

УДК 612:159.929:591.147:547.262:577.175.8

**МОДИФИКАЦИИ ТРЕВОЖНОГО ПОВЕДЕНИЯ
У АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС С ДИСБАЛАНСОМ
АНДРОГЕНОВ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ
МАДОПАРОМ**

Фролова Г. А., Четверик А. В., Парамонова А. К.

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

В модельных экспериментах на интактных и гонадэктомированных самцах белых крыс исследована возможность коррекции поведенческих нарушений, возникающих на фоне двухнедельной алкоголизации с помощью введения предшественника синтеза дофамина – L-ДОФА (мадопар). Установлено, что L-ДОФА оказал анксиолитический эффект на интактных самцов, не зависимо от их исходного уровня тревожности и позволил скорректировать увеличение тревожности у исходно средне- и низкотревожных животных. У самцов с дефицитом андрогенов L-ДОФА снизил тревожность у высоко- и среднетревожных особей, корректирующего действия на анксиогенный эффект этанола у нетревожных самцов не установлено. Мадопар скорректировал угнетение исследовательской и двигательной активности интактных самцов крыс с исходно крайними уровнями тревожности, вызванное хронической алкоголизацией. Введение предшественника синтеза дофамина не оказало достоверного влияния на показатели исследовательской активности гонадэктомированных алкоголизованных самцов и скомпенсировало сокращение двигательной активности у высокотревожных самцов с дефицитом андрогенов.

Ключевые слова: тревожность, исследовательская активность, двигательная активность, эмоциональность, L-ДОФА, дофамин, этанол.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения употребление алкогольсодержащих напитков является одной из основных причин смертности в мире. Причиной настолько серьезных последствий действия этанола для организма является его влияние на функционирование практически всех систем органов [1–4]. Весьма серьезными оказываются и последствия употребления алкоголя для психоэмоциональной сферы животного организма. Данный факт обусловлен характером влияния этилового спирта и его метаболитов на протекание ряда биохимических процессов в головном мозге [5–10]. Известно, что от хода течения этих процессов зависит обмен моноаминов, что в свою очередь, определяет психоэмоциональное состояние индивида. Вместе с тем, общеизвестным является и тот факт, что в основе развития ряда расстройств (тревожных, депрессивных, моторных) лежит изменение работы моноаминергических систем мозга [11, 12].

Исследователями установлена тесная связь между функционированием одной

из ключевых нейрохимических систем головного мозга – дофаминергической – с гонадной системой [13–16]. Однако, не все особенности взаимодействия этих систем установлены и исследованы. Вместе с тем, до конца не выясненным остается вклад индивидуальных особенностей организма к возможным способам коррекции расстройств психоэмоциональной сферы [17–19], индуцированных длительным приемом алкогольсодержащих веществ, что значительно облегчило бы поиск коррекционных мероприятий.

Таким образом, целью представленной работы явилась оценка возможного корректирующего влияния предшественника синтеза дофамина (мадопара) на некоторые психоэмоциональные показатели алкоголизированных самцов белых крыс с дисбалансом андрогенов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 80 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 160–180г, 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, использовались приподнятый крестообразный лабиринт и открытое поле. Исходная группа крыс была разделена случайным образом на 2 равнозначные группы по 40 особей в каждой. Первая (интактные животные) составила группу условного контроля, а вторая подверглась двусторонней гонадэктомии (за 2 недели до исходного тестирования) с целью моделирования состояния дефицита андрогенов. Обе группы крыс подвергались хронической алкоголизации с последующим введением мадопара.

Тревожное поведение подопытных крыс оценивали в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) [21] 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. Эмоциональность оценивали по количеству фекальных болюсов. Лабиринт представляет собой площадку, которая приподнята на опорной ножке над уровнем пола на 80 см и состоит из двух рукавов – открытых и закрытых – и центральной платформы в месте их пересечения (10×10 см). Конструкция собрана из пластика, выкрашенного в черный цвет. В процессе тестирования животное опускалось на центральную платформу носом в открытый рукав, после чего в течение 5 минут регистрировалось поведение животного.

Для фиксации поведенческой активности использовали продырявленное поле [21] в котором устанавливали исследовательское поведение (по количеству вертикальных стоек и заглядываний в отверстия-норки), двигательную активность (по общему количеству пересеченных квадратов) и груминговую активность (по частоте актов

груминга) за 5 минут тестирования. Продырявленное поле собрано из пластика, выкрашенного в зелено-голубой цвет и имеет линейные размеры 60×60 см. и боковые бортики высотой 40 см. Дно продырявленного поля (ПП) приподнято над уровнем пола на 3 см и разделено на 9 равных квадратов, по периметру которых просверлены отверстия-норки диаметром 3 см. Крыса опускается в центральный квадрат (центр поля) и в течение 5 минут фиксируются указанные выше показатели поведения. После каждого животного используемые установки протирались изнутри мокрыми и сухими салфетками, а также дезодорировались раствором этилового спирта.

После исходного (контрольного) тестирования в описанных выше тестах животные были разделены на три подгруппы в соответствии с проявленным уровнем тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте. Необходимость учета индивидуально-типологических особенностей животного организма в подобных исследованиях обусловлены тем, что это позволяет более точно оценивать индивидуальную чувствительность организма к воздействиям различного рода. Базисом таких отличий, по мнению исследователей [22–24], являются индивидуальные особенности течения нейрохимических процессов.

Длительную алкоголизацию моделировали у животных путем внутрибрюшинного введения 10 %-ного раствора этанола из расчета 2 г/кг [25] в течение 14 дней. Стимуляцию дофаминергической системы проводили введением предшественника синтеза дофамина L-ДОФА (мадопар) в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно в течение 14 дней [26]. Таким образом, экспериментальные животные проходили тестирование в батарее описанных тестов трижды: в исходных условиях, после алкоголизации и после введения мадопара. Дисбаланс андрогенов моделировался путем двусторонней гонадэктомии, проведенной под эфирным наркозом по методу Я. Б. Киршенблат [27].

Статистическая обработка

Исходную группу крыс разделяли на подгруппы согласно сигмального отклонения [23]. 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

Исходное тестирование показало, что уровень тревожности самцов находится в определенной зависимости от гонадного статуса. Поведенческий профиль подопытных животных представлен в таблице 1. Так, группа интактных самцов разделилась на подгруппы с разным уровнем тревожности практически в равных долях, в то время как среди самцов с дисбалансом андрогенов, более половины группы гонадэктомированных крыс показали среднюю тревожность и у 6 самцов выявлено депрессивно-пободное состояние, характеризующееся полным отсутствием какой-либо активности в ПКЛ, результаты изменения поведенческих характеристик которых рассматривались отдельно.

Касательно абсолютных значений поведенческих показателей, следует

отметить следующие факты. Как у интактных, так и гонадэктомированных самцов частота повторных выходов на открытое пространство зависила от исходного уровня их тревожности: чем ниже показатель тревожности, тем чаще самцы совершали повторные выходы на открытое пространство (табл. 1). У низкотревожных самцов с нормальным уровнем андрогенов установлено минимальное количество выглядываний из закрытых рукавов, в то время как численные показатели этого поведенческого акта у высоко- и среднетревожных интактных самцов не отличаются между собой. У крыс с дефицитом андрогенов частота выглядываний не отличалась между животными с разным уровнем тревожности, однако, абсолютные значения показателя у высоко- и среднетревожных ниже (в 1,8–2,2 раза, $p < 0,05$) в сравнении с таковыми у интактных животных. По уровню эмоциональности в ПКЛ не выявлено отличий, определяемых ни уровнем тревожности, ни уровнем андрогенов.

Таблица 1
Поведенческий профиль интактных (ИН) и гонадэктомированных (ГЭ) самцов белых крыс с разным уровнем тревожности в контрольных условиях ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Группа животных	Уровень тревожности		
		высокий	средний	низкий
Результаты тестирования в приподнятом крестообразном лабиринте				
Время пребывания на открытом пространстве, с	ИН	29,5±5,26 ^{▲*}	82,6±8,13	171,2±15,21 [▲]
	ГЭ	6,0±1,74 ^{▲♦}	28,0±2,73 [♦]	61,0±10,11 ^{▲♦}
Количество повторных выходов на открытое пространство	ИН	0,0 ^{▲*}	1,4±0,30	2,1±0,40
	ГЭ	0,0	0,3±0,17 [♦]	1,0±0,00 ^{▲♦}
Количество выглядываний из закрытых рукавов	ИН	6,8±1,50 [*]	6,1±1,04	3,5±0,43 [▲]
	ГЭ	3,7±0,89 [♦]	2,8±0,52 [♦]	3,0±1,01
Количество фекальных болюсов	ИН	0,0	0,0	0,0
	ГЭ	0,0	0,0	0,0
Результаты тестирования в продырявленном поле				
Исследовательская активность	ИН	23,3±2,18 ^{▲*}	13,3±1,65	17,7±1,93
	ГЭ	5,0±0,00 ^{▲♦}	2,8±0,68 [♦]	5,3±0,89 ^{▲♦}
Двигательная активность	ИН	23,8±1,93	22,3±1,59	26,8±3,08
	ГЭ	11,0±1,00 [♦]	8,2±1,39 [♦]	10,7±2,68 [♦]
Количество актов груминга	ИН	0,8±0,48	0,4±0,20	1,7±0,33 [▲]
	ГЭ	1,3±0,33	1,4±0,41 [♦]	1,3±0,34

Примечание: ▲ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей условного контроля (средний уровень тревожности) с группами высокого и низкого уровня тревожности; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей группы с крайними уровнями тревожности; ♦ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей соответствующих подгрупп интактных и гонадэктомированных животных.

Что касается показателей активности (моторной, исследовательской и груминговой) разнотревожных самцов, отличающихся андрогенным статусом, установлено следующее. Прежде всего, обращает на себя тот факт, что численные значения исследовательской и двигательной активности гонадэктомированных крыс ниже таковых интактных внутри выделенных подгрупп (в 3,3–4,8 ($p < 0,05$) и 2,2–2,7 ($p < 0,05$) раза соответственно). Груминговая активность у самцов с дефицитом андрогенов, напротив, превышает таковую интактных крыс в 1,6 ($p < 0,05$) и 3,5 ($p < 0,05$) раза среди высоко- и среднетревожных животных. У низкотревожных особей груминговая активность не зависит от андрогенного статуса (см.табл. 1). Вместе с тем, выявлено, исследовательская активность высокотревожных интактных самцов выше таковой у остальных подгрупп тревожности, в то время как среди гонадэктомированных крыс максимальный уровень активности свойственен особям с исходно крайними уровнями тревожности. Двигательная и груминговая активность самцов как с нормальным, так и с пониженным андрогенным статусом, не зависит от уровня их тревожности.

Как было сказано выше, часть гонадэктомированных самцов (6 особей) показали в исходном тестировании депрессивно-подобное состояние, что выражалось в полной неподвижности животного при посадке его в приподнятый крестообразный лабиринт. Изменение поведенческих характеристик этих крыс рассматривалось отдельно. В условиях продырявленного поля такие животные показали крайне низкий уровень исследовательской ($1,0 \pm 0,00$ поведенческих акта), двигательной ($3,0 \pm 0,58$ пересеченных квадрата) и отсутствие груминговой активности.

Проведенные исследования о влиянии предшественника синтеза дофамина L-ДОФА на психоэмоциональное состояние алкоголизованных самцов с нормальным и дефицитандрогенным состоянием, отличающихся по уровню тревожности, позволили выявить следующие закономерности.

Реакция высокотревожных самцов на длительную алкоголизацию и последующее введение L-ДОФА не зависело от уровня андрогенов: к этанолу такие самцы оказались не чувствительны, а введение предшественника синтеза дофамина привело к увеличению времени пребывания таких животных в 2,1–3,2 раза ($p < 0,05$). Как показано на рисунке 1, алкоголизация интактных животных с исходно средним и низким уровнем тревожности оказала анксиогенный эффект, сократив время пребывания крыс этих подгрупп в 2,3 ($p < 0,05$) и 1,6 ($p < 0,05$) раза соответственно, что в последующем скомпенсировалось L-ДОФА (см. рис. 1 А). Среднетревожные гонадэктомированные самцы на алкоголизацию и L-ДОФА прореагировали так же, как и самцы с высоким уровнем тревожности – к этанолу чувствительности не проявили, в то время как предшественник синтеза дофамина сократил их тревожность в 2,8 ($p < 0,05$) раза. Анксиогенный эффект этанола был выявлен у нетревожных гонадэктомированных крыс, что проявлялось в увеличении тревожности в 5,1 ($p < 0,05$) раза. Последующее введение L-ДОФА достоверно на время пребывания животных данной подгруппы на открытом пространстве ПКЛ не повлияло (см. рис. 1 Б).

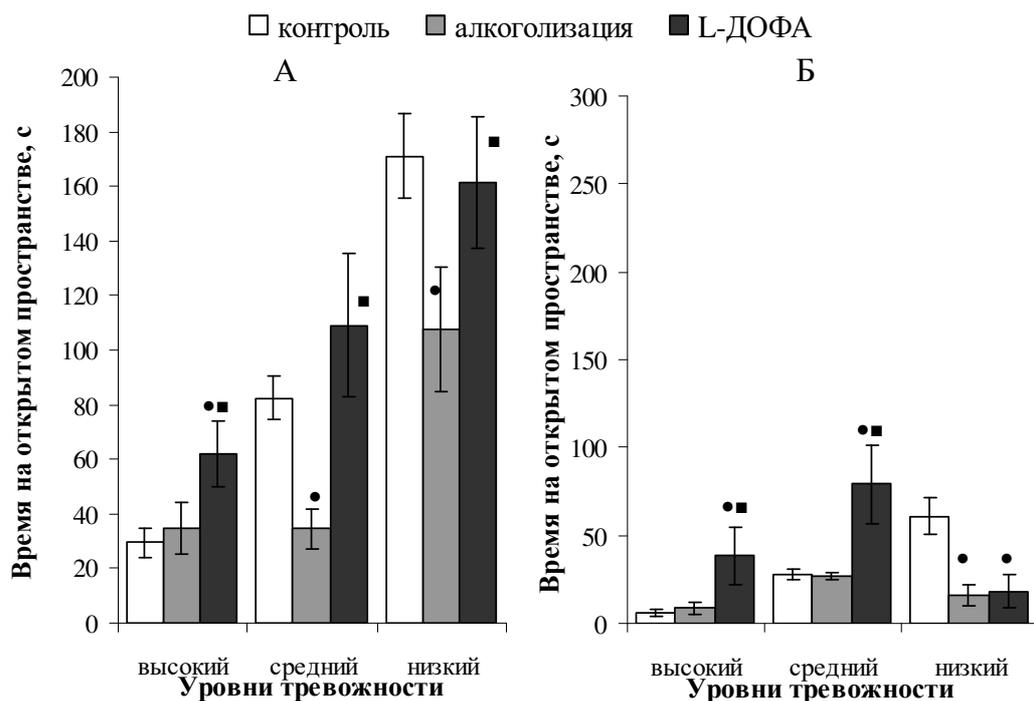


Рис. 1. Характер влияния хронической алкоголизации и последующего введения L-ДОФА на время пребывания на открытом пространстве в приподнятом крестообразном лабиринте интактных (А) и гонадэктомированных (Б) самцов.

Примечание: ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ■ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и L-ДОФА.

Изменение частоты повторных выходов на открытое пространство лабиринта подтвердило результаты, описанные выше: у интактных и гонадэктомированных самцов, показавших увеличение тревожности на фоне алкоголизации, сократилось (в 2,0–3,3 раза, $p < 0,05$) и количество проявлений данного поведенческого акта. Увеличение до исходных значений частоты повторных выходов после введения L-ДОФА наблюдалось у среднетревожных гонадэктомированных крыс ($p < 0,05$). На остальных животных мадопар влияния не оказал (рис. 2).

Следует отметить, что изменение количества выглядываний из закрытых рукавов у низкотревожных самцов, в ответ на двухнедельную алкоголизацию и последующее введение мадопара, не зависело от андрогенного статуса (рис. 3): к этанолу данный показатель чувствительности не проявил, а введение L-ДОФА привело к сокращению численных значений показателя в 2,4–2,5 ($p < 0,05$) раза, что полностью совпадает с характером изменения маркерного показателя тревожности в условиях данного теста у крыс данной подгруппы тревожности (см. рис. 1).

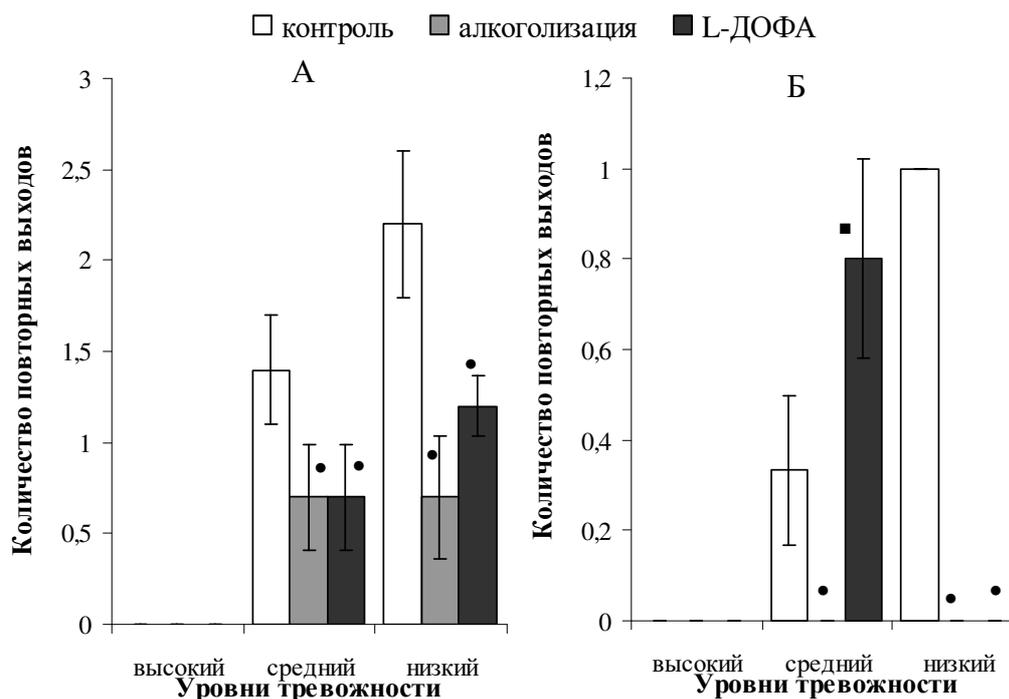


Рис. 2. Характер влияния хронической алкоголизации и последующего введения L-ДОФА на количество повторных выходов на открытое пространство приподнятого крестообразного лабиринта интактных (А) и гонадэктомированных (Б) самцов.

Примечание: ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ■ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и L-ДОФА.

Что касается изменения эмоциональности в ходе проведения эксперимента, то у интактных крыс достоверных изменений показателя не выявлено, в то время как у гонадэктомированных самцов всех подгрупп тревожности наблюдалось однонаправленное изменение количества фекальных болюсов на всех этапах исследования: алкоголизация привела к росту проявлений эмоциональности (если в исходном тестировании фекальных болюсов у всех самцов выявлено не было, то после введения этанола количество фекальных болюсов у животных составило 1,3–2,0 болюса), а последующее введение L-ДОФА полностью угнетало эмоциональность до ее исходного уровня.

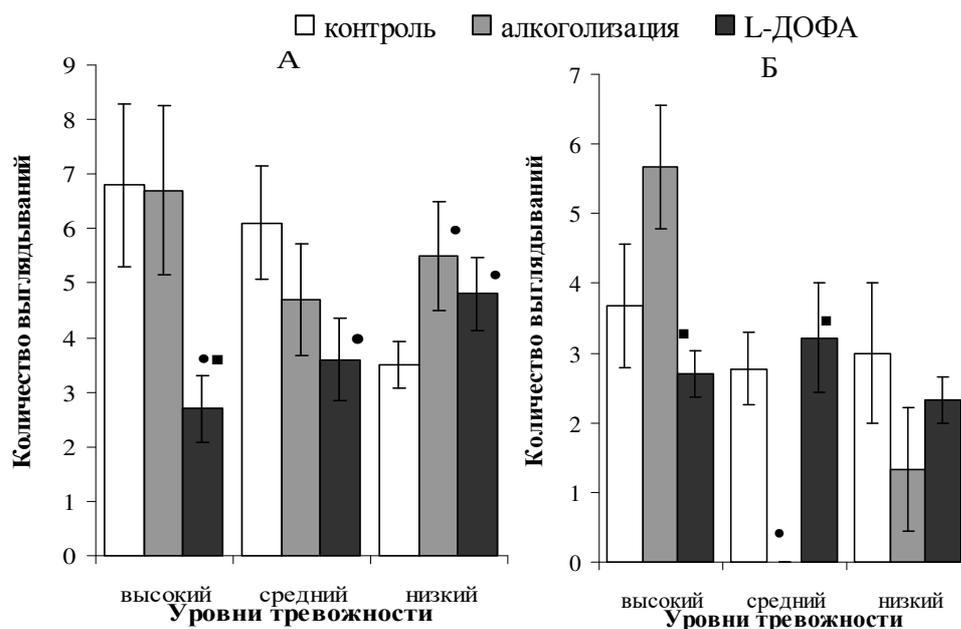


Рис. 3. Характер влияния хронической алкоголизации и последующего введения L-ДОФА на количество повторных выходов на открытое пространство приподнятого крестообразного лабиринта интактных (А) и гонадэктомированных (Б) самцов.

Примечание: ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ■ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и L-ДОФА.

Характер изменения исследовательской (рис. 4) и двигательной (рис. 5) активности экспериментальных животных с разным андрогенным статусом в продырявленном поле на длительную алкоголизацию не зависел от их исходного уровня тревожности и был однонаправленным. Так, у всех самцов наблюдалось угнетение проявлений данных видов активности. При этом, степень угнетения данных показателей была выше у интактных животных: исследовательская активность у них сократилась в 3,1–6,2 ($p < 0,05$) раза, а двигательная – в 3,3–5,4 ($p < 0,05$) раза, в то время как у гонадэктомированных крыс эти показатели угнетались в 2,9–3,9 и 1,6–2,8 раза, соответственно ($p < 0,05$). Последующее введение L-ДОФА позволило скомпенсировать сокращение исследовательской и двигательной активности у интактных самцов с крайними уровнями тревожности. Однако, исходных значений данные показатели не достигли (см. рис. 4 А, 5 А).

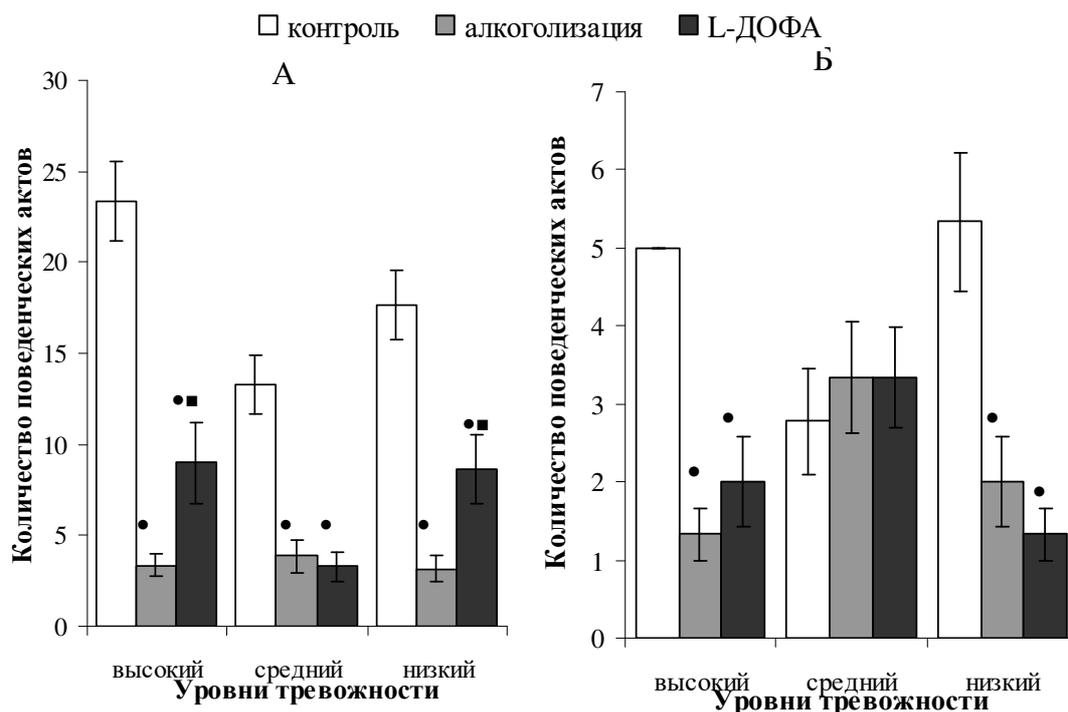


Рис. 4. Характер влияния хронической алкоголизации и последующего введения L-ДОФА на исследовательскую активность в продырявленном поле интактных (А) и гонадэктомированных (Б) самцов.

Примечание: • – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ■ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и L-ДОФА.

У гонадэктомированных алкоголизованных самцов введение L-ДОФА привело к увеличению (в 2,1 раза, $p < 0,05$) двигательной активности только у высокотревожных самцов, на показатели поведенческой активности у крыс остальных подгрупп не повлияло (см. рис. 4 А, 5 А).

Касательно изменения груминговой активности в процессе выполнения исследования, следует отметить тот факт, что в большей степени на частоту актов груминга влиял исходный уровень тревожности животных, чем андрогенный статус. Так, у высокотревожных крыс введение алкоголизованным самцам L-ДОФА приводило к стимуляции грумингового поведения (рис. 6), а у среднетревожных груминг угнетался на фоне инъекций предшественника синтеза дофамина.

Учет изменения показателей поведения той части гонадэктомированных самцов, которые показали в исходном тестировании депрессивно-подобное состояние, выявил следующее. После двухнедельной алкоголизации у всех этих самцов суммарное время пребывания на открытом пространстве лабиринта составляло $29,3 \pm 7,91$ секунду (табл. 2), при этом, повторных выходов на открытое пространство лабиринта и выглядываний из закрытых рукавов выявлено не было.

Показатели, характеризующие исследовательскую, двигательную и груминговую активность в продырявленном поле, от исходных значений не отличались и сохранялись на достаточно низком уровне.

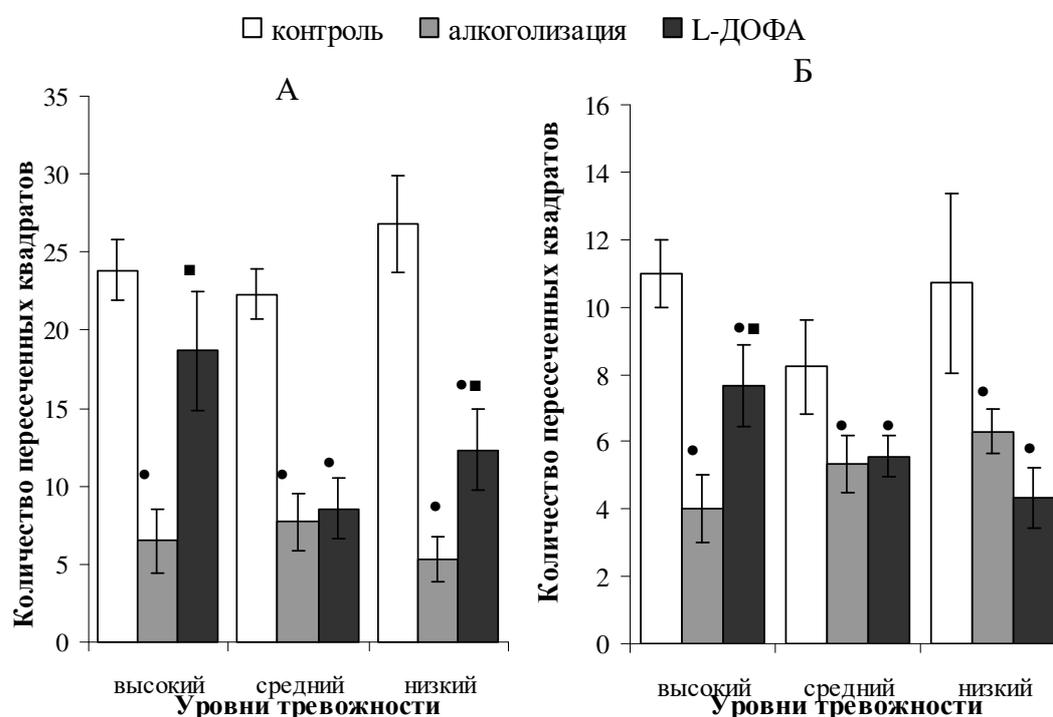


Рис. 5. Характер влияния хронической алкоголизации и последующего введения L-ДОФА на двигательную активность в продырявленном поле интактных (А) и гонадэктомированных (Б) самцов.

Примечание: ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ■ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и L-ДОФА.

Введение L-ДОФА привело к снижению тревожности, на что указывает увеличение времени пребывания животных на открытом пространстве лабиринта в 2,5 раза ($p < 0,05$) и появление в поведенческом репертуаре крыс повторных выходов на открытое пространство. Вместе с тем, у животных появились выглядывания из закрытых рукавов. Показатели поведенческой активности в продырявленном поле достоверно не изменились (см. табл. 2).

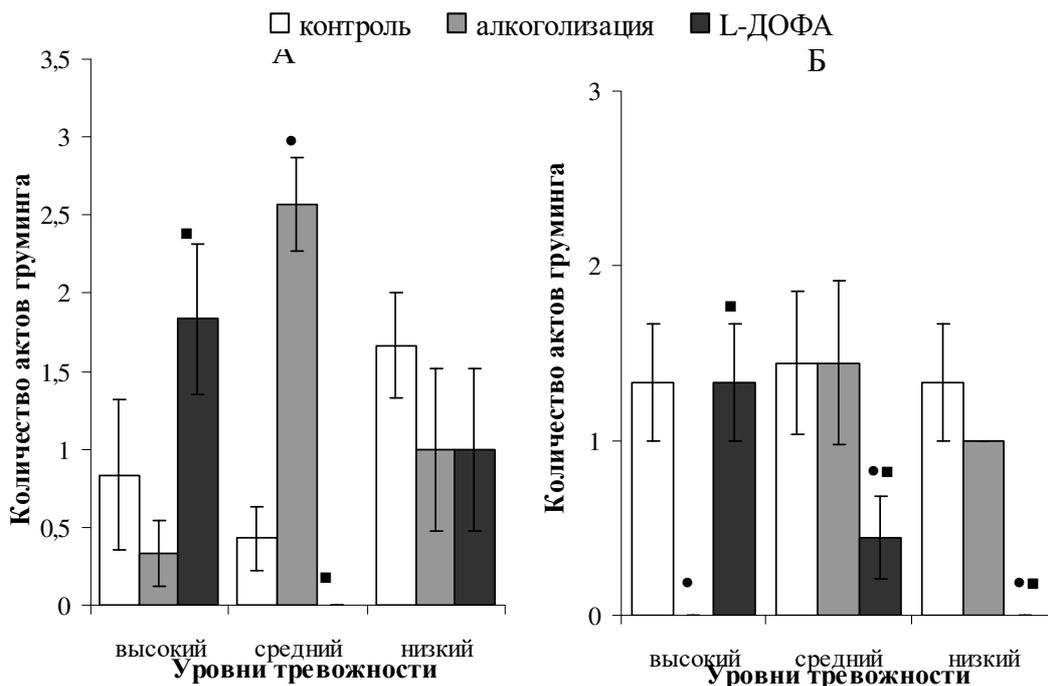


Рис. 6. Характер влияния хронической алкоголизации и последующего введения L-ДОФА на груминговую активность в продырявленном поле интактных (А) и гонадэктомированных (Б) самцов.

Примечание: ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ■ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и L-ДОФА.

Увеличение тревожности, установленное в настоящих исследованиях, у интактных средне- и низкотревожных самцов и гонадэктомированных крыс с исходно низким уровнем тревожности после двухнедельной алкоголизации, подтверждает результаты, полученные Bondarenko O. V. [28], Kovalenko O. A. [29.] и Kushner M. G. [30]. Данный эффект может быть результатом снижения количества нейропептида Y [31], обладающего анксиолитическим действием, а так же, перестройками функциональной активности дофаминергической системы [32, 33] на фоне введения этанола. Устойчивость к алкоголизации высокотревожных самцов как интактных, так и гонадэктомированных, и среднетревожных крыс с дисбалансом андрогенов, указывает на возможно исходно низкий уровень содержания нейропептида Y в мозговых структурах, а так же особенности обмена ряда моноаминов, на что указывают ряд авторов [34–36].

Таблица 2
Поведенческий профиль гонадэктомированных самцов белых крыс, показавших в исходном тестировании депрессивно-подобное состояние ($X \pm m$)

Показатели	Этап исследования		
	контроль	алкоголизация	L-ДОФА
Результаты тестирования в приподнятом крестообразном лабиринте			
Время пребывания на открытом пространстве, с	300,0±0,00	29,6±7,91 [•]	73,3±14,24 ^{•■}
Количество повторных выходов на открытое пространство	0,0	0,0	1,3±0,33 ^{•■}
Количество выглядываний из закрытых рукавов	0,0	0,0	2,0±0,58 ^{•■}
Количество фекальных болюсов	0,0	0,0	0,0
Результаты тестирования в продырявленном поле			
Исследовательская активность	1,0±0,0	1,0±0,0	1,0±0,0
Двигательная активность	3,0±0,58	2,7±0,34	2,7±0,34
Количество актов груминга	0,0	0,0	0,0

Примечание: ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ■ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и L-ДОФА.

Резкое сокращение исследовательской активности у всех интактных самцов и дефицитарно-андрогенных крыс с крайними уровнями тревожности согласуется с данными, полученными Пахомовой А. О. [1] и Осолок Л. Н. [37]. Из настоящих исследований видно, что пониженный андрогенный статус выступил в качестве протектора угнетающего эффекта этанола на проявления исследовательской активности.

Имеющиеся в литературе сведения о влиянии этанола на двигательную активность весьма противоречивы. Ряд авторов указывают на выраженное сокращение данного вида активности при алкоголизации [38–40], в то время как результаты экспериментов других исследователей показали увеличение проявлений двигательной активности [41]. В настоящих экспериментах нашли подтверждение исследования, указывающие на угнетающую поведенческую активность роль этанола. Вместе с тем, Гребенюк А. Н. с соавт. [42] указывают на тот факт, что длительная алкоголизация в большей степени угнетает исследовательскую активность, чем двигательную, что в некоторой степени противоречит нашим

результатам.

Одним из возможных объяснений полученных на первом этапе исследования результатов может быть способность этанола как мембранотропного вещества оказывать влияние на рецепторы моноаминов, что, в свою очередь, опосредует изменение синтеза и выделения катехоламинергических нейромедиаторов в синаптическую щель [43–45]. Последнее приводит к нарушению функциональной активности нейронных ансамблей структур головного мозга, что влечет развитие недостаточности дофаминергической системы. Снижение функциональной активности дофаминергической системы стимулирует секрецию АКТГ [46] и, как следствие, кортикостерона. В пользу нарушений работы дофаминергической системы, развившихся на фоне алкоголизации, свидетельствует коррекция некоторых показателей психоэмоционального состояния у животных путем введения предшественника синтеза дофамина L-ДОФА.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии определенной зависимости от гонадного статуса организма чувствительности самцов белых крыс к действию этанола и возможности коррекции психоэмоциональных нарушений, вызванных алкоголизацией, с помощью предшественника синтеза дофамина L-ДОФА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Введение этанола в течение 14 дней приводит к увеличению тревожности в 1,6–2,3 раза у исходно средне- и низкотревожных интактных самцов и в 5,1 раза увеличивает тревожность низкотревожных самцов с дисбалансом андрогенов. Высокотревожные самцы как с нормальным, так и с андрогендефицитным состоянием к этанолу чувствительности не проявляют.
2. Длительная алкоголизация угнетает проявления исследовательской активности в 3,1–6 раз у всех интактных самцов, не зависимо от их исходного уровня тревожности и у гонадэктомированных самцов с крайними уровнями тревожности в 2,9–3,9 раза. Сокращение двигательной активности в результате 14-дневного введения этанола не определяется ни исходным уровнем их тревожности, ни андрогенным статусом. Степень угнетения данного показателя находится в прямой зависимости от функциональной активности гонадной системы.
3. Введение предшественника синтеза дофамина оказало анксиолитический эффект на интактных самцов, не зависимо от их исходного уровня тревожности и позволило скорректировать увеличение тревожности у исходно средне- и низкотревожных животных. У самцов с дефицитом андрогенов L-ДОФА снизил тревожность у высоко- и среднетревожных особей, корректирующего действия на анксиогенный эффект этанола у нетревожных самцов не установлено.
4. Введение L-ДОФА несколько скорректировало угнетение исследовательской и двигательной активности интактных самцов крыс с исходно крайними уровнями тревожности, вызванное хронической алкоголизацией. Введение предшественника синтеза дофамина не оказало достоверного влияния на

показатели исследовательской активности гонадэктомированных алкоголизованных самцов и скомпенсировало сокращение двигательной активности у высокотревожных самцов с дефицитом андрогенов.

5. Двухнедельная алкоголизация не влияет на эмоциональность интактных самцов и стимулирует ее проявления у гонадэктомированных самцов не зависимо от их исходного уровня тревожности, последующее введение L-ДОФА нормализует показатели эмоциональности у гонадэктомированных животных.

Список литературы

1. Пахомова А. О. Зміна поведінкових реакцій та ліпопероксидних процесів в тканині печінки гостроалкоголізованих шурів при введенні кверцетину протягом 14 днів / А. О. Пахомова, О. А. Коваленко, Т. М. Говоруха, В. М. Бабан, М. Ю. Макачук // Фізика живого. – 2008. – Т. 16, №1. – С. 105–110.
2. Шабанов П. Д. Основы наркологии / П. Д. Шабанов – СПб.: Лань, 2002. – 560с.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Pringuey D. Comorbidity of affective disorders and alcohol use disorder / D. Pringuey, F. Cherikh, S. Lunacek, V. Giordana, E. Fakra, R. Belzeaux, M. Adida, J. M. Azorin // L'Encephale. – 2014. – Vol. 40, № 3. – P. 3–7.
9. 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
10. Фролова Г. А. Оценка корректирующего влияния сульпирида на поведенческие нарушения алкоголизованных самцов белых крыс с разным уровнем депрессивности / Г. А. Фролова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63, № 2. – С. 19–28.
11. Исмаилова Х. Ю. Индивидуальные особенности поведения (моноаминергические механизмы) / Х. Ю. Исмаилова, Т. М. Агаев, Т. П. Семенова. – Баку: Нурлан, 2007. – 228 с.
12. Ещенко Н. Д. Биохимия психических и нервных болезней. Избранные разделы: Учеб. пособие для вузов / Н. Д. Ещенко. – Санкт-Петербург: Издательство СПбГУ, 2004. – 200 с.
13. Сашков В. А. Нейроактивные стероиды в мозге и возрастно-половые особенности поведения и тревожности (экспериментальное исследование) / В. А. Сашков, Н. Б. Сельверова, Э. Д. Моренков, И. В. Ермакова // Физиология человека. – 2009. – Т. 35, №5. – С. 40–46.
14. Mukai H. Hippocampal synthesis of estrogens and androgens which are paracrine modulators of synaptic plasticity: synaptocrinology / H. Mukai, N. Takata, H. T. Ishii, N. Tanabe, Y. Hojo, A. Furukawa, T. Kimoto, S. Kawato // Neuroscience. – 2006. – V. 138, № 3. – P. 757–764.
15. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties / R. Rupprecht // Psychopharmacology. – 2003. – Vol. 28, Issue 2. – P. 139–168.

16. Федотова Ю. О. Эффекты стимуляции и блокады D2-дофаминовых рецепторов на поведение гонадэктомированных самцов крыс / Ю. О. Федотова // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2014. – Т.100, №12. – С. 1374–1381.
17. Ахмадеев А. В. Исследование факторов предрасположенности к алкоголизму: сравнительный анализ поведенческих реакций и системы биогенных аминов у предпочитающих и не предпочитающих алкоголь крыс / А. В. Ахмадеев, Л. Б. Калимуллина // Успехи современного естествознания. – 2013. – №1. – С. 35–38.
18. Голоенко И. М. Генетические факторы предрасположенности к алкоголизму / И. М. Голоенко, Н. Г. Даниленко, А. В. Копытов, М. Г. Синявская // Здоровоохранение. – 2010. – №8. – С. 25–28.
19. 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.
20. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунатян. – Москва: 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. – Москва: Высшая школа, 1991. – 399 с.
22. Амикишиева А. В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование / А. В. Амикишиева // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13 (3). – С. 529–542.
23. Шаляпина В. Г. Изменение приспособительного поведения активных и пассивных крыс вистар 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.
24. 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.
25. 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.
26. Воронков Д. Н. Морфофункциональные изменения нейронов и нейроглии в нигростриатных образованиях мозга при моделировании дисфункции дофаминергической системы. Автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. / Воронков Д. Н. – Москва, 2012. – 26 с.
27. Киршенблат Я. Д. Общая эндокринология: уч. пособие для студентов университетов / Я. Д. Киршенблат. – М.: Высшая школа, 1965. – 316 с.
28. Bondarenko O. V. Effects of N-stearoylethanolamine 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Пивоварчик М. В. Участие опиоидной и дофаминовой систем мозга в реализации аддиктивных свойств этанола / М. В. Пивоварчик // Журнал ГГМУ. – 2003. – №4. – С. 3–6.
33. 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.
34. 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.

35. 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.
36. Золотухин М. М. Влияние комбинированного введения L-триптофана и вальпроевой кислоты на показатели гидроксизазного 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.
37. Осколок Л. Н. Патологические аспекты хронического алкоголизма, наркомании и токсикомании / Л. Н. Осколок, А. А. Терентьев // Фундаментальные исследования. – 2011. – №10. – С. 340–344.
38. 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.
39. Тюренков И. Н. Влияние фенибуты 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.
40. 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.
41. Богданова С. А. Характер влияния сульпирида на показатели поведения гонадэктомированных самцов белых крыс в батарее тестов в зависимости от исходного уровня активности в открытом поле / С. А. Богданова, Г. А. Фролова // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2018. – Т. 4 (70), №4. – С. 3–18.
42. 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
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.

MODIFICATIONS OF ANXIETY BEHAVIOR IN ALCOHOLIZED MALE WHITE RATS WITH ANDROGEN IMBALANCE DURING DOPAMINERGIC SYSTEM STIMULATION WITH MADOPAR

Frolova G. A., Chetveric A. V., Paramonova A. K.

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

Research objective consisted in the studying of the possible corrective effect of the precursor of dopamine synthesis (madopar) on some psychoemotional indicators of

alcoholized male white rats with androgen imbalance.

Method. The experiment is executed on 80 sexually mature rats-males (160–180 g).

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, the frequency of repeated outputs on it, the number of peeks from closed sleeves. The number of fecal boluses was tried about emotional animals. Locomotor and exploratory activity, grooming behavior of animals was assessed using hole board within 5 minutes. After the initial (control) test battery in the above test animals were divided into three subgroups according to the severity of anxiety level in the elevated plus maze. Alcoholization 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. The dopaminergic system was stimulated by introducing a precursor of dopamine synthesis – L-DOPA (madopar) at a dose of 50 mg/kg intraperitoneally for 14 days. The androgen imbalance was modeled by bilateral gonadectomy performed under ether anesthesia according to the method of Kirshenblatt.

Results. It was established that L-DOPA had an anxiolytic effect on intact males, regardless of their initial level of anxiety, and allowed us to correct the increase in anxiety in initially medium and low anxiety animals. In males with androgen deficiency, L-DOPA reduced anxiety in high- and medium-anxiety rats; no corrective effect on the anxiogenic effect of ethanol in non-anxious males has been established. Madopar corrected the inhibition of the research and motor activity of intact male rats with initially extreme levels of anxiety caused by chronic alcoholization. The introduction of the precursor of dopamine synthesis did not have a significant effect on the indices of the research activity of gonadectomized alcoholized males and compensated for the reduction in motor activity in highly anxious males with androgen deficiency.

Conclusion. Thus, the obtained results indicate the presence of a certain dependence on the gonadal status of the organism of the sensitivity of male white rats to the action of ethanol and the possibility of correction of psychoemotional disorders caused by alcoholization using the precursor of dopamine synthesis – L-DOPA.

Keywords: anxiety, exploratory activity, motor activity, emotionality, L-DOPA, dopamine, ethanol.

References

1. 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 alcoholized rats under introduction of quercetin during 14 days, *Physics of the alive*, **16** (1), 105 (2008) (In Ukrainian)
2. Shabanov P. D. *Osnovy narkologii (Fundamentals of narcology)*, 560p. (St. Petersburg: Lan, 2002) (In Russian)
3. 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)
4. Kondashevskaya M. V., Mkhitarov V. A. Impaired structure and function of adenohipophysis and male gonads under the conditions of alcoholism (review), *Clinical and experimental morphology*, **2**, 66 (2012) (In Russian)
5. Ponizovskiy P. A., Gofman A. G. Cognitive status and addiction denial in the early stages of alcohol addiction, *European Psychiatry*, **41** (1), 874 (2017).

6. Nikolishin A. E., Gofman A. G., Kibitov A. Yu. Alcohol dependence and depression: dopamine neuromediation as the clue to the study of comorbidity, *Narkology*, **15** (8), 80 (2016) (In Russian)
7. Levola J., Aalto M., Holopainen A., Cieza A., Pitkänen 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).
8. 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).
9. 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).
10. Frolova G. A. The sulpiride correction of behavioral disorders in alcoholized white male rats with different degrees of depression, *Pathological physiology and experimental therapy*, **2**, 19 (2019). (In Russian)
11. Ismailova H. Yu., Agaev T. M., Semenova T. P. *Individual'nye osobennosti povedeniya (monoaminergicheskie mehanizmy) (Specific features of behavior (monoaminergic mechanisms))*, 228p. (Baky: Nyrlan, 2007). (In Russian)
12. Eshenko N. D. *Biohimiya 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)
13. Sashkov V. A., Sel'verova N. B., Ermakova I. V., Morenkov E. D. Neuroactive steroids in the brain and age and sex specificity of behavior and anxiety: An experimental study, *Human Physiology*, **5**, 556 (2009). (In Russian)
14. Mukai H., Takata N., Ishii H. T., Tanabe N., Hojo Y., Furukawa A., Kimoto T., Kawato S. Hippocampal synthesis of estrogens and androgens which are paracrine modulators of synaptic plasticity: synaptocrinology, *Neuroscience*, **3**, 757 (2006).
15. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties, *Psychopharmacology*, **28**, 139 (2003).
16. Fedotova Yu. O. Effects of stimulation and blockade of D2-dopaminergic receptors on behavior in gonadectomized male rats, *Neuroscience and Behavioral Physiology*, **5**, 544 (2016).
17. 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)
18. Goloenko I. M., Danilenko N. G., Kopytov A. V., Sinyavskaya M. G. Genetic factors of alcohol abuse predisposition, *Healthcare*, **8**, 25(2010) (In Russian)
19. 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).
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 povedeniya (Techniques and the basic experiments for the study of a brain and behavior)*, 399p. (Moscow: Higher School, 1991). (In Russian)
22. Amikishieva A. V. Behavioral phenotyping: up-to-date methods and equipment, *Proceedings VOGiS*, **13** (3), 259 (2009). (In Russian)
23. 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)
24. Sapronov 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)
25. 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, 22p. (Omsk, 1997). (In Russian)
26. Voronkov D. N. *Morphofunctional changes in neurons and neuroglia in nigrostriatal formations of the brain when modeling dysfunction of the dopaminergic system*. Avtoref. diss. s for a degree of the candidate of medical sciences, 26p. (Moscow, 1997). (In Russian)
27. Kirshenblat Ya. D. *Obshaya endokrinologiya (General endocrinology)*, 316p. (Moscow: Visshaya shkola, 1965). (In Russian)

28. 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).
29. 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).
30. 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).
31. 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)
32. 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)
33. 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)
34. 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)
35. Lelevich S. V., Lelevich V. V., Doroshenko E. M. Neurotransmitter changes in rat brain following acute alcohol intoxication, *Neurochemical Journal*, **4** (2), 137 (2010).
36. 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)
37. Oskolok L. N., Terentiev A. A. Pathophysiological aspects of chronic alcoholism, drug addiction and toxicomania, *Fundamental research*, **10**, 340 (2011). (In Russian)
38. 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)
39. 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)
40. 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)
41. Bogdanova S. A., Frolova G. A. The nature of the effect of sulphiride on the behavior indicators of gonadectomized male white rats in the test battery, depending on the initial level of activity in the open field, *Uchenie zapiski Krimskogo federalnogo yniversiteta im. V. I. Vernadskogo. Biologiya. Chimiya*, **4**, 3 (2018). (In Russian)
42. 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)
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).