalenko**, O. V. Bondarenko, E. N. Ovcharik, M. Yu. Makarchuk Lipid peroxidation of rats with different degree of alcoholic motivation. International life sciences students conference, 2010, Nijmegen, P.51.

2. **O. A. Коваленко**, Є. М. Овчарик, В. М. Бабан, М. Ю. Макарчук Зв'язок навчання щурів в радіальному лабіринті і схильності до алкоголізму при різній схемі поєднання цих двох факторів. Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології, 2010, Київ, С.88.

3. О. В. Бондаренко, **O. A. Коваленко**, Т. М. Говоруха, М. Ю. Макарчук Здатність до навчання та перекисне окиснення ліпідів у мозку схильних до алкоголізму щурів. Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології, 2010, Київ, С.32.

4. **O. A. Коваленко**, О.В. Бондаренко, Є. М. Овчарик, М. Ю. Макарчук Вплив рівня тривожно-невротичних реакцій на здатність до навчання у щурів з різним ступенем алкогольної мотивації при різній схемі поєднання навчання та

алкоголізації. V Конгрес українського товариства нейронаук, 2011, Київ, С.91-92.

5. Bondarenko O, Lozova V, Tubaltseva I, **Kovalenko O.**, Tukalenko E, Horidko T, Kosiakova H, Berdyshev A, Meged O, Gudz E, Makarchuk M, Hula N. Effects of N-stearoylethanolamine on behavior of rats with chronic social stress. VII Congress of the Ukrainian Society for Neuroscience, June 7-11, 2017, Kyiv, Ukraine. (page 26-27)

6. Tukalenko E, Tubaltseva I, Lozova V, **Kovalenko O.**, Bondarenko O, Horidko T, Kosiakova H, Berdyshev A, Meged O, Gudz E, Makarchuk M, Hula N. Rats' nociception under chronic social stress and N- stearoylethanolamine administration//VII Congress of the Ukrainian Society for Neuroscience, June 7-11, 2017, Kyiv, Ukraine. (page 61)

7. Тубальцева І., Тукаленко Є., Лозова В., **Коваленко О.**, Бондаренко О., Горідько Т., Косякова Г., Бердишев А., Мегед О., Гудзь Е., Макарчук М, Гула Н. Вплив N-стеароїлетаноламіну на больову чутливість щурів за умов хронічного соціального стресу. VIII Міжнародна наукова конференція Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі та патології, 17-20 жовтня 2017, Київ, Україна, С.101.

8. **O.A. Kovalenko**, O.V. Bondarenko, I.I. Tubaltseva, M.Y. Makarchuk. Correlation between innate behavior, learning in radial maze and alcoholisation in rats// Фізіологічний журнал. 2019; 65 (3S):57-58

9. **Kovalenko O. A.**, Makarchuk M. Yu. Interhemispheric asymmetry of the brain in rats with different alcohol motivations. XIV International scientific and practical conference «Prospects for the development of science and the environment», 2023, Helsinki, P. 46.