

УДК 591.5:612.821.4

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВЕДЕНЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ДВУХНЕДЕЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИЕЙ, У
САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА С УЧЕТОМ
ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ**

Фролова Г. А.

*ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», Донецк, Украина
E-mail: gal_alex_frolova@mail.ru*

В экспериментах на молодых и старых самцах белых крыс исследовали поведенческие эффекты двухнедельной алкоголизации с учетом индивидуально-типологических особенностей животных. Установлено, что введение этанола в течение 14 дней приводит к увеличению показателя депрессивности в тесте Порсолта у молодых самцов с исходно низким (в 7,4 раза) и средним (в 3,8 раза) уровнем депрессивности и не влияет на показатель депрессивности у старых крыс. Показано разнонаправленное влияние этанола на проявления эмоциональности самцов разного возраста. Выявлен анксиогенный эффект в приподнятом крестообразном лабиринте у молодых самцов с исходно низким и средним уровнем депрессивности и индуцирование депрессивно-подобного состояния у низкодепрессивных старых животных. Кроме того, установлено значительное угнетение исследовательской активности в открытом поле как у старых, так и у молодых животных, независимо от их индивидуальных особенностей, в 2,8–5,7 раз и отсутствие выраженного влияния алкоголизации на двигательную активность самцов.

Ключевые слова: депрессивность, тревожность, исследовательская активность, эмоциональность, этанол.

ВВЕДЕНИЕ

Пристрастие к этанолсодержащим веществам – алкоголизм – является общемировой проблемой. Патогенез этого заболевания весьма сложен и остается до конца не выясненным. Этанол оказывает свое пагубное влияние на организм не только как вещество, нарушающее функционирование висцеральных систем [1–5], но и как агент, весьма грубо вмешивающийся в химизм нейрофизиологических процессов [6–10], лежащих в основе формирования психоэмоционального состояния животного организма. Последнее находит отражение в изменении функционирования нейромедиаторных моноаминергических систем мозга [11–13], что способствует развитию двигательных [14, 15], тревожных [2, 16] и депрессивных [7, 10, 17] расстройств. Иначе говоря, в реализации эффектов этанола оказываются задействованы эмоциогенные зоны головного мозга. Это в конечном итоге отражается на психоэмоциональном состоянии организма в целом, поскольку патофизиологической основой развития указанных расстройств является нарушение моноаминовой медиации в головном мозге.

Вместе с тем в литературе редко встречаются данные, касающиеся особенностей индивидуальной чувствительности к этанолсодержащим веществам и вклада возрастного аспекта организма в индивидуальные эффекты этанола [18, 19]. Установление этих зависимостей позволило бы более эффективно подобрать способ коррекции различного рода расстройств в психоэмоциональной сфере, которые развиваются на фоне длительного приема алкоголя.

В связи с вышесказанным *целью представленной работы* явилась оценка индивидуальной чувствительности к двухнедельному введению этанола у молодых и старых животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на двух группах половозрелых беспородных крыс-самцов – 40 животных массой 100–120 г (молодые, возраст 3 месяца) и 40 животных массой 360–420 г (старые, возраст 23–25 месяцев), содержащихся в стандартных условиях вивария (световой режим 12/12, свободный доступ к еде и питью). Все исследования выполнялись в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального института здоровья № 85–23, США) и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [20]. Поведенческие исследования производились в первой половине дня. Для оценки показателей поведения, отражающих психоэмоциональное состояние животных, использовалась батарея стандартных поведенческих тестов.

Поведенческую активность лабораторных крыс оценивали в открытом поле (ОП) [21] по количеству пересеченных квадратов (двигательная активность) и по суммарному количеству вертикальных стоек и заглядываний в отверстия-норки (исследовательская активность) за 5 минут тестирования. Кроме того, фиксировалось груминговое поведение (количество актов груминга).

Открытое поле представляет собой открытый пластиковый ящик размером 60×60 см. и высотой 40 см. Пол ОП приподнят над дном ящика на высоту 3 см и разделен тонкими белыми линиями на 9 равных квадратиков (20×20 см) по периметру которых просверлены отверстия-норки диаметром 3 см. Животное в процессе тестирования опускалось в центр поля, после чего в течение 5 минут регистрировались описанные выше поведенческие реакции. После каждого животного камера протиралась изнутри мокрыми и сухими салфетками, а также дезодорировалась раствором этилового спирта.

Тревожность подопытных животных определялась в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) [22] по суммарному времени пребывания крысы на открытом пространстве лабиринта (открытые рукава и центральная площадка) за 5 минут тестирования, частоте повторных выходов на него и частоте выглядываний из закрытых рукавов.

Приподнятый крестообразный лабиринт – приподнятая на опоре-ножке на 80 см над уровнем пола крестовина, имеющая два открытых, два закрытых рукава шириной 10 см и центральную площадку в месте пересечения рукавов (10×10 см). Лабиринт сконструирован из пластика, окрашенного в черный цвет. При

тестировании крысы плавно опускались в центр лабиринта носом в открытый рукав, где визуально регистрировалось их поведение. После каждого животного установка протиралась изнутри мокрыми и сухими салфетками, а также дезодорировалась раствором этилового спирта.

Депрессивность животных оценивали в тесте Порсолта [20] по суммарному времени неподвижности самцов и количеству периодов полной неподвижности в течение 6 минут тестирования. Об эмоциональности животных судили по количеству фекальных боллюсов.

При тестировании крыс опускали в стеклянный цилиндр емкостью 20 литров и высотой 30 см, наполненный водой ($t=27-28^{\circ}\text{C}$) и фиксировали описанные выше показатели поведения.

Для учета индивидуально-типологических отличий лабораторных животных разработаны методики поведенческого фенотипирования, которые основаны на комплексной оценке поведенческих характеристик животных, отражающих не только моторно-двигательные реакции животных, но и особенности эмоционально-психической сферы [23, 24]. Такой подход позволяет более точно исследовать индивидуальную чувствительность лабораторных животных к тем или иным воздействиям. Физиологическую основу индивидуально-типологических отличий в психоэмоциональной сфере определяют, по мнению ряда авторов [23, 25, 26], отличия в биохимических процессах, протекающих в разных отделах мозга.

По результатам исходного (контрольного) тестирования в батарее тестов исходная группа крыс была разделена на три подгруппы в соответствии с проявленным уровнем депрессивности в тесте Порсолта.

Алкоголизацию моделировали путем двухнедельного введения 10%-ного раствора этанола из расчета 2 г/кг [27]. После крысы проходили повторное тестирование в батарее описанных тестов.

Исходную группу крыс разделяли на подгруппы согласно сигмальному отклонению [25]. Обработка первичных данных производилась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Поскольку нормальность распределения в тесте Колмогорова – Смирнова не подтвердилась, для работы были использованы непараметрические методы математической статистики (U-критерий Манна – Уитни для независимых переменных). Принятый уровень значимости составлял 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В протестированных группах животных разного возраста в контрольных условиях высокий уровень депрессивности показали 12 молодых и 14 старых особей (30 и 35 % от исходной группы крыс), средний – 10 молодых и 14 старых (25 и 35 % особей) и низкий – 18 молодых и 12 старых (45 и 30 % особей) крыс. Контрольное (исходное) тестирование показало, что экспериментальные животные отличаются не только по ряду поведенческих характеристик внутри выделенных подгрупп с определенным уровнем депрессивности, но имеют место и возрастные отличия животных, характеризующихся одинаковым депрессивным статусом (табл. 1).

Как видно из данных, представленных в таблице, старым самцам свойственны

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ...

большие ($p < 0,05$), нежели молодым животным соответствующих подгрупп, значения показателей депрессивности в тесте Порсолта – суммарного времени неподвижности (в 2,3–2,9 раза [$p < 0,05$]) и количества периодов замираний (в 4,3–4,9 раза [$p < 0,05$]), а также эмоциональности (в 1,8–2,3 [$p < 0,05$]). При этом у молодых животных по показателю эмоциональности достоверных отличий между подгруппами выявлено не было, а у старых самцов минимальная эмоциональность была выявлена у низкодепрессивных крыс.

Таблица 1
Показатели поведения у животных в исходных условиях ($\bar{X} \pm m$)

Поведенческие показатели	Возраст	Уровни депрессивности		
		низкий	средний	высокий
Результаты тестирования в тесте Порсолта				
Время неподвижности, с.	молодые	13,0±0,76 [#]	23,4±1,85	46,7±1,81 ^{#*}
	старые	30,0±8,84 ^{#*}	67,5±10,17 [*]	118,0±6,18 ^{#*}
Общее количество периодов неподвижности	молодые	3,7±0,17 [#]	5,0±0,78	8,2±0,60 ^{#*}
	старые	16,0±1,20 ^{#*}	24,5±2,40 [*]	35,0±0,82 ^{#*}
Количество фекальных болюсов	молодые	2,6±0,53	3,0±0,55	4,0±0,86
	старые	4,7±0,92 ^{#*}	7,0±0,82 [*]	7,5±0,29 [*]
Результаты тестирования в приподнятом крестообразном лабиринте				
Открытые рукава, с.	молодые	58,3±12,6 [#]	99,8±21,94	22,2±11,63 ^{#*}
	старые	120,7±71,36 [*]	122,0±28,03	137,5±37,99 [*]
Количество выходов в открытое пространство	молодые	1,6±0,29 [#]	2,2±0,20	0,7±0,34 ^{#*}
	старые	1,7±0,69	2,5±0,29	2,0±0,41 [*]
Количество выглядываний из закрытых рукавов	молодые	1,7±0,17	1,4±0,25	0,8±0,31 [*]
	старые	5,7±1,39 [*]	6,0±1,78 [*]	3,5±0,96 [*]
Результаты тестирования в открытом поле				
Исследовательская активность	молодые	13,4±1,59	15,6±2,08	11,5±1,79
	старые	8,3±0,92 ^{#*}	17,5±3,93	7,0±1,08 ^{#*}
Двигательная активность	молодые	15,8±2,21 [#]	23,2±3,23	14,0±1,58 [#]
	старые	4,3±1,51 ^{#*}	16,8±4,25	5,5±1,50 ^{#*}
Количество актов груминга	молодые	1,7±0,62	1,6±0,25	1,2±0,84
	старые	2,3±1,39	2,3±0,75	3,8±1,55

– различия статистически значимы в сравнении показателей условного контроля (средний тип выраженности показателей поведения) с группами высокого и низкого типа показателей поведения;
* – различия статистически значимы при сравнении показателей группы с крайними типами выраженности показателей поведения; ♦ – различия статистически значимы при сравнении показателей поведения старых и молодых крыс в пределах выделенных подгрупп.

Аналогичным образом в приподнятом крестообразном лабиринте старым самцам с исходно разной депрессивностью свойственны большие численные значения показателя, отражающего тревожное поведение (суммарное время пребывания на открытом пространстве лабиринта и количество выглядываний из

закрытых рукавов), чем молодым самцам соответствующих подгрупп. При этом между собой численные значения данных показателей у старых крыс не отличаются. Т. е. уровень тревожности у старых самцов не зависит от уровня их депрессивности. Вместе с тем у высокодепрессивных молодых самцов выявлен максимальный уровень тревожности, а у среднедепрессивных – минимальный.

В открытом поле степень выраженности исследовательского поведения у молодых самцов с разным уровнем депрессивности не имела достоверных отличий, в то время как у старых крыс максимальные показатели исследовательской активности наблюдались у среднедепрессивных животных. Наибольший уровень двигательной активности был свойственен среднедепрессивным самцам (как молодым, так и старым).

По мнению многих исследователей [24, 25, 28–30], в основе физиологических механизмов отличий поведенческих характеристик, отражающих психоэмоциональное состояние животных, лежат различия в степени активности мозговых структур, являющихся нейрофизиологическим базисом депрессивности, тревожности и поведенческой активности. В частности, авторы указывают на различия в функционировании моноаминергических нейромедиаторных систем (серотонин-, дофамин- и норадренергической систем), которые вносят значительный вклад в формирование эмоциональных сфер поведенческих реакций организма.

Отличия, установленные в степени проявления тех или иных показателей поведения у животных разного возраста, могут быть обусловлены, по мнению исследователей [31, 32], тем, что функциональная активность моноаминергических систем в молодом и старческом возрасте существенно различается. Так, в частности, Федотова Ю. О. и Масалова О. О. установили, что кругооборот дофамина и серотонина в гипоталамусе старых крыс достоверно превышает таковой у молодых животных, а концентрация данных медиаторов у старых крыс понижена; в миндалине старых самцов установили повышение обмена норадреналина и метаболитов моноаминов [31]. Учитывая, что перечисленные медиаторы являются ключевыми в реализации таких психоэмоциональных характеристик, как депрессивность, тревожность и поведенческая активность, то не вызывает сомнений тот факт, что именно возрастные изменения обмена данных веществ и являются причиной установленных отличий между животными.

Следующий этап исследования был посвящен изучению особенностей влияния двухнедельной алкоголизации на поведенческие реакции молодых и старых самцов белых крыс в батарее тестов, отличающихся по уровню депрессивности.

Прежде всего, обращает на себя внимание тот факт, что молодые животные оказались более чувствительными к действию этанола, чем старые крысы (табл. 2).

Так, в тесте Порсолта у старых самцов всех выделенных подгрупп не установлено изменений показателя депрессивности – суммарного времени иммобилизации, в то время как у молодых животных с исходно низким и средним уровнем депрессивности наблюдалось увеличение численных значений данного показателя в 7,4 ($p < 0,05$) и 3,8 ($p < 0,05$) раза соответственно. Увеличение депрессивности у молодых самцов данных подгрупп, индуцированное алкоголизацией, подтверждается и увеличением количества периодов

неподвижности в 3–4 раза ($p < 0,05$). Кроме того, обращает на себя внимание разнонаправленный характер реакции на этанол лабораторных крыс разного возраста в плане изменения эмоциональности: у молодых животных алкоголизация привела к увеличению эмоциональности в 2–3,5 раза ($p < 0,05$), в то время как у старых самцов данный показатель снижался в среднем в 2 раза ($p < 0,05$).

Реакция низкодепрессивных самцов разного возраста на этанол в открытом поле была однонаправленной и выражалась в угнетении исследовательской активности у всех исходных подгрупп самцов (в 2,8–3,3 раза, $p < 0,05$) у молодых и в 2,8–5,8 раза ($p < 0,05$) у старых крыс, двигательной активности у низкодепрессивных молодых (в 1,8 раза, $p < 0,05$) и среднедепрессивных старых (в 3,7 раза, $p < 0,05$) животных и груминговой активности у всех старых ($p < 0,05$) и низкодепрессивных молодых ($p < 0,05$) крыс (после алкоголизации груминга у перечисленных подгрупп не наблюдалось в принципе). Кроме того, у старых самцов независимо от их исходного уровня депрессивности полностью угнеталась груминговая активность ($p < 0,05$). Молодые животные по данному показателю в основном чувствительности к этанолу не проявили. Исключение составила подгруппа низкодепрессивных молодых крыс, у которых после введения этанола груминговое поведение не фиксировалось.

Наиболее разнопланово этанол повлиял на показатели тревожности разновозрастных самцов в приподнятом крестообразном лабиринте. Так, если низкодепрессивные молодые самцы в ответ на алкоголизацию выявили анксиогенный эффект, проявляющийся в сокращении времени пребывания на открытом пространстве лабиринта в 4,3 раза ($p < 0,05$), то старые самцы данной подгруппы при размещении на центральную платформу лабиринта в процессе проведения исследований оставались неподвижными на протяжении всех 5 минут тестирования. Данный факт свидетельствует о развитии у последних депрессивно-подобного состояния на фоне алкоголизации. Этот вывод подтверждается и увеличением показателя депрессивности у животных данной подгруппы в тесте Порсолта. Среднедепрессивные самцы разного возраста показали разнонаправленную реакцию на введение этанола: у молодых самцов наблюдалось увеличение тревожности (на открытое пространство они не выходили вовсе), а у старых имела место тенденция к некоторому сокращению проявлений тревожности (в 1,9 раза [$p < 0,05$]), однако дисперсия данных в последнем случае была достаточно высока. Вместе с тем численные значения таких показателей тревожного поведения в ПКЛ, как количество повторных выходов на открытое пространство лабиринта и частота выглядываний из его закрытых рукавов, у всех подгрупп старых самцов были значительно угнетены, что свидетельствует и в пользу нарушений систем, принимающих участие в регуляции двигательной активности лабораторных животных на фоне введения этанола. У молодых самцов сокращение частоты повторных выходов на открытое пространство лабиринта подтверждает анксиогенный эффект алкоголизации, в то время как частота выглядываний из закрытых рукавов менялась разнонаправленно.

Таблица 2
Характер изменения показателей поведения молодых (м) и старых (с) самцов
белых крыс после двухнедельной алкоголизации (X±m)

Поведенческие показатели	Возраст	Уровни депрессивности					
		низкий		средний		высокий	
		контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Результаты тестирования в тесте Порсолта							
Время неподвижности, с.	молодые	13,0±0,76	96,6±2,35*	23,4±1,85	88,6±8,74*	46,7±1,81	47,0±11,06
	старые	30,0±8,84	45,3±9,19	67,5±10,17	78,0±12,25	118,0±6,18	115,8±13,65
Общее количество периодов неподвижности	молодые	3,7±0,17	15,3±0,52*	5,0±0,78	15,8±1,21*	8,2±0,60	8,3±1,24
	старые	16,0±1,20	18,0±3,34	24,5±2,40	26,0±2,68	35,0±0,82	30,8±1,49*
Количество фекальных болюсов	молодые	2,6±0,53	9,0±0,50*	3,0±0,55	8,2±0,92*	4,0±0,86	7,7±0,56*
	старые	4,7±0,92	3,3±0,92	7,0±0,82	4,5±0,96*	7,5±0,29	3,3±0,63*
Результаты тестирования в приподнятом крестообразном лабиринте							
Открытые рукава, с.	молодые	58,3±12,6	13,6±6,73*	99,8±21,94	0,0*	22,2±11,63	37,0±7,85
	старые	120,7±71,36	300,0±0,00*	122,0±28,03	231,0±54,99*	137,5±37,99	219,0±53,12
Количество выходов в открытое пространство	молодые	1,6±0,29	0,7±0,23*	2,2±0,20	0,0*	0,7±0,34	0,8±0,31
	старые	1,7±0,69	0,0*	2,5±0,29	1,0±0,00*	2,0±0,41	0,5±0,29*
Количество выглядываний из закрытых рукавов	молодые	1,7±0,17	0,8±0,28*	1,4±0,25	2,4±1,04	0,8±0,31	2,2±0,47*
	старые	5,7±1,39	0,0*	6,0±1,78	0,0*	3,5±0,96	0,0*
Результаты тестирования в открытом поле							
Исследовательская активность	молодые	13,4±1,59	4,1±0,98*	15,6±2,08	5,6±1,37*	11,5±1,79	3,7±1,12*
	старые	8,3±0,92	3,0±0,60*	17,5±3,93	3,0±0,41*	7,0±1,08	1,8±1,03*
Двигательная активность	молодые	15,8±2,21	8,6±1,29*	23,2±3,23	16,6±4,22	14,0±1,58	12,7±3,76
	старые	4,3±1,51	4,3±1,93	16,8±4,25	4,5±1,26*	5,5±1,50	3,5±0,65
Количество актов груминга	молодые	1,7±0,62	0,0*	1,6±0,25	1,6±0,25	1,2±0,84	1,2±0,61
	старые	2,3±1,39	0,0*	2,3±0,75	0,0*	3,8±1,55	0,0*

• – различия статистически значимы при сравнении показателей, полученных после алкоголизации, с исходными (контрольными).

Полученные данные касательно угнетения исследовательской активности на фоне введения этанола у самцов разного возраста всех подгрупп депрессивности подтверждают имеющиеся в литературе данные об эффекте алкоголизации на

данную поведенческую характеристику [2, 33]. Вместе с тем отсутствие выраженных изменений в проявлениях двигательной активности в проведенном эксперименте противоречит результатам, полученным в других лабораториях, которые свидетельствуют в пользу сокращения проявлений двигательной активности лабораторных животных, подвергшихся алкоголизации [14, 15, 34]. В то же время имеются данные, хорошо согласующиеся с описанными выше влияниями этанола на характер изменения поведенческой активности лабораторных животных в открытом поле. Так, Гребенюк А. Н. с соавт. [35] показали в своих исследованиях, что при длительном введении этанола в большей степени происходит нарушение исследовательской активности, чем двигательной.

Анксиогенный эффект этанола, отмеченный нами у всех молодых крыс при введении на протяжении 14 дней, хорошо согласуется с данными, полученными ранее [36–38]. Увеличение тревожности у молодых самцов может указывать на снижение уровня нейропептида Y, обладающего противотревожными свойствами [13], а также об изменениях в функционировании дофаминергической системы [11, 12], индуцированными этанолом. Отсутствие подобной реакции у старых самцов может свидетельствовать в пользу возрастных изменений в обмене нейропептида Y, при которых его исходный уровень является сниженным и исходно отличным уровнем обмена дофамина, серотонина, норадреналина и ГАМК, о чем свидетельствуют результаты работы Фетодовой Ю. О. [31], Лелевич С. В. [39] и Золотухина М. М. [40].

Полученный в настоящем исследовании депрессогенный эффект алкоголизации у молодых животных подтверждает полученные ранее результаты других исследователей. В частности, на увеличение суммарного времени неподвижности в тесте Порсолта указывали многие авторы [10, 41, 42]. Причиной подобного влияния этанола на депрессивный статус животного организма, по мнению этих авторов, является его влияние на дофаминергическую систему мозга, которая вовлечена в формирование аффективного состояния. В полученных нами результатах на старых самцах показатели депрессивности достоверно не отличаются от исходных (контрольных) значений.

Таким образом, одним из основных механизмов реализации эффектов этанола на психоэмоциональный статус животного организма является его способность оказывать влияние на рецепторы к моноаминам, в результате чего происходит изменение процессов синтеза и высвобождения медиаторов (преимущественно, дофамина и норадреналина) [43–45], нарушается функциональная активность нейронов в определенных структурах головного мозга, сопровождающаяся гипофункцией дофаминергической системы. Это, в свою очередь, может являться причиной нарушений гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, приводящих к модуляции выделения АКТГ и увеличению уровня кортикостерона [46].

Отличие в характере изменения некоторых показателей поведения у старых самцов при введении этанола может быть результатом целого ряда процессов, сопровождающих старение организма. Так, подобные эффекты алкоголизации могут быть связаны с такими возрастными нарушениями в функционировании дофаминергической нейромедиаторной системы, как сокращение количества

дофаминпродуцирующих нейронов в мозге. Вместе с тем известно, что с возрастом нарушаются такие нейрометаболические процессы, как синтез медиаторов, их высвобождение и связывание с рецептором [47]. Кроме того, в изменении функционирования мозга могут играть существенную роль цереброваскулярные нарушения, усиливающие нейротрансмиттерную недостаточность и связанные с ней нарушения психоэмоциональной сферы [47, 48].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существенных индивидуальных отличиях в чувствительности к длительному введению этанола, что находит свое отражение в разнонаправленных изменениях поведенческих характеристик, отражающих психоэмоциональное состояние животных у крыс, отличающихся не только по исходному уровню депрессивности, но и по возрастным особенностям. Знание особенностей индивидуальной чувствительности к введению этанола позволит более успешно проводить коррекцию нарушений в аффективной сфере, возникающих на фоне алкоголизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Двухнедельная алкоголизация приводит к увеличению показателя депрессивности самцов у молодых с исходно низким и средним уровнем депрессивности, на что указывает достоверное увеличение суммарного времени неподвижности в тесте Порсолта у крыс этих подгрупп в 7,4 и 3,8 раза соответственно. На депрессивное состояние старых самцов длительное введение этанола влияния не оказывает.
2. Введение этанола в течение 14 дней разнонаправлено влияет на уровень эмоциональности крыс разного возраста: эмоциональность молодых самцов увеличивается в 2–3,5 раза независимо от их исходного уровня депрессивности, а старых с исходно средним и высоким уровнем депрессивности – угнетается в 1,5–2,3 раза.
3. Двухнедельная алкоголизация оказывает выраженный анксиогенный эффект в приподнятом крестообразном лабиринте на молодых самцов с исходно низким и средним уровнем депрессивности и индуцирует депрессивноподобное состояние у низкодепрессивных старых животных.
4. Введение этанола в течение 14 дней приводит к угнетению исследовательской активности у животных независимо от их исходного уровня депрессивности и возраста в 2,8–5,7 раз и практически не оказывает влияния на проявления двигательной активности в открытом поле.
5. Груминговая активность у всех старых крыс полностью угнетается 14-дневной алкоголизацией и не изменяется у молодых животных за исключением низкодепрессивных самцов.

Список литературы

1. Анохина И. П. О единстве биологических механизмов индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению различными психоактивными веществами / И. П. Анохина, А. Г. Веретинская, Г. Н. Васильева, И. В. Овчинников // Физиология человека. – 2000. – Т. 26, № 6. – С. 74–81.

2. Пахомова А. О. Зміна поведінкових реакцій та ліпопероксидних процесів в тканині печінки гостроалкоголізованих щурів при введенні кверцетину протягом 14 діб / А. О. Пахомова, О. А. Коваленко, Т. М. Говоруха, В. М. Бабан, М. Ю. Макарчук // Фізика живого. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 105–110.
3. Шабанов П. Д. Основы наркологии / П. Д. Шабанов – СПб.: Лань, 2002. – 560 с.
4. Мхитаров В. А. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы крыс Вистар при длительном потреблении алкоголя в условиях свободного выбора / В. А. Мхитаров, О. В. Макарова // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2013. – № 2. – С. 22–29.
5. Кондашевская М. В. Морфофункциональные нарушения аденогипофиза и мужских половых желез при алкоголизме (обзор литературы) / М. В. Кондашевская, В. А. Мхитаров // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. – № 2. – С. 66–73.
6. Ponizovskiy P. A. Cognitive status and addiction denial in the early stages of alcohol addiction / P. A. Ponizovskiy, A. G. Gofman // European Psychiatry. – 2017. – Vol. 41, suppl. 1. – P. 874.
7. Николишин А. Е. Алкогольная зависимость и депрессия: дофаминовая медиация и ключ к изучению коморбидности / А. Е. Николишин, А. Г. Гофман, А. Ю. Кибитов // Наркология. – 2016. – № 8. – С. 80–87.
8. Levola J. Health-related quality of life in alcohol dependence: a systematic literature review with a specific focus on the role of depression and other psychopathology / J. Levola, M. Aalto, A. Holopainen, A. Cieza, T. Pitkänen // Nordic Journal of Psychiatry. – 2014. – Vol. 68, № 6. – P. 369–384.
9. Pringuey D. Comorbidity of affective disorders and alcohol use disorder / D. Pringuey, F. Cherikh, S. Lunacek, B. Giordana, E. Fakra, R. Belzeaux, M. Adida, J. M. Azorin // L'Encephale. – 2014. – Vol. 40, № 3. – P. 3–7.
10. Getachew B. Alcohol-induced depressive-like behavior is associated with cortical norepinephrine reduction / B. Getachew, S. R. Hauser, R. E. Taylor, Yo. Tizabi // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2010. – V. 96 (4). – P. 395–401.
11. Пивоварчик М. В. Участие опиоидной и дофаминовой систем мозга в реализации аддиктивных свойств этанола / М. В. Пивоварчик // Журнал ГГМУ. – 2003. – №4. – С. 3–6.
12. Лебедев А. А. Реакция клеток мезокортиколимбической дофаминергической системы мозга на длительную алкоголизацию у крыс / А. А. Лебедев, А. В. Дробленков, П. Д. Шабанов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8, № 4. – С. 2453–2456.
13. Сметанин В. А. Влияние этанола на уровень нейропептидов в организме / В. А. Сметанин, Ж. С. Бардинова, О. П. Петрушова, М. Т. Генгин // Известия ПГПУ им. В. Г. Белинского. – 2008. – № 10 (14). – С. 49–53.
14. Пурсанов К. А. Влияние гепарина на гиподинамию крыс, вызванную этиловым спиртом / К. А. Пурсанов, А. Е. Хомутов, В. С. Слободенюк, А. В. Бочкарева // Медицинский альманах. – 2009. – № 1 (6). – С. 127–128.
15. Тюренков И. Н. Влияние фенибута на поведение животных в условиях добровольной хронической алкоголизации / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, Л. Е. Бородкина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т. 68, №3. – С. 42–45.
16. Fedotova Yu. O. Blockade of D2 receptor with low dose of 17 β -estradiol corrects depression-like behaviour in female rats / Yu. O. Fedotova, G. A. Frolova // European Neuropsychopharmacology. – 2011. – V. 21 (3). – P. S294–S295.
17. Iezhitsa I. Complex supplementation containing mineral bishofit (MgCl₂·6H₂O) solution and pyridoxine hydrochloride normalises ethanol-induced magnesium depletion and corrects some behavioural disturbances of animals during chronic alcoholisation / I. Iezhitsa, N. Onishchenko, N. Churbakova, V. Parshev, V. Petrov // European Neuropsychopharmacology. – 2002. – V. 12 (3). – P. 426–427.
18. Ахмадеев А. В. Исследование факторов предрасположенности к алкоголизму: сравнительный анализ поведенческих реакций и системы биогенных аминов у предпочитающих и непредпочитающих алкоголь крыс / А. В. Ахмадеев, Л. Б. Калимуллина // Успехи современного естествознания. – 2013. – №1. – С. 35–38.
19. Голоенко И. М. Генетические факторы предрасположенности к алкоголизму / И. М. Голоенко, Н. Г. Даниленко, А. В. Копытов, М. Г. Синявская // Здравоохранение. – 2010. – № 8. – С. 25–28.

20. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунатян. – М.: Минздрав РФ, ЗАО «Гриф и К», 2012. – 944 с.
21. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.
22. Kudryavtseva N. Social defeats, depression and anxiety / N. Kudryavtseva // Behavioural Pharmacology. – 1995. – V.6 (1). – P. 59.
23. Амикишиева А. В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование / А. В. Амикишиева // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13 (3). – С. 529–542.
24. Sergutina A. V. The effects of L-DOPA on glutamate dehydrogenase activity in the cerebral neurons of rats with different motor activities / A. V. Sergutina // Neurochemical Journal. – 2010. – V.4 (1). – P. 25–29.
25. Шаляпина В. Г. Изменение приспособительного поведения активных и пассивных крыс вistar в водно-иммерсионной модели депрессии / В. Г. Шаляпина, Е. А. Вершинина, В. В. Ракицкая // Журнал ВНД им. И. П. Павлова. – 2006. – № 4. – С. 543–547.
26. Сапронов Н. С. Влияние L-триптофана на условный рефлекс активного избегания у крыс-самцов с повышенным уровнем тестостерона / Н. С. Сапронов, Ю. О. Федотова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 7. – С. 67–69.
27. Индутный А. В. Метаболические предпосылки интолерантности к алкоголю в условиях стресса. Автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Индутный А. В. – Омск, 1997. – 22 с.
28. Судаков К. В. Экспериментальные подходы к индивидуальной медицине: зависимость эффектов фармакологического воздействия от характера поведения животных / К. В. Судаков, А. В. Котов, С. С. Перцов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2004. – № 1. – С. 51–57.
29. McEwen B. S. Steroid Hormone Actions on the Brain: When Is the Genome Involved? / B. S. McEwen // Hormones and Behavior. – 1994. – V.28 (4). – P. 396–405
30. Исмаилова Х. Ю. Индивидуальные особенности поведения (моноаминергические механизмы) / Х. Ю. Исмаилова, Т. М. Агаев, Т. П. Семенова. – Баку: Нурлан, 2007. – 228 с.
31. Федотова Ю. О. Особенности обмена моноаминов в головном мозге молодых и старых гипотиреоидных самцов крыс / Ю. О. Федотова, О. О. Масалова // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27, № 1. – С. 25–30.
32. Ещенко Н. Д. Биохимия психических и нервных болезней. Избранные разделы : Учеб. пособие для вузов / Н. Д. Ещенко. – СПб.: Издательство СПбГУ, 2004. – 200 с.
33. Осколок Л. Н. Патолофизиологические аспекты хронического алкоголизма, наркомании и токсикомании / Л. Н. Осколок, А. А. Терентьев // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10. – С. 340–344.
34. Тригуб М. М. Влияние агонистов опиоидных рецепторов периферического действия на депрессивный эффект этанола / М. М. Тригуб, Н. Г. Богданова, А. А. Колпаков, В. Г. Башкатова, С. К. Судаков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 12. – С. 741–744.
35. Гребенюк А. Н. Экспериментальная оценка нейротоксических эффектов этанола и их коррекция пептидными препаратами / А. Н. Гребенюк, В. Л. Рейнюк, Д. А. Халютин, Е. В. Давыдова, А. А. Ховпачев // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2014. – №3. – С. 70–77.
36. Bondarenko O. V. Effects of N-stearoyl ethanolamine on anxiety-like behavioral reactions of rats after chronic alcoholization / O. V. Bondarenko, N. M. Hula, M. Yu. Makarchuk, T. M. Horid'ko // Biologija. – 2014. – Vol. 60, № 1. – P. 23–31.
37. Kovalenko O. A. Influence of behavioral reactions on ability to training of rats with different degree of alcoholic motivation / O. A. Kovalenko, E. M. Ovcharyk, O. V. Bondarenko, M. Yu. Makarchuk // Visnyk of Luhansk National Taras Shevchenko University: Medical sciences. – 2010. – 21(208). – P. 54–59.
38. Kushner M. G. The relationship between anxiety disorders and alcohol use disorders: a review of major perspectives and findings / M. G. Kushner, K. Abrams, C. Borchardt // Clin Psychol Rev. – 2000. – V. 20(2). – P. 149–171.
39. Лелевич С. В. Нейромедиаторные нарушения в головном мозге крыс при острой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27, № 2. – С. 159–163.

40. Золотухин М. М. Влияние комбинированного введения L-триптофана и вальпроевой кислоты на показатели гидроксилазного пути обмена триптофана в эпифизе крыс на интактном фоне и при хронической алкогольной интоксикации / М. М. Золотухин, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов // Рецепт. – 2009. – № 1 (63). – С. 60–65.
41. Спасов А. А. Изучение фармакологической активности комплексного магнийсодержащего препарата на основе минерала бишофит и пиридоксина гидрохлорида на модели длительной алкоголизации крыс / А. А. Спасов, В. И. Петров, И. Н. Иежица, Н. В. Онищенко, Н. В. Чурбакова, В. В. Паршев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66, № 5. – С. 40–44.
42. Башкатова В. Г. Введение агониста каппа-опиоидных рецепторов предупреждает изменения двигательной активности и метаболизма крыс, вызванные острым введением этанола / В. Г. Башкатова, С. К. Судаков, М. М. Тригуб, Н. Г. Богданова, А. Колпаков // Академический журнал Западной Сибири. – 2014. – Т. 10, № 1 (50) – С. 57–58.
43. Шабанов П. Д. Психофармакология / П. Д. Шабанов. – СПб.: Элби-СПб, 2008. – 416 с.
44. Семке В. Я. Нейробиологические механизмы алкоголизма / В. Я. Семке, Т. Н. Мельникова, Н. А. Бохан // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2002. – Т. 102 (8). – С. 61–66.
45. Шабанов П. Д. Влияние пептидов, вводимых в центральное ядро миндалины, на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс при хронической алкоголизации / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, В. П. Павленко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69 (5). – С. 44–49.
46. Ogilvie K. M. Gender difference in alcohol-evoked hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the rat: ontogeny and role of neonatal steroids / K. M. Ogilvie, C. Rivier // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1996. – V. 20 (2). – P. 255–261.
47. Кузьменко В. М. Распространенность и некоторые особенности профилактики цереброваскулярных заболеваний у лиц разного возраста / В. М. Кузьменко // Пробл. старения и долголетия. – 2001. – Т. 10, № 4. – С. 401–409.
48. Бурчинский С. Г. Препараты гинкго в современной стратегии нейропротекции: возможности и перспективы (Обзор литературы) / Бурчинский С. Г. // Український вісник психоневрології – 2011. – Т. 19, вип. 2 (67) – С. 109–115.

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF BEHAVIORAL DISORDERS
CAUSED BY TWO-WEEK ALCOHOLIZATION IN MALES OF WHITE RATS
OF DIFFERENT AGES TAKING INTO ACCOUNT INDIVIDUAL
CHARACTERISTICS**

Frolova G. A.

*Donetsk national university, Donetsk, Ukraine
E-mail: gal_alex_frolova@mail.ru*

Research objective consisted in the studying of the individual sensitivity to two-week administration of ethanol in young and old male rats.

Method. The experiment is executed on two groups of sexually mature rats-males – 40 animals (100–120 g, age 3 months, *young rats*) and 40 animals (360–420 g, age of 23–25 months, *old rats*). The anxiety level of rats was determined in the elevated plus-maze by the total time of stay of the animal in the open space of the maze for 5 minutes of testing and the frequency of repeated outputs on it. Locomotor and exploratory activity, grooming behavior of animals was assessed using open field within 5 minutes. The level of depressiveness of animals was determined using the standard Porsolt test counting the number and total duration of periods of immobilization of the animal. The number of fecal boluses was tried

about emotional animals. After the initial (control) test battery in the above test animals were divided into three subgroups according to the severity of depression in the test of Porsolt. Alcoholism was carried out for 14 days by intraperitoneal injection of a solution of ethanol in a 10 % solution at the rate of 2 g/kg of animal weight, after which the animals were again tested.

Results. It is established that a two-week alcoholization leads to increase of an indicator of depressiveness at males of young rats with initially low and middle level of depressiveness on what specifies the increase of the total time of immovability in the Porsolt test at rats of these subgroups corresponding in 7,4 and 3,8 times. Long ethanol administration doesn't influence on the depression state of the old males.

Ethanol administration within 14 days differently influences on the level of emotionality of rats of different age: the emotionality of young males is increased by 2–3,5 times regardless of their initial level of depressiveness, whereas at old males with initially middle and high level of depressiveness – is decreased by 1,5–2,3 times.

Two-week alcoholization renders the expressed anxiogenic effect in the elevated plus-maze on young males with initially low and middle level of depressiveness and induces the depressive-like state at low-depressive old animals.

Administration of ethanol within 14 days leads to depressing of the exploratory activity at the animals regardless of their initial level of depressiveness and age by 2,8–5,7 times and practically doesn't exert impact on the implications of the locomotors activity in the open field. The grooming activity at all old rats is completely depressing by the 14-day alcoholization and doesn't change at young animals except for low-depressive males.

Conclusion. The sensitivity to long ethanol administration depends of the individual and age features of animal organism: young animals are showing the larger sensitivity to the alcoholization.

Keywords: depressive, anxiety, exploratory activity, emotionality, ethanol.

References

1. Anohina I. P., Veretinskaya A. G., Vasilyeva G. N. The unity of biological mechanisms of individual predisposition to the abuse of various psychoactive substances, *Human physiology*, **26** (6), 74 (2000) (In Russian)
2. Pahomova A. O., Kovalenko O. A., Govoruha T. M., Baban V. M., Makarchuk M. Yu. Change of behavioral reactions and lipoperoxidation processes in liver in strongly alcoholised rats under introduction of quercetin during 14 days, *Physics of the alive*, **16** (1), 105 (2008) (In Ukrainian)
3. Shabanov P. D. *Osnovy narkologii* (Fundamentals of narcology), 560 p. (St. Petersburg: Lan, 2002) (In Russian)
4. Mkhitarov V. A., Makarova O. V. Morphofunctional characteristics of thyroid gland of male wistar rats in case of prolonged alcohol consumption under the conditions of voluntary intake, *Formely I.P. Pavlov Russian medicobiological Proceedings*, **2**, 22 (2013) (In Russian)
5. Kondashevskaya M. V., Mkhitarov V. A. Impaired structure and function of adenohypophysis and male gonads under the conditions of alcoholism (review), *Clinical and experimental morphology*, **2**, 66 (2012) (In Russian)
6. Ponizovskiy P. A., Gofman A. G. Cognitive status and addiction denial in the early stages of alcohol addiction, *European Psychiatry*, **41** (1), 874 (2017).
7. Nikolishin A. E., Gofman A. G., Kibitov A. Yu. Alcohol dependence and depression: dopamine neuromodulation as the clue to the study of comorbidity, *Narkology*, **15** (8), 80 (2016) (In Russian)

8. Levola J., Aalto M., Holopainen A., Cieza A., Pitkànen T. Health-related quality of life in alcohol dependence: a systematic literature review with a specific focus on the role of depression and other psychopathology, *Nordic Journal of Psychiatry*, **68** (6), 369 (2014).
9. Pringuey D., Cherikh F., Lunacek S., Giordana B., Fakra E., Belzeaux R., Adida M., Azorin J. M. Comorbidity of affective disorders and alcohol use disorder, *L'Encephale*, **40** (3), 3 (2014).
10. Getachew B., Hauser S. R., Taylor R. E., Tizabi Yo. Alcohol-induced depressive-like behavior is associated with cortical norepinephrine reduction, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **96** (4), 395 (2010).
11. Pivovarchik M. V. Participation of opioid and dopamine systems of the brain in the implementation of the addictive properties of ethanol, *Zhurnal GGMU*, **4**, 3 (2003). (In Russian)
12. Lebedev A. A., Droblenkov A. V., Shabanov P. D. Cell Reaction of the Brain Mesocorticolimbic Dopaminergic System on Chronic Alcoholization in Rats, *Psychopharmacol biol narcol*, **8** (3-4), 2453 (2008). (In Russian)
13. Smetanin V. A., Bardinova Zh. S., Petrushova O. P., Gengin M. T. Influence of ethanol on the level of neuropeptides in the organism. Formely V. G. Belinsky PSPU News, **10** (14), 49 (2008). (In Russian)
14. Pursanov K. A., Homutov A. E., Slobodenuk V. S., Bochkareva A. V. Influence of heparin on rats' hypodynamia caused by ethyl alcohol, *Medical almanac*, **1** (6), 127 (2009). (In Russian)
15. Tyurenkov I. N., Voronkov A. V., Borodkina L. E. Effect of phenibut on the behavior of experimental animals under conditions of voluntary chronic alcoholism, *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*, **68** (3), 42 (2005). (In Russian)
16. Fedotova Yu. O., Frolova G. A. Blockade of D2 receptor with low dose of 17 β -estradiol corrects depression-like behaviour in female rats, *European Neuropsychopharmacology*, **21** (3), 294 (2011).
17. Iezhitsa I., Onishchenko N., Churbakova N., Parshev V., Petrov V. Complex supplementation containing mineral bishofit (MgCl₂·6H₂O) solution and pyridoxine hydrochloride normalises ethanol-induced magnesium depletion and corrects some behavioural disturbances of animals during chronic alcoholisation, *European Neuropsychopharmacology*, **12** (3) 426, (2002).
18. Akhmadeev A. V., Kalimullina L. B. Study of factors predisposition to alcoholism: a comparative analysis of behaviors and biogenic amines in the alcohol-preferring rats and non-preferring rats, *Advances in current natural sciences*, **1**, 35 (2013). (In Russian)
19. Goloenko I. M., Danilenko N. G., Kopytov A. V., Sinyavskaya M. G. Genetic factors of alcohol abuse predisposition, *Healthcare*, **8**, 25(2010) (In Russian)
20. Mironova A. N., Bunatyan N. D. (reds.), *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* (Guide to carrying out preclinical trials of medicines), 944 p. (Moscow: Minzdrav RF, ZAO «Grif i K», 2012). (In Russian).
21. Buresh Ja., Bureshova O., Huston D. P. Metodiki i osnovnye jeksperimenty po izucheniju mozga i povedenija (Techniques and the basic experiments for the study of a brain and behavior), 399 p. (Moscow: Higher School, 1991). (In Russian)
22. Kudryavtseva N. Social defeats, depression and anxiety, *Behavioural Pharmacology*, **6** (1), 59 (1995).
23. Amikishieva A. V. Behavioral phenotyping: up-to-date methods and equipment, *Proceedings VOGiS*, **13** (3), 259 (2009). (In Russian)
24. Sergutina A. V. The effects of L-DOPA on glutamate dehydrogenase activity in the cerebral neurons of rats with different motor activities, *Neurochemical Journal*, **4** (1), 25 (2010).
25. Shalyapina V. G., Vershinina E. A., Rakitskaya V. V., Rizhova L. Yu. Alteration of Active and Passive Wistar Rats Adaptive Behavior in Water-Immersion Model of Depression, *I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, **36** (4), 543 (2006). (In Russian)
26. Saprnov N. S., Fedotova Yu. O. Effect of L-tryptophan on active avoidance response in male rats with increased testosterone level, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **129** (7), 67 (2000). (In Russian)
27. Indutnyj A. V. Metabolic prerequisites of intolerance to alcohol in the conditions of a stress. Avtoref. diss. s for a degree of the candidate of medical sciences, 22 p. (Omsk, 1997). (In Russian)
28. Sudakov K. V., Kotov A. V., Pertcov S. S. Experimental approaches to personalized medicine: the dependence of the effects of pharmacological exposure to the nature of animal behavior. *Journal of Ural Medical Academic Science*, **1**, 51 (2004). (In Russian)
29. McEwen B. S. Genome and hormones: gender differences in physiology. Invited review: estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms, *J. Appl. Physiol.*, **91**, 2785 (2001).

30. Ismailova H. Yu., Agaev T. M., Semenova T. P. *Individual'nye osobennosti povedeniya (monoaminergicheskie mehanizmy)* (Specific features of behavior (monoaminergic mechanisms)), 228 p. (Baky: Nyrlan, 2007). (In Russian)
31. Fedotova Y. O., Masalova O. O. Specific monoamine exchange in the brains of young and aged male rats with hypothyroidism, *Neurochemical Journal*, **4** (1), 19 (2010)
32. Eshenko N. D. *Biohimia psihicheskikh I nervnih bolezney*. Izbrannie razdeli (Biochemistry of psychic and nervous diseases. Chosen sections), 200 p. (St. Petersburg: St. Petersburg State University, 2004). (In Russian)
33. Oskolok L. N., Terentiev A. A. Pathophysiological aspects of chronic alcoholism, drug addiction and toxicomania, *Fundamental research*, **10**, 340 (2011). (In Russian)
34. Trigub M. M., Bogdanova N. G., Kolpakov A. A., Bashkatova V. G., Sudakov S. K. The influence of agonists of opioid receptors in peripheral actions on the depressive effect of ethanol, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **156** (12), 741 (2013) (In Russian)
35. Grebenyuk A. N., Reinyuk V. L., Khalyutin D. A., Davydova E. V., Khovpachev A. A. Experimental evaluation of neurotoxic effects of ethanol and their correction by peptide preparations, *Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*, **3**, 70 (2014). (In Russian)
36. Bondarenko O. V., Hula N. M., Makarchuk M. Yu., Horid'ko T. M. Effects of N-stearoylethanolamine on anxiety-like behavioral reactions of rats after chronic alcoholization, *Biology*, **60** (1), 23 (2014).
37. Kovalenko O. A., Kovalenko O. A., Ovcharyk E. M., Bondarenko O. V., Makarchuk M. Yu. Influence of behavioral reactions on ability to training of rats with different degree of alcoholic motivation, *Proceedings of Taras Shevchenko Luhansk National University: Medical sciences*, **21** (208), 54 (2010).
38. Kushner M. G., Abrams K., Borchardt C. The relationship between anxiety disorders and alcohol use disorders: a review of major perspectives and findings, *Clin Psychol Rev.*, **20** (2), 149 (2000).
39. Lelevich S. V., Lelevich V. V., Doroshenko E. M. Neurotransmitter changes in rat brain following acute alcohol intoxication, *Neurochemical Journal*, **4** (2), 137 (2010).
40. Zolotuhin M. M., Doroshenko E. M., Smirnov V. Yu. Influence of the combined introduction of L-tryptophane and valproic acid on indicators of a gidroxilic way of exchange of tryptophane in an epiphysis of rats on an intact background and at chronic alcoholic intoxication, *Prescription*, **1** (63), 60 (2009) (In Russian)
41. Spasov A. A., Petrov V. I., Iezhitsa I. N., Onishenko N. V., Chubakova N. V., Parshev V. V. Pharmacological activity of a complex magnesium-containing preparation based on mineral bishofit and pyridoxine hydrochloride studied on the model of chronic alcohol intoxication in rats, *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*, **66** (5), 40 (2003). (In Russian)
42. Bashkatova V. G., Sudakov S. K., Trigub M. M., Bogdanova N. G., Kolpakov A. Introduction of agonist the kappa-opioid receptors prevents the changes of physical activity and metabolism of rats caused sharp ethanol introduction, *Academic Journal of Western Siberia*, **10** (1), 57 (2014). (In Russian)
43. Shabanov P. D. *Psihofarmakologija (Psychopharmacology)*, 416 p. (St. Petersburg: Elbi- StP, 2008). (In Russian)
44. Semke V. Ja., Melnikova T. N., Bohan N. A. Neurobiological mechanisms of alcoholism, *Neuroscience and Behavioral Physiology*, **102** (8), 61 (2002). (In Russian)
45. Shabanov P. D., Lebedev A. A., Pavlenko V. P. Effect of peptides introduced into the central nucleus of amygdala on the hypothalamic self-stimulation in chronically alcoholized rats, *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*, **69** (5), 44 (2006). (In Russian)
46. Ogilvie K. M., Rivier C. Gender difference in alcohol-evoked hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the rat: ontogeny and role of neonatal steroids, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **20** (2), 255 (1996).
47. Kuzmenko V. M. Prevalence and some features of prevention the cerebrovascular of diseases at persons of different age, *Problems of aging and longevity*, **10** (4), 401 (2001). (In Russian)
48. Burchinsky S. G. Products of ginko in innovate strategy of neuroprotections and geroprotections (Review), *Ukrainian Proceedings of psychoneurology*, **19** (2), 109 (2011). (In Russian)