

**ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ЕФЕКТІВ ІНТРАНАЗАЛЬНОГО  
ВИКОРИСТАННЯ ДНЕА ЗАДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПАТОЛОГІЧНОГО  
ПОТЯГУ ДО АЛКОГОЛЮ ТА РІВНЯ ЙОГО СПОЖИВАННЯ ЩУРАМИ  
ЗРІЛОГО ТА ПІДЛІТКОВО-ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДІВ ОНТОГЕНЕЗУ**

**Гейко Валентина Василівна,**

канд. біол. наук, доцент, провідний наук. співробітник,  
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»,  
Лабораторія нейрофізіології, імунології та біохімії, м. Харків, Україна

**Гейко Марія Сергіївна,**

лікар-психіатр I категорії КНП ХОР  
«Обласна клінічна наркологічна лікарня»,  
м. Харків, Україна

**Селюкова Тетяна Василівна,**

старший викладач кафедри психології діяльності в особливих умовах,  
Національний університет цивільного захисту України, м. Харків

**Вступ.** Резистентність емоційних та когнітивних розладів внаслідок зловживання алкоголем з урахуванням вікових особливостей їхнього формування зумовлюють високу актуальність пошуку ефективних радикальних методів лікування. Дегідроепіандростерон (ДНЕА) є поліфункціональним стероїдним гормоном, 90 % якого синтезується у наднирковій залозі, і 10 % – у яєчках від 7-річного віку з піком продукування у 20-25 років та з подальшим поступовим невпинним зниженням від 10 до 20 % у 65-річному віці, аж до рівня менш ніж 5 % – у 80 років. У зв'язку з цим, дефіцит ДНЕА супроводжується віковими змінами, які пов'язані з емоційним пригніченням (майже до депресії), зниженням імунітету та розвитком різноманітної соматичної патології. Відповідно до цього, уявлялося доцільним експериментальне дослідження екзогенного впливу ДНЕА у критичні періоди онтогенезу на емоційну поведінку та її зоосоціальну організацію у мікропопуляціях превентивно алкоголізованих тварин молодого і зрілого віку (Vetter-O'Hagen С., 2009). Такі етапи розвитку людини, з одного боку, характеризуються бурхливим статевим і психічним дозріванням, що

супроводжується підвищеною реактивністю нервово-психічної діяльності та сприяє девіантній поведінці зі схильністю до наркотизації (Guerra C., Pasual M., 2010; Spear L. P., 2010); з іншого боку, – зниженням продукції анаболічних стероїдних гормонів. Усе це може визначати вікові особливості формування алкогольної мотивації та можливості її корекції екзогенним введенням ДНЕА. Нездатність гормону долати ГЕБ при системному та пероральному введенні, зумовила застосування інтраназального способу його доставки у мозок внаслідок молекулярної дифузії через нюховий аналізатор (Graff C. L., Pollack G. M., 2005; Gartzandia O. et al., 2016; Singh K. et al., 2016; Erdő F. et al., 2018).

**Мета дослідження** – проведення порівняльного аналізу впливу ДНЕА на емоційну та зоосоціальну поведінку, рівень добровільного вживання та виразність потягу до етанолу у тривало алкоголізованих щурів різного віку.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводилися згідно Директиви Європейського парламенту (2010/63/EU та Ради Європейського Союзу «Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях (від 22.09.2010), Закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006).

У роботі використано 36 нелінійних самців лабораторних білих щурів дорослого і раннього зрілого віку (від 9 до 12 місяців,  $n = 20$ ) та пубертатного періоду онтогенезу (від 2 до 5 місяців,  $n = 16$ ) (Arnett J. J., 2004).

Етологічні спостереження здійснювали за умов попередньої 5-денної ізоляції в індивідуальних клітках з метою зняття досвіду соціальних відносин.

Характер зоосоціальних відносин вивчали у ситуації конкурентної взаємодії стохастично-підібраних пар тварин за умов мінімізації додаткових подразників у приміщенні звичного утримання у добовий період помірної емоційної активності ( $12^{00} - 14^{00}$ ). Враховували прояви афіліативного («дружелюбного») характеру: прагнення до спілкування, об'єднання, взаємодії (зооцентричний тип), а також – наявність альтернативних тенденцій: розвиток підлеглої (субмісивної) поведінки або прояви домінування, майже до

маніфестації агресивних дій (Гейко В. В., Абашева С. М., 2006).

Хронічну 30-денну алкоголізацію тварин 15%-м розчином етанолу (*ad libitum*) здійснювали від 9<sup>00</sup> до 16<sup>00</sup> у вільній груповій поведінці за умов звичного утримання та стандартного годування. На 5-му тижні щурів розміщували в ізольовані клітки для тестування індивідуального рівня вживання етанолу і води, а також визначення індексу надання переваги алкоголю у 2-пляшковому тесті. Індивідуальну дозу алкоголю (у г/кг) визначали з урахуванням маси тіла тварини, об'єму та щільності (0,78 г) вжитого етанолу.

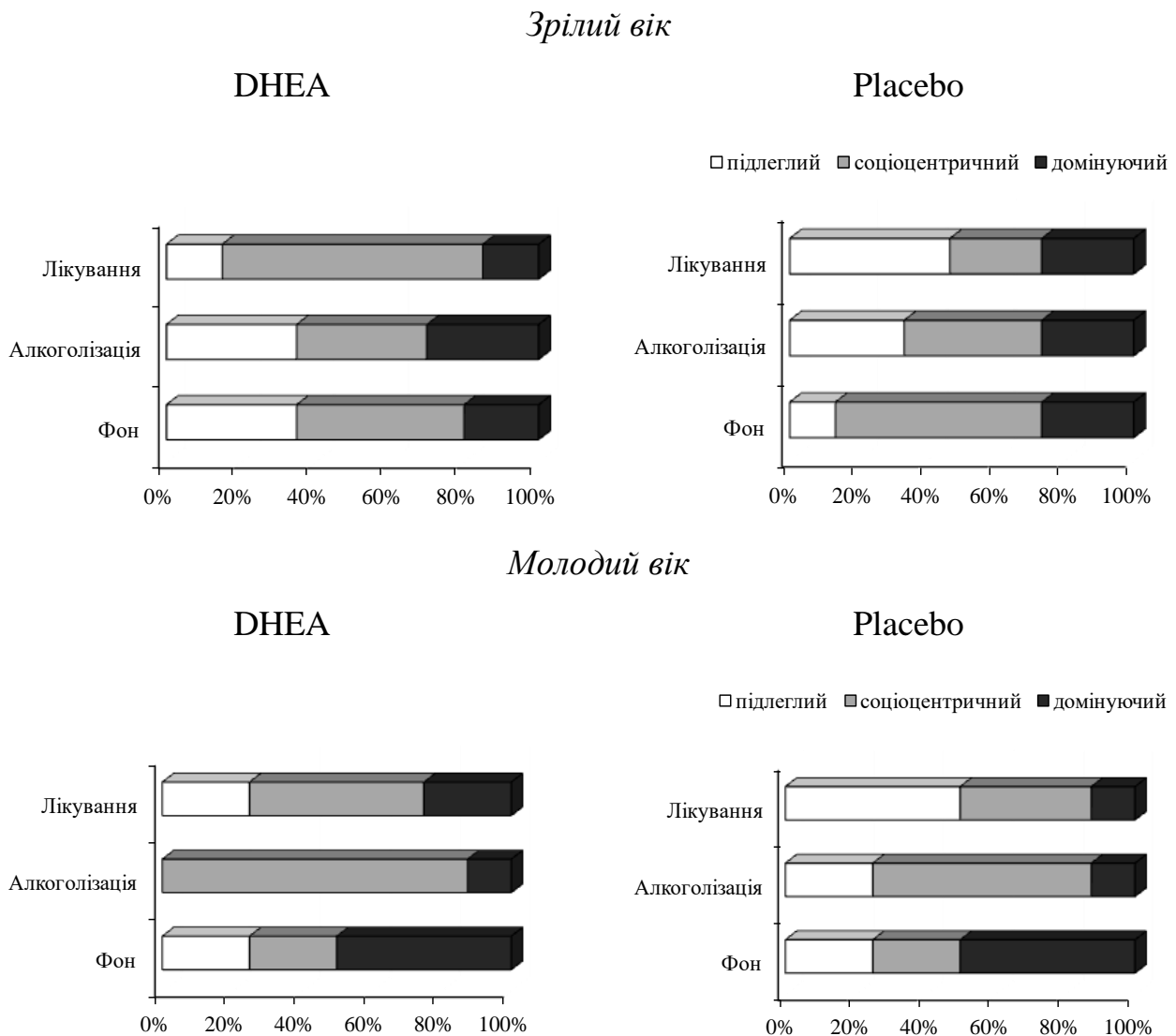
Розчин DHEA («AVANTI Polar Lipids, Inc.», USA) у рициновій олії для інтраназального введення готували з розрахунку 4000 мкг на 1000 мкл (4 мг/мл). Разова щоденна доза становила 160 мкг на тварину загальним об'ємом 40 мкл у 2 ніздрі. Як placebo застосовували рицинову олію.

Статистичну обробку результатів проводили із застосуванням програми «Microsoft Excel» (непараметричний t-критерій Стьюдента).

**Результати та обговорення.** Хронічні експериментальні дослідження тривалістю до 90 днів з використанням щурів дорослого (*зрілого*) і пубертатного (*молодого*) віку проводили в три етапи: I-й – вивчення вихідних показників зоосоціальної поведінки з визначенням рангових взаємовідносин тварин; II-й – вивчення їхніх змін через тривалу добровільну алкоголізацію з наступним індивідуальним тестуванням рівня вживання та надання переваги етанолу за умов його вибору у 2-пляшковому тесті; III-й – застосування курсового інтраназального введення DHEA або placebo з метою визначення його впливу на рівень мотивації до споживання алкоголю (Гейко В. В., Гейко М. С., 2023).

Після 30-денного доступу до алкоголю з урахуванням індексу надання його переваги у 2-пляшковому тесті у стані відміни тварин кожного віку розподіляли на підгрупи, з яких формували дві групи для вивчення впливу інтраназального введення DHEA на рівень мотивації до вживання алкоголю, кожна з яких складалася з 10 щурів зрілого і 8 щурів молодого віку.

Під час аналізу вікових особливостей зоосоціальної поведінки щурів показано, що *зрілі* тварини характеризувалися переважанням (55 %) зооцентричної спрямованості з приблизно однаковою представленістю субмісивного та домінантного типів відносин за умов групового утримання (рис. 1).



**Рис. 1. Вікові особливості впливу інтраназального введення DHEA на відносну представленість зоосоціальних типів поведінки у мікропопуляції лабораторних щурів зрілого і молодого віку**

Унаслідок тривалого вживання алкоголю відбувалося зниження прагнення до спілкування зі збільшенням виразності альтернативних тенденцій та появою еквівалентів агресивної поведінки: хаотичних рухів, тупотіння, бічного переміщення, відкидання та риття підстилки, вібрації хвоста,

імпульсивних перебіжок та завалювання конкурента на спину (Doremus T. L. et al., 2003).

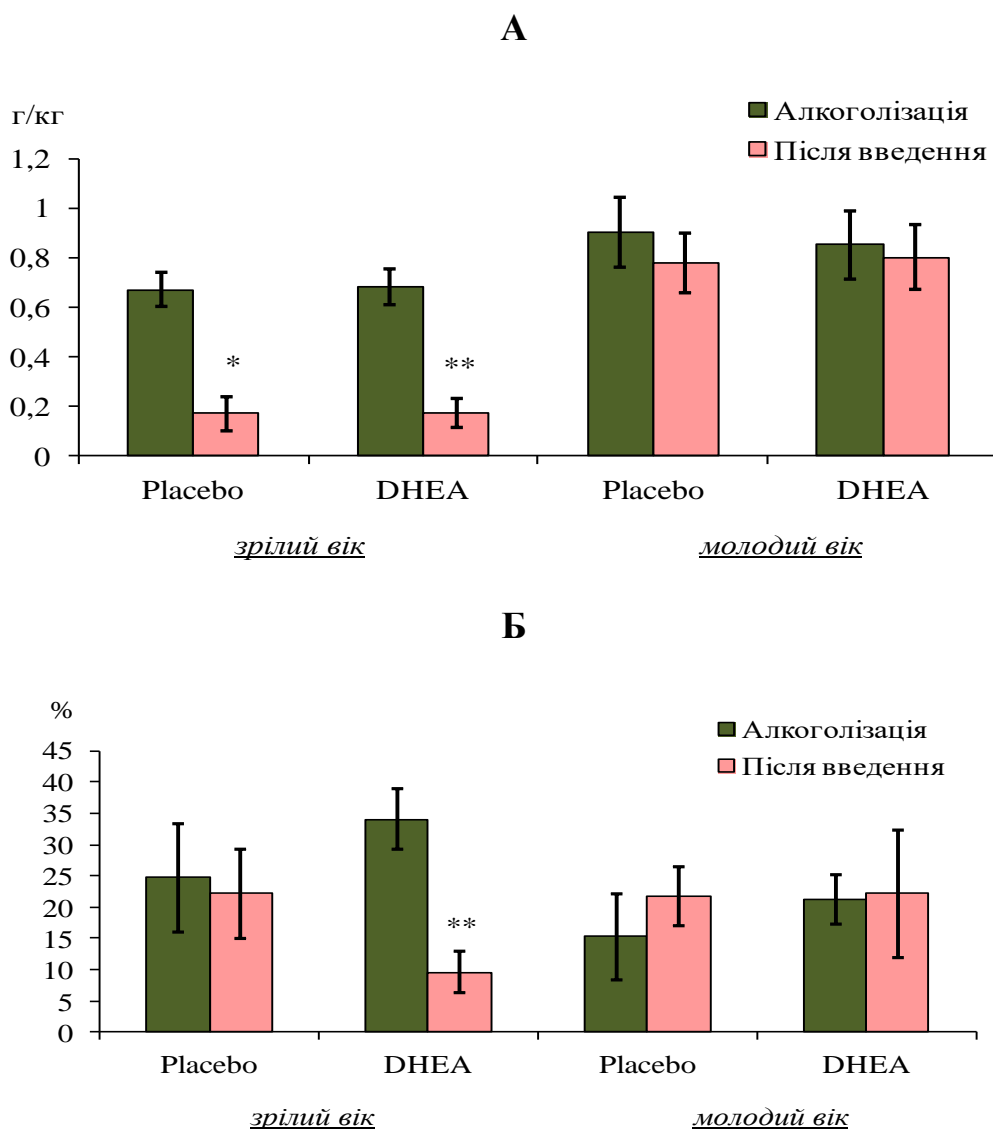
Поряд з цим, характер соціальних взаємовідносин *молодих* щурів підлітково-пубертатного періоду онтогенезу відрізнявся превалюванням (50 %) домінуючого типу поведінки, котрий, на відміну від його проявів у *зрілому* віці, не мав ознак певних агресивних тенденцій, обмежуючись алогрумінгом та м'яким короткочасним завалюванням конкурента з наступним заспокоєнням, нерідко з прикриванням очей та стиканням тіл (Varlinskaya, E. I., Spear L. P., 2009).

А той факт, що 30-денний вільний доступ до алкоголю сприяв підсиленню соціалізації на основі взаємного інтересу у природному наборі поведінкових актів обнюхування, лизання, фрагментів ігрової активності з переслідуванням тощо, відображав формування афіліативної спрямованості поведінки, що притаманна більшості лабораторних щурів як стадних тварин зі слабо вираженою соціальною ієрархією (Heckhausen H., 2003; Smith P. K., 1982). Усе це демонструвало комунікативні властивості етанолу за умов підвищеної психоемоційної напруженості періоду статевого дозрівання, що, як відомо, приваблює молодь до вживання алкогольних напоїв.

На цьому фоні вивчення впливу курсового 15-денного застосування ДНЕА сприяло суттєвому відновленню вихідного співвідношення соціально спрямованих тенденцій у поведінці, властивого тваринам *зрілого* віку, яке відображало нормалізуючі ефекти екзогенного нейростероїду на емоційно-афективну сферу. Водночас, у групі плацебо (контроль) відзначалося істотне збільшення кількості тварин субмісивного типу, що призводило до подальшого пригнічення соціально-спрямованих взаємовідносин, ймовірно, пов'язаного з некомпенсованим наростанням психоемоційного дискомфорту у стані відміни етанолу (рис. 1).

Поряд з цим, на даному етапі хронічного експерименту нейроетологічні ефекти ДНЕА у тривало алкоголізованих щурів *молодого* віку, що майже досягли репродуктивного періоду онтогенезу (від 4,5 до 5 місяців),

демонстрували аналогічний, притаманний дорослим тваринам нормалізуючий вплив на характер зоосоціальної поведінки, до речі, яка зазнала «позитивного» якісного впливу ще на етапі превентивної алкоголізації (Thomas S. E. et al., 2003; Douglas L. A. et al., 2004; Spear L. P., 2014). На користь цього, свідчить і схожий з дорослими розподіл типів взаємовідносин після алкоголізації у молодих тварин групи плацебо (контроль) з подальшим підвищенням (на 25 %) представленості підлеглого типу після «лікування» (рис. 1). Окрім етологічних спостережень, досліджували інтенсивність вживання етанолу та надання йому переваги після курсового інтраназального застосування DHEA (рис. 2).



**Рис. 2. Вікові особливості впливу DHEA на рівень вживання алкоголю (А)**

**та індекс надання переваги у 2-пляшковому тесті (Б):**

**\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*  $p \leq 0,001$  у порівнянні з алкоголізацією**

Показано, що у щурів *зрілого* віку, незалежно від прийому DHEA або плацебо, відбувалося суттєве ( $p \leq 0,001$ ) зниження на 75 % щотижневої індивідуальної дози добровільного вживання алкоголю (до 0,17 г/кг). За даними індексу надання переваги етанолу у 2-пляшковому тесті, який вірогідно ( $p \leq 0,001$ ) зменшувався на 74 %, відзначено виражений пригнічуючий вплив DHEA на рівень алкогольної мотивації, що свідчило про його можливий терапевтичний потенціал за умов психоемоційних розладів внаслідок тривалого вживання алкоголю на фоні вікового дефіциту нейростероїдного гормону.

У порівнянні з цим, щури *молодого* віку відрізнялися відсутністю певного впливу екзогенного нейростероїду як на рівень вживання етанолу, так і на індекс надання його переваги, що зумовлювалося істотною розбіжністю індивідуальних реакцій у межах дослідних груп, та, ймовірно, у свою чергу, вказувало як на стійкість щодо формування розладів емоційно-афективної складової зоосоціальної поведінки, так і на слабо виражене формування залежності до психоактивних речовин у період статевого дозрівання внаслідок ефективніших механізмів нейроадаптації (Varlinskaya E. I., Spear L. P., 2006; Koob G. F., 2013).

**Висновки.** Курсове інтраназальне застосування DHEA надає пригнічуючого впливу на алкогольну мотивацію та знижує рівень добровільного вживання алкоголю у тварин *зрілого* віку, що може свідчити про певний терапевтичний потенціал DHEA за умов емоційних розладів внаслідок тривалого вживання алкоголю на тлі вікового дефіциту нейростероїдного гормону. На відміну від цього, під час статевого дозрівання у підлітково пубертатному періоді онтогенезу, який характеризується найбільшою інтенсивністю ендогенної секреції DHEA, таких ефектів не виявлено.