

# Реалізація тривожності і агресивності у щурів з алкогольною залежністю в умовах зоосоціального конфлікту

О.В. Веселовська, А.В. Шляхова, Н.О. Левічева, Д.О. Бевзюк,  
О.Г. Берченко, О.О. Пріходько

ДУ “Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України”, Харків;  
e-mail: veselovskaelena4@gmail.com

*Метою роботи було вивчення особливостей взаємозв'язку тривожності та агресивності у щурів з алкогольною залежністю при моделюванні тривалої зооконфліктної ситуації. Нейроетологічні дослідження проведені з використанням багатопараметричного методу оцінки тривожності. Агресивність та субмісивність досліджували при створюванні агоністичних зіткнень внаслідок конфліктних соціальних взаємодій і психоемоційного стресу в умовах обмеженого простору за допомогою методики сенсорного контакту та тесту “перегородка”. Алкогольну залежність у щурів викликали добровільним прийомом алкоголізованої їжі. До дослідної групи увійшли щури, яких піддавали алкоголізації та агоністичним зіткненням, а до групи порівняння – з агоністичними зіткненнями. Алкоголізація щурів підвищувала базовий низький рівень тривожності. Конфронтаційні взаємовідносини викликали у 54% алкоголізованих щурів стабільно високий рівень імпульсної агресії разом з бажаною агресією і зниженням тривожності. При цьому у 46% щурів проявлялася субмісивна поведінка. У тварин, які мали базовий низький рівень тривожності і не піддавалися алкоголізації прояви агресії відзначали лише у 30% щурів і вони мали згасаючий характер у динаміці зооконфліктних відносин. Тварини з базовим високим рівнем тривожності за цих умов проявляли субмісивну поведінку. Таким чином, показана роль базового низького рівня тривожності у формуванні емоційних розладів: підвищення рівня тривожності при алкоголізації та домінування імпульсної та бажаної агресії в умовах зоосоціального конфлікту.*

*Ключові слова:* базовий рівень тривожності; агресивність; субмісивність; зоосоціальний конфлікт; алкогольна залежність.

## ВСТУП

Тривожність і агресивність – емоційні прояви, які мають епізодичний та тимчасовий характер, є важливими складовими захисної поведінки. Тривала дія таких факторів довкілля, як стреси різної природи, конфронтації у мікросоціумі призводить до імпульсивного прояву агресивності, а тривожність у цих умовах набуває затяжного характеру. При цьому вживання алкоголю, як анксиолітичного агента, викликає складні взаємовідносини тривоги, агресивності та алкоголю [1]. Низькі дози алкоголю сприяють агресії у експериментальних тварин, а високі дози викликають седативний ефект [2–5]. Послаблення тривоги при вжи-

ванні алкоголю залежить від базового рівня тривожності. Показано, що алкоголь знижує базовий високий рівень тривожності та підвищує базовий низький [6, 7]. Відміна алкоголю підсилює показники тривожності [7]. Проте механізми виникнення та реалізації емоційних реакцій тварин на тлі вживання алкоголю та його відміни в умовах агоністичних зіткнень є недостатньо дослідженими, що стає актуальним для розробки методів корекції емоційної поведінки.

Метою нашого дослідження було вивчення особливостей взаємозв'язку тривожності та агресивності у щурів з алкогольною залежністю при моделюванні тривалої зооконфліктної ситуації.

© О. В. Веселовська, А. В. Шляхова, Н. О. Левічева, Д. О. Бевзюк, О. Г. Берченко, О. О. Пріходько

## МЕТОДИКА

Дослідження проводили у хронічному експерименті на нелінійних білих лабораторних щурах статевозрілого віку з алкогольною залежністю (34 щурів дослідної групи) та тваринах групи порівняння (14 щурів). Експеримент проводили у 5 етапів: I етап – дослідження вихідних показників тривожності, II – хронічна алкоголізація, III – дослідження тривожності після хронічної алкоголізації, IV – моделювання зоосоціального конфлікту та визначення агресивних та субмісивних типів поведінки щурів, що вживали алкоголь, V – оцінка тривожності після моделювання зоосоціального конфлікту та тяги до вживання алкоголю.

Усі процедури з експериментальними тваринами схвалені Комісією з питань етики та деонтології ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» і виконані відповідно до «Загальноетичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2011), «Порядку проведення науковими установами дослідів та експериментів на тваринах» (№ 249 від 01.03.2012 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006).

Алкогольну залежність у щурів моделювали добровільним прийомом хліба, змоченого 25%-м розчином етанолу (в дозі 1,2 г/кг) протягом 30 діб. Потяг до алкоголю у щурів визначали наданням переваги алкогольної їжі неалкоголізованим.

Агоністичні зіткнення, що виникали внаслідок конфліктних зоосоціальних взаємодій та психоемоційного стресу досліджували при застосуванні моделі сенсорного контакту. Ця модель допускає одночасне формування як агресивного, так і субмісивного типів поведінки в результаті послідовного набуття досвіду перемог і поразок у конфронтаціях між тваринами. Для кількісної оцінки поведінкової активності щурів за цих умов було використано тест «перегородка» [8, 9]. Для дослідження кон-

курентної поведінки моделювали тривалу соціальну депривацію, пов'язану з утриманням дорослих самців в індивідуальних клітках протягом 5 діб для зняття ефектів групових взаємодій. Потім їх попарно розміщували в експериментальних клітках, розділених на два рівних відсіки прозорою перегородкою з отворами, яка давала змогу тваринам бачити, чути і сприймати запахи один одного, але попереджувала фізичний контакт (умови сенсорного контакту). Щодня тварин пересажували до незнайомого партнера за перегородкою – адаптація до зоосоціальних стимулів (феромонів), які є релізерами агресивної поведінки. Тестування поведінки починали за 2 доби після звикання тварин до нових умов утримання та сенсорного знайомства один з одним і надалі проводили щодня у другій половині доби (від 14.00 до 17.00). За 5 хв до тестування кришку клітки замінювали на прозоре оргскло (період активації тварин та адаптації до нових умов освітлювання). Потім протягом 5 хв реєстрували показники поведінки щурів біля перегородки. Для кількісної оцінки використовували такі показники, як латентний період (ЛП) першого підходу, число підходів до перегородки, загальний час перебування біля перегородки і середній час одного підходу. Також враховували вираженість орієнтовно-дослідницької та рухової активності тварин. Загальним часом перебування біля перегородки вважався термін, протягом якого щури торкалися перегородки передньою частиною тулуба. Середній час перебування біля перегородки за один підхід обчислювали як відношення загального часу перебування біля перегородки до числа підходів до неї під час тестування. Якщо тварина жодного разу не підходила до перегородки, то ЛП першого підходу дорівнював тривалості тестування – 300 с. Потім для ініціації «соціального конфлікту» перегородку вилучали і протягом 10 хв фіксували успіх чи поразку для кожного щура в агресивному зіткненні. Якщо щури не

виявляли агресивної поведінки, то ЛП першої атаки дорівнював усьому терміну тестування – 600 с. Для кількісної оцінки поведінки щурів в умовах клітки без перегородки використовували такі показники: ЛП переходу на територію партнера, ЛП першої атаки, число і загальний час атак, тривалість однієї атаки, а також час загального захисту (активного та пасивного), алогрумінг та грумінг. Крім цього, використовували інтенсивність агресії, яку обчислювали як відсоткове співвідношення загального часу атак та часу від початку першої атаки до закінчення тестування. Зважаючи на цей показник та враховуючи поведінку під час тестування, тварин розділяли на агресивний та субмісивний типи [8].

Індивідуальний рівень тривожності визначали за допомогою багатопараметричного методу оцінки тривожно-фобічних станів у щурів за сукупністю поведінкових реакцій у наборі етологічних тестів, оснований на створенні емоціогенної ситуації [10], а саме: ЛП спуску з висоти, ЛП проходження через отвір, ЛП виходу з “будиночку”, ЛП виходу з центра «відкритого поля», підрахунок горизонтальної, вертикальної та орієнтовно-дослідницької активності у тесті “відкрите поле”. Для всіх тестів встановлено єдині межі зміни вираженості відповідної реакції, що становило від 0 до 3 балів. Більша загальна оцінка відповідала більш високому рівню тривожності.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Excel» та пакета статистичних програм «Statistica 10.0» (непараметричні критерії Вілкоксона та Манна-Уїтні).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На I етапі експерименту визначали вихідний емоційний стан щурів за багатопараметричним тестом оцінки тривожності. У щурів дослідної групи загальний бал тривожності становив  $4,6 \pm 0,6$  бала, що відповідало базовому низькому

рівню тривожності тварин, шури груп порівняння були з базовим низьким ( $4,5 \pm 0,6$  бала) та базовим високим ( $9,1 \pm 1,1$  бала) рівнями тривожності (табл. 1; 2).

На II етапі у тварин дослідної групи моделювали алкогольну залежність. При тестуванні на потяг до алкоголю виявили, що тварини віддавали перевагу хлібу, змоченому алкоголем, ніж звичайному – швидко знаходили його (ЛП підходу становив  $14,6 \pm 6,2$  с) та відразу починали їсти (ЛП споживання алкогольної їжі сягав  $16,9 \pm 6,3$  с). У середньому у групі шури з’їдали 95,0% хліба, змоченого алкоголем, через  $213,7 \pm 54,3$  с. Ці результати свідчать про сформовану у щурів алкогольну залежність.

На III етапі оцінювали тривожність щурів дослідної групи після хронічної алкоголізації. В усіх щурів на фоні прийому чергової дози алкоголю виявили підвищення рівня тривожності до  $7,7 \pm 0,7$  бала. Вони проявляли емоції страху в ситуаціях, які були для них безпечними, що віддзеркалювалося підвищенням ЛП спуску з висоти, проходження через отвір, виходу з “будиночку” та з центра “відкритого поля”. Тварини були неактивні, малорухомі, про що свідчило зменшення горизонтальної та орієнтовно-дослідницької активності ( $P < 0,05$ ). Отже, вони демонстрували високу мотивацію до вживання алкоголю, а потяг до нього підвищував тривожність (див. табл. 1).

На IV етапі моделювали зоосоціальний конфлікт для виявлення агресивності та субмісивності тварин дослідної групи та груп порівняння. У щурів зі сформованою алкогольною залежністю (дослідна група) 54,0% щурів мали агресивний тип поведінки, а решта (46,0%) – субмісивний тип, що відображалось в вірогідній різниці середніх значень інтенсивності агресії у групах: 8,7 та 1,7% відповідно (рис. 1).

Результати першого дня дослідження в тесті “перегородка” показали, що тварини з алкогольною залежністю, які надалі проявляли агресивність, були рухливими та активно

Таблиця 1. Показники багатопараметричного методу комплексної оцінки тривожно-фобічних станів у щурів з алкогольною залежністю в умовах зоосоціального конфлікту

Показник	Фон		Алкогольна залежність		Агресивні зіткнення	
	субмісивний тип поведінки	агресивний тип поведінки	субмісивний тип поведінки	агресивний тип поведінки	субмісивний тип поведінки	агресивний тип поведінки
Загальний бал тривожності, бал	2,9 ± 0,6	5,5 ± 0,5***	6,8 ± 1,4*	11,1 ± 1,2*	7,0 ± 1,1*	7,8 ± 1,1
Спуск з висоти, с	5,6 ± 1,3	60,8 ± 40,2***	59,3 ± 18,6*	155,8 ± 25,3***	73,4 ± 28,4*	101,3 ± 48,7
Прохід через отвір, с	24,4 ± 16,0	58,5 ± 41,0	99,9 ± 30,9*	162,8 ± 18,3*	80,6 ± 29,7*	75,0 ± 38,0**
Вихід з «будиночку», с	72,0 ± 24,7	121,0 ± 35,3	96,8 ± 28,2	153,5 ± 27,5	127,3 ± 27,4	148,5 ± 32,5
Спроби виконання тестів, кількість	1,0 ± 0,5	1,5 ± 0,9	2,5 ± 0,9	3,8 ± 0,6*	2,9 ± 1,0	2,3 ± 1,3
Вихід з центру, с	17,5 ± 5,1	23,0 ± 12,6	28,0 ± 6,9*	24,8 ± 12,2	22,0 ± 5,7	19,3 ± 2,3
Латентний період повернення до центру, с	120,0 ± 15,8	137,8 ± 17,4	117,6 ± 21,6	142,0 ± 39,0	121,1 ± 22,1	127,3 ± 31,4
Повернення до центру, кількість	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,3	1,1 ± 0,5	0,5 ± 0,5	1,3 ± 0,6	1,0 ± 0,7
Горизонтальна активність, кількість	57,6 ± 9,8	52,8 ± 8,3	27,4 ± 6,7*	30,5 ± 12,6*	31,1 ± 6,8*	30,5 ± 5,1*
Орієнтовно-дослідна активність, Кількість	17,1 ± 3,5	10,8 ± 1,7	13,1 ± 3,8	9,0 ± 4,6	6,7 ± 1,6*	5,3 ± 0,8*
Грумінг, кількість	2,3 ± 0,6	1,5 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,0 ± 0,8	2,6 ± 0,8	1,5 ± 0,7
Вегетативні реакції, кількість	1,1 ± 0,4	0,8 ± 0,5	1,5 ± 0,5	0,3 ± 0,3	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,9

Примітка: тут і в табл. 2 \* $P < 0,05$  порівняно з фоном, \*\* $P < 0,05$  порівняно з алкогольною залежністю, \*\*\* $P < 0,05$  порівняно з субмісивним типом поведінки.

**Таблиця 2. Показники багатопараметричного методу комплексної оцінки тривожно-фобічних станів щурів в умовах зоосоціального конфлікту**

Показник, одиниці вимірювання	Фон		Після агресивних зіткнень	
	субмісивний тип поведінки	агресивний тип поведінки	субмісивний тип поведінки	агресивний тип поведінки
Загальний бал тривожності, бал	9,1 ± 1,1	4,5 ± 0,6**	8,5 ± 1,0	6,5 ± 1,5
Спуск з висоти, с	128,1 ± 22,1	73,5 ± 36,2	140,4 ± 21,2	96,5 ± 48,8
Прохід через отвір, с	44,5 ± 16,4	27,0 ± 11,3	66,6 ± 20,2	111,8 ± 41,3
Вихід з «будиночку», с	114,1 ± 27,4	67,5 ± 40,5	163,3 ± 17,7	58,8 ± 41,3
Вихід із центру	34,3 ± 8,0	14,5 ± 4,3	15,1 ± 3,5*	9,3 ± 1,3
Вихід у центр	181,0 ± 0,0	138,3 ± 42,8	158,0 ± 14,4	104,5 ± 44,3
Горизонтальна активність, кількість	14,1 ± 6,9	50,8 ± 8,9**	37,8 ± 5,7*	31,8 ± 11,6
Орієнтовно-дослідна активність, кількість	1,3 ± 0,6	6,0 ± 2,8*	4,0 ± 1,2	3,5 ± 1,8
Грумінг, кількість	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,3	2,2 ± 0,6*	1,0 ± 0,4
Вегетативні реакції, кількість	0,7 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,8 ± 0,5

обстежували клітку, проявляли інтерес до партнера. ЛП підходу до перегородки становив  $74,5 \pm 25,7$  с, середнє число підходів до перегородки було  $7,4 \pm 1,2$ , загальна тривалість підходів і середній час одного підходу відповідали  $43,1 \pm 7,1$  та  $5,4 \pm 1,1$  с. У тварини з алкогольною залежністю, які згодом проявляли субмісивну поведінку відзначалося гальмування орієнтовно-дослідної реакції та емоційної реакції. ЛП

першого підходу становив  $107,3 \pm 32,9$  с. Середнє число підходів до перегородки було  $6,5 \pm 1,9$ , загальна тривалість підходів і середній час одного підходу відповідали  $35,8 \pm 10,1$  та  $5,0 \pm 1,8$  с (рис. 2).

Після того як перегородку між двома відсіками вилучали, щури з агресивною спрямованістю поведінки швидко (через  $78,5 \pm 33,9$  с) переходили на половину партнера та залишалися на ній  $219,5 \pm 32,3$  с (рис.

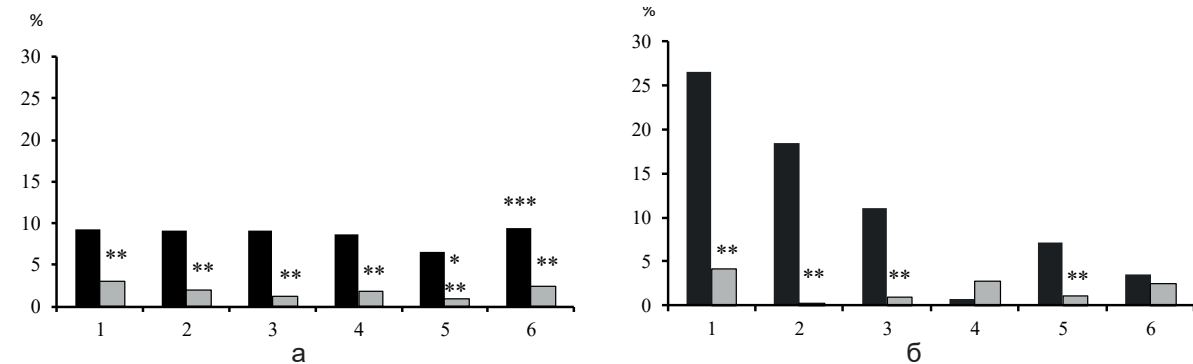


Рис. 1. Інтенсивність агресії в умовах зоосоціального конфлікту у щурів з алкогольною залежністю (а) та без вживання алкоголю (б): 1–6 – доби агресивних зіткнень; \* $P < 0,05$  порівняно з 1-ю добою, \*\* $P < 0,05$  порівняно зі значеннями у тварин з субмісивним типом поведінки, \*\*\* $P < 0,05$  порівняно з попередньою добою; чорні стовпчики – агресивний тип поведінки, сірі стовпчики – субмісивний тип поведінки

3, а, б). Вони демонстрували підвищену зацікавленість партнером, що проявлялося в досить тривалому алогрумінгу ( $28,2 \pm 5,9$  с), та загрозливу поведінку (розривання підстилки партнера). При цьому ЛП першої атаки сягав  $150,4 \pm 43,1$  с, число атак –  $8,3 \pm 1,4$  ум. од.; загальна та середня тривалість атак відповідали  $36,7 \pm 9,2$  та  $5,3 \pm 1,9$  с (рис. 4). При спробах нападу з боку партнера, у шурів цієї групи переважав активний захист (див. рис. 3, в), тварини виявляли високу орієнтовно-дослідну активність та грумінг (див.

рис. 3, д, е). Інтенсивність агресії у шурів з агресивною спрямованістю поведінки при першому агоністичному зіткненні становила 9,3% (див. рис. 1).

У тварин з субмісивною спрямованістю поведінки після того як перегородку між двома відсіками вилучали, ЛП переходу подовжувався до  $121,8 \pm 43,3$  с, час перебування на чужій території сягав  $113,9 \pm 32,9$  с (див. рис. 3). Тварини проявляли підкорення при нападі чи погрозі нападу агресора, рідко – активний захист (рис. 4). Інтенсивність

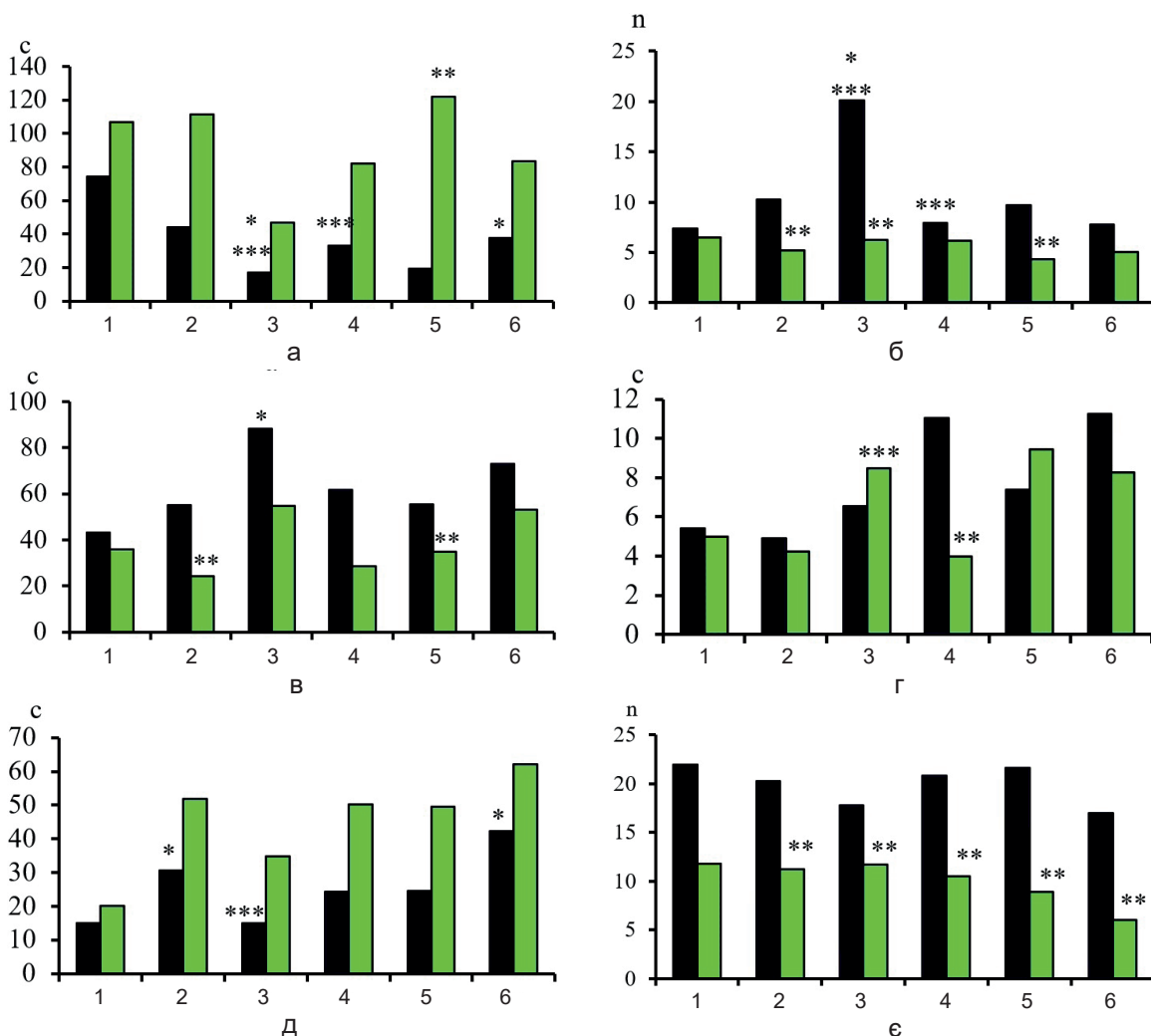


Рис. 2. Поведінка алкоголізованих шурів агресивного (чорні стовпчики) та субмісивного (сірі стовпчики) типів у тесті “перегородка”: а – латентний період першого підходу, б – число підходів, в – загальний час підходів, г – грумінг; д – вертикальні стійки та обнюхування; 1–6 – доби агресивних зіткнень; \* $P < 0,05$  порівняно з вихідними значеннями, \*\* $P < 0,05$  порівняно зі значеннями у тварин з агресивним типом поведінки, \*\*\* $P < 0,05$  порівняно з попередньою добою



агресії становила 3,1% (див. рис. 1).

На 2-гу добу після перемоги у першому агоністичному зіткненні поведінка щурів з агресивною спрямованістю у тесті “перегородка” змінилася: вони швидше та частіше підходили до перегородки та довше затримувалися біля неї. Надалі на 3–6-ту доби ЛП першого підходу до перегородки був нижчим від фонового значення на 3-тю та 6-ту доби ( $P < 0,05$ ). Водночас на 3-тю

добу вірогідно зростало число та загальний час підходів до перегородки. Середній час одного підходу до перегородки поступово збільшувався. Протягом усього дослідження тварини не втрачали інтерес до партнера за перегородкою, що відображалось в короткому ЛП першого підходу, стабільному числі та загальному часу підходів до перегородки. Слід зазначити, що орієнтовно-дослідні реакції щурів протягом експерименту зберігалися

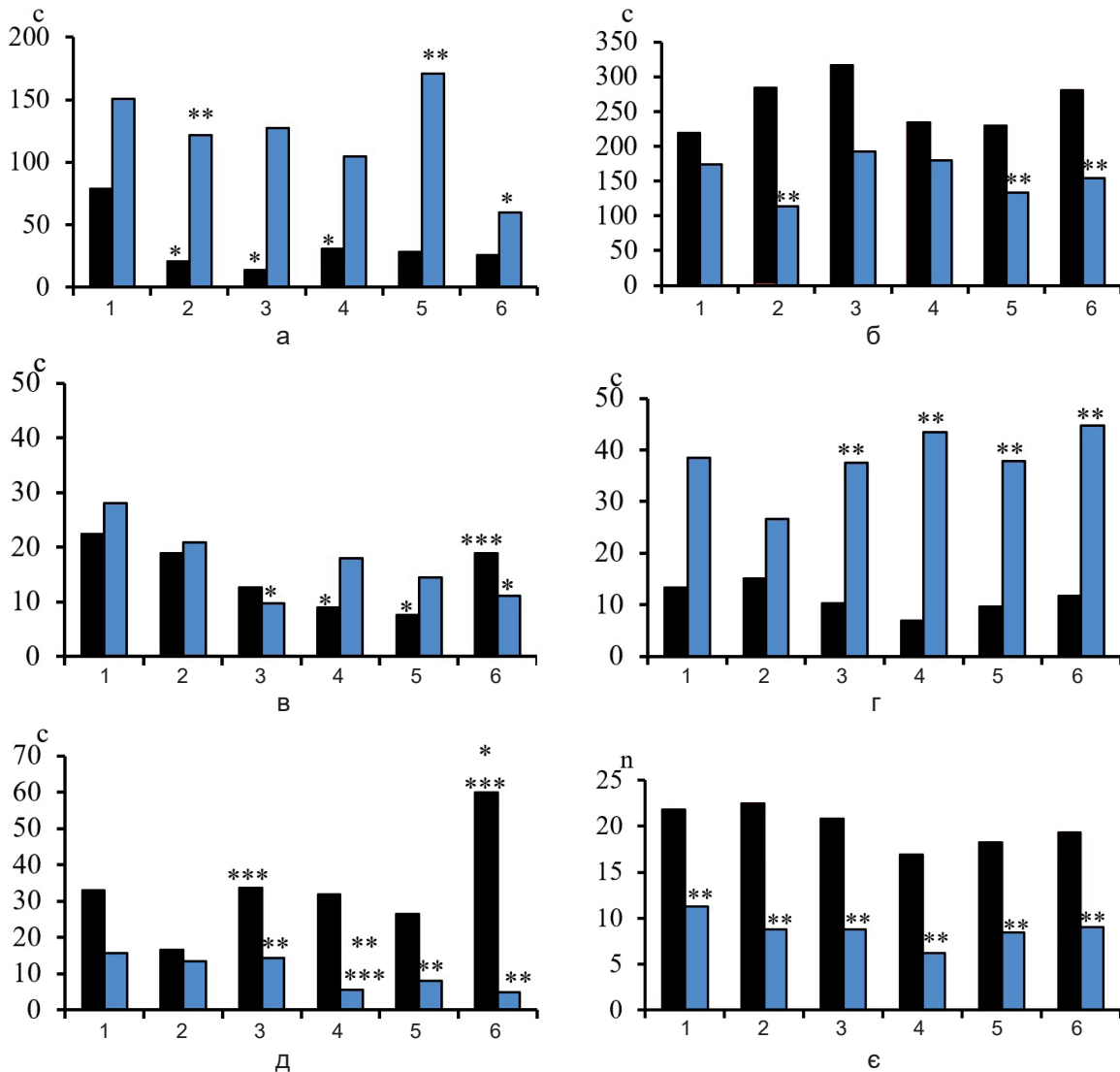


Рис. 3. Поведінка алкоголізованих щурів агресивного (чорні стовпчики) та субмісивного (сірі стовпчики) типів при агоністичних зіткненнях: а – латентний період переходу, б – час перебування на чужій території, в – час активної захисту, г – час пасивної поведінки, д – грумінг, е – вертикальні стійки та обнюхування; 1–6 – доби агресивних зіткнень; \* $P < 0,05$  порівняно з вихідними значеннями, \*\* $P < 0,05$  порівняно зі значеннями у тварин з агресивним типом поведінки, \*\*\* $P < 0,05$  порівняно з попередньою добою

на високому рівні. До того ж, зростав час грумінгу на 2-гу та 6-гу доби ( $P < 0,05$ ) порівняно з фоновими значеннями.

Щури з субмісивною спрямованістю поведінки внаслідок поразки в першому агоністичному зіткненні в тесті «перегородка» були пасивні. При цьому кількісні показники поведінки біля перегородки достовірно не змінювалися. На 3-тю добу щури з субмісивною спрямованістю поведінки швидше підходили до перегородки і довше затримувалися біля неї, що виявлялося в зниженні до мінімальних значень ЛП першого підходу ( $46,9 \pm 23,7$  с) і зростанні середнього та

загального часу підходів до перегородки ( $54,9 \pm 16,1$  та  $8,5 \pm 2,3$  с). З 4-ї по 6-ту добу агресивних зіткнень відмічали підвищення ЛП першого підходу до перегородки, щури були малоактивні, не проявляли інтересу до партнера за перегородкою, частіше сиділи в далекому куті клітки спиною до перегородки, довго умивалися, іноді спали (див. рис. 2). Тобто у щурів субмісивного типу на фоні фізичного виснаження розвивалися процеси гальмування у структурах лімбіко-неокортикальної системи мозку [11].

Вилучення перегородки виявило високий і стабільний рівень показників агресивності

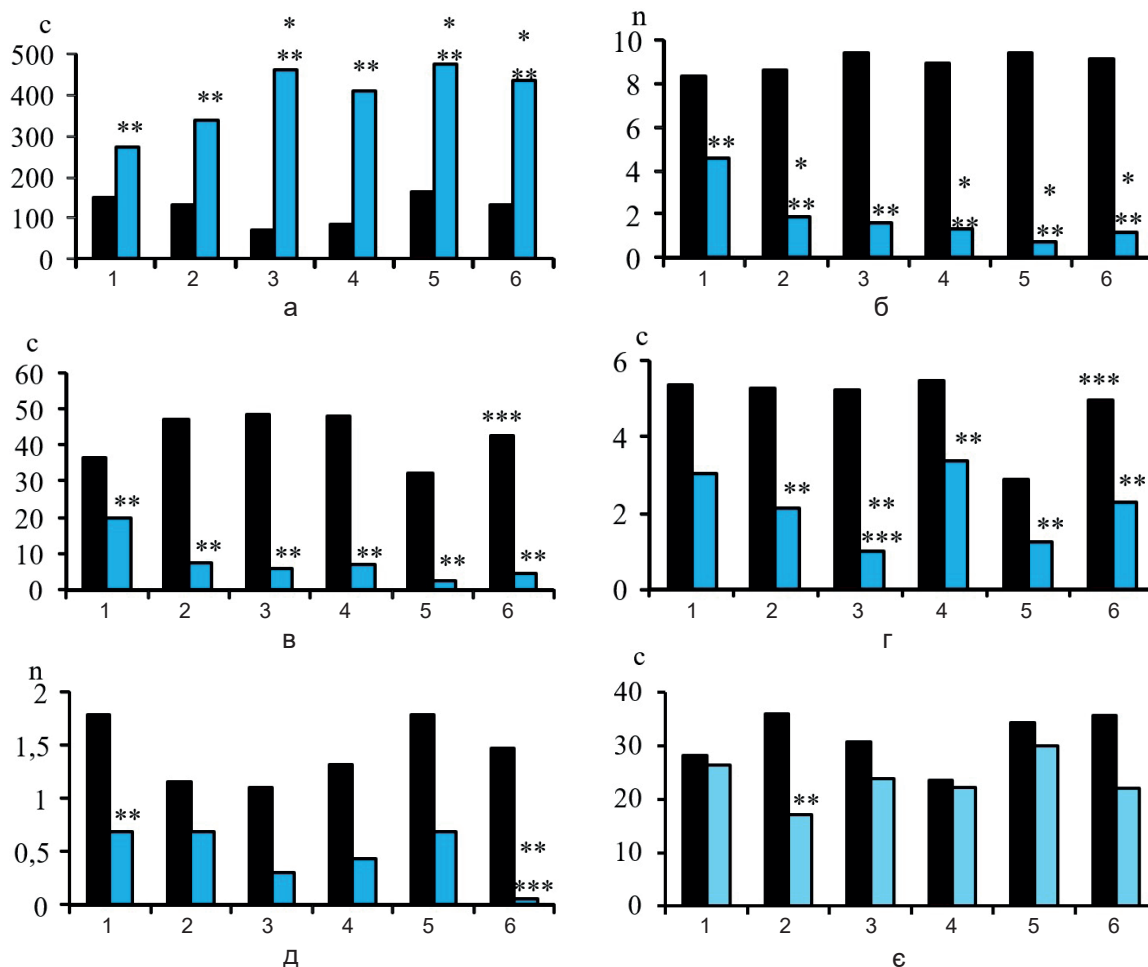


Рис. 4. Показники агресивної поведінки алкогологізованих щурів агресивного (чорні стовпчики) та субмісивного (сірі стовпчики) типів при агоністичних зіткненнях: а – латентний період першої атаки, б – кількість атак, в – загальний час атак, г – середній час атак, д – розривання чужої підстилки, е – алогрумінг; 1 – вихідні значення (до агресивних зіткнень), 2–6 – доби агресивних зіткнень; \* $P < 0,05$  порівняно з вихідними значеннями, \*\* $P < 0,05$  порівняно зі значеннями у тварин з агресивним типом поведінки, \*\*\* $P < 0,05$  порівняно з попередньою добою



у алкоголізованих щурів, які мали досвід першої перемоги над партнером під час агоністичних зіткнень (див. рис. 4). Слід відзначити, що щури-агресори після отриманої перемоги проявляли позитивні емоційні реакції у вигляді подовженого алогрумінгу, як віддзеркалення винагороди за отриману перемогу над партнером. Імовірно, підкріплення ефектів перемоги при агоністичних зіткненнях можна оцінювати як прояв бажаної агресії – задоволення. Такий вид агресії відзначають при дії провокуючих факторів та пов'язують з активацією нейронних механізмів *nucleus accumbens* – структури мозку відповідальною за винагороду та з пригніченням активності відділів латеральної префронтальної кори [9, 12]. Тривалий прийом алкоголю є одним із факторів підвищення агресивного фенотипу [13]. За цих умов отримання бажаної агресії підтримується активацією дофамінергічних механізмів вентрально-теgmentальної ділянки [14] та активацією іонотропних глутаматних рецепторів інтернейронів префронтальних відділів неокортекса [15, 16].

Оскільки партнер з субмісивною спрямованістю поведінки не проявляв агресії, за цих умов час активного захисту у агресора поступово знижувався та досяг мінімальних значень на 4-ту та 5-ту доби ( $P < 0,05$ ; див. рис. 3, в, г). Час грумінгу не змінювався протягом 5 діб дослідження та вірогідно підвищувався на 6-ту добу, орієнтовно-дослідні реакції, як і у тесті “перегородка”, були значно вираженими протягом усього періоду експерименту (див. рис. 3, д, є). Такі зміни показників агресивної поведінки збігалися з динамікою індексу агресивності тварин, який зберігався на високому рівні протягом експерименту за виключенням незначного зниження на 5-ту добу (див. рис. 1). При відкритій перегородці щури з субмісивною спрямованістю поведінки з 2-ї доби до кінця дослідження агоністичних зіткнень не відразу переходили на чужу територію, ЛП переходу у них поступово знижувався (крім 5-ї доби), при

цьому час перебування на території партнера не змінювався (див. рис. 3). Тварини майже не проявляли агресивну поведінку відносно партнера: ЛП першої атаки підвищувався (на 3, 5 та 6-ту доби;  $P < 0,05$ ), знижувалася кількість (за виключенням 3-ї доби) та час атак ( $P < 0,05$ ). Однак спостерігали прояви скритої агресії, що виражалося у розриванні чужої підстилки та алогрумінгу (див. рис. 4). Тварини іноді виявляли і аверсивну поведінку, спрямовану на активний захист (рятування) від нападів з боку партнера, а деякі – безумовно-рефлекторні реакції уникання небезпечної ситуації. На 3-тю та 6-ту доби експерименту час активного відбиття атак був мінімальним (див. рис. 4). При цьому щури знаходилися, в основному, на своїй території, у них знижувались емоційні та орієнтовно-дослідні реакції, вони були подавлені, пригнобилені (див. рис. 3, д, є). Слід зазначити, що максимальна агресивність у них спостерігалася на 1-шу добу, а в наступні дні – знижувалася практично до нуля – на 5-ту добу ( $P < 0,05$ ). Індекс інтенсивності агресії у щурів з агресивним типом поведінки значно перевищував ( $P < 0,05$ ) показник щурів з субмісивним типом протягом усіх діб дослідження (див. рис. 1).

Тестування на потяг до алкоголю показало підсилення алкогольної мотивації після агоністичних зіткнень у усіх щурів незалежно від типу емоційної поведінки. Тварини швидше підходили до алкоголізованої їжі (ЛП першого підходу становив  $3,1 \pm 0,6$  с;  $P < 0,05$ ), одразу починали її їсти, повністю (100%) з'їдали її протягом  $195,4 \pm 28,9$  с. Певно, підсилення алкогольної мотивації після зоосоціальних зіткнень у щурів з агресивною та субмісивною поведінкою зумовлено тим, що нейронні механізми лімбіко-неокортикальної системи мозку, які забезпечують емоційну поведінку за певних умов є і матрицею для формування алкогольної залежності. Виявлені при цьому складні нейроадаптивні нейрохімічні зміни в системі нейромедіаторного дофамін- та

ГАМК-ергічного забезпечення, сприяють підвищенню прийому алкоголю [17]. У мишей з нокаутом гену рилізінг-фактора кортикотропіну (CRF-R<sub>1</sub>) посилювалося вживання алкоголю майже втричі після короточасних конфронтацій [18].

Тварини, групи порівняння з базовим високим рівнем тривожності ( $9,1 \pm 1,1$  бала) в умовах зоосоціального конфлікту проявляли лише субмісивний тип поведінки, а тварини з базовим низьким рівнем тривожності ( $4,5 \pm 0,6$  бала) подібно щурам з алкогольною залежністю (дослідна група) – як агресивний, так і субмісивний типи поведінки (див. табл. 2). Агресія у цих щурів в умовах тривалої зооконфліктної ситуації на відміну від щурів з алкогольною залежністю мала згасаючий характер (див. рис. 1), що збігається з літературними даними [19] про зниження рівня агресії у процесі антогоністичних зіткнень у щурів-агресорів, які не вживали алкоголь.

Отже, базовий рівень тривожності, як свідчать показники емоційної поведінки щурів дослідної групи та груп порівняння, має провідне значення в формуванні емоційних реакцій у відповідь на зооконфліктну ситуацію. Базовий високий рівень тривожності в умовах зоосоціального конфлікту формує лише субмісивний тип поведінки, а базовий низький – як субмісивні, так і агресивні типи реакції, але якісні характеристики агресивних відповідей, їх інтенсивність та динаміка зумовлена фактором алкоголізації.

На V етапі досліджень проводили тестування тривожності у тварин дослідної та груп порівняння після агоністичних зіткнень. За цих умов послаблення тривожності виявлено у тварин-агресорів з алкогольною залежністю, водночас у субмісивних тварин з алкогольною залежністю тривожність залишилася на рівні показників, які були після алкоголізації. У агресивних та субмісивних тварин груп порівняння вона не змінилася після агоністичних зіткнень (див. табл. 1, 2).

Певно, послаблення тривожності, яку

виявили у агресивних тварин з алкогольною залежністю, спричинено включенням в спектр агресивних дій бажаної агресії, яка активує систему позитивного підкріплення та викликає задоволення від одержаної перемоги над партнером.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено провідне значення базового низького рівня тривожності в особливостях формування емоційних розладів при алкоголізації та агоністичних зіткненнях.

2. Показано, що у щурів з базовим низьким рівнем тривожності алкоголізація підвищує тривожність.

3. Зоосоціальні взаємодії та психоемоційний стрес у щурів з алкогольною залежністю та базовим низьким рівнем тривожності викликають імпульсну агресію, що підтримується на стабільному рівні з включенням до спектра агресивних дій бажаної агресії. Така поведінка щурів сприяє зниженню тривожності, яка була підвищена внаслідок алкоголізації.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**O.V. Veselovska, A.V. Shliakhova,  
N.O. Levicheva, D.O. Bevzyuk, O.G. Berchenko,  
O.O. Prihodko**

## REALIZATION OF ANXIETY AND AGGRESSION IN RATS WITH ALCOHOL DEPENDENCE IN THE CONDITIONS OF ZOOSOCIAL CONFLICT

*SI "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv;  
e-mail: veselovskaelena4@gmail.com*

The aim of the work was to study the features of the relationship between anxiety and aggressiveness in rats with alcohol dependence when modeling a long-term zoo conflict

situation. Neuroethological studies were carried out using a multi-parameter method for assessing anxiety. Aggressiveness and submissiveness were studied when creating agonistic collisions as a result of conflict social interactions and psycho-emotional stress in a confined space using the sensory contact technique and the “partition” test. Alcohol dependence in rats was caused by voluntary intake of alcoholized food. The experimental group consisted of rats subjected to alcoholization and agonistic collisions. The comparison group included rats with agonistic collisions. Alcoholization of rats increased the baseline low level of anxiety. Confrontational relationships caused in 54% of alcoholized rats a consistently high level of impulsive aggression together with the desired aggression and a decrease in anxiety. At the same time, 46% of rats exhibited submissive behavior. In animals that had a baseline low level of anxiety and were not subjected to alcoholization, manifestations of aggression were noted only in 30% of rats and they had a fading character in the dynamics of zoo conflict relations. Animals with a baseline high level of anxiety exhibited submissive behavior under these conditions. Thus, the role of a basic low level of anxiety in the formation of emotional disorders was shown: an increase in the level of anxiety in alcoholism and the dominance of impulsive and desired aggression in conditions of zoosocial conflict.

Key words: the basic level of anxiety; aggression; submissiveness; zoosocial conflict; alcohol dependence.

## REFERENCES

1. Silberman Y, Bajo M, Chappell AM, et al. Neurobiological mechanisms contributing to alcohol-stress-anxiety interactions. *Alcohol*. 2009;43(7):509-19.
2. Murphy CM, Winters J, O'Farrell TJ, et al. Alcohol consumption and intimate partner violence by alcoholic men: comparing violent and nonviolent conflicts. *Psychol Addict Behav*. 2005;19(1):35-42.
3. Takahashi A, Kwa C, Debold JF, Miczek KA. GABAA receptors in the dorsal raphe, nucleus of mice: escalation of aggression after alcohol consumption. *Psychopharmacology*. 2010;211:467-77.
4. Weerts EM, Tornatzky W, Miczek KA. Prevention of the pro-aggressive effects of alcohol in rats and squirrel-monkeys by benzodiazepine receptor antagonists. *Psychopharmacology*. 1993;111:144-52.
5. Miczek KA, Weerts EM, Debold JF. Alcohol, benzodiazepine-GABAA receptor complex and aggression: ethological analysis of individual differences in rodents and primates. *J Stud Alcohol, Suppl*. 1993;11:170-79.
6. Berchenko OG, Titkova AM, Veselovska OV, et al. Emotional behavior, neurophysiological mechanisms and neurosteroid regulation in rats with alcohol dependence. Use of psychoactive substances during the COVID-19 pandemic. *Matt. XXI sciences practice conference with international participation. Dovzhenkivsky Readings*. 2021: 8-11. [Ukrainian].
7. Kliethermes CL. Anxiety-like behaviors following chronic ethanol exposure. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;28:837-50.
8. Kudryavtseva NN. Use of the “partition” test in the behavioral and pharmacological experiments. *Russ Fiziol Zh IM Sechenova*. 2002; 88(1): 90-105. [Russian].
9. Golden SA, Jin M, Shaham Y. Animal models of (or for) aggression reward, addiction, and relapse: behavior and circuits. *J Neurosci*. 2019;22;39(21):3996-4008.
10. Rodina VI, Krupina NA, Kryzhanovskii GN, Oknina NB. A multiparameter method for the complex evaluation of anxiety-phobic states in rats. *Zh Vyssh Nerv Deiat im IP Pavlova*. 1993; 43(5): 1006-17. [Russian].
11. Berchenko OG, Titkova AM, Shliakhova AV, Veselovska OV, Prikhodko OO. Peculiarities of neuroregulatory mechanisms of adaptation under alcohol dependence (experimental study). *Ukr Visnyk Psykhonevrolohi*. 2009;29;2(107): 36-40. [Ukrainian].
12. Chester DS, DeWall CN. The pleasure of revenge: retaliatory aggression arises from a neural imbalance toward reward. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2016; 11; 7: 1173-82.
13. Didone V, Masson S, Quoilin C, et al. Correlation between ethanol behavioral sensitization and midbrain dopamine neuron reactivity to ethanol. *Addiction Biol*. 2016; 21 (2): 387-96.
14. Wise RA, McDevitt RA. Drive and reinforcement circuitry in the brain: origins, neurotransmitters, and projection fields. *Neuropsychopharmacology*. 2018; 43(4): 680-89.
15. Newman EL, Terunuma M, Wang TL, et al. A Role for prefrontal cortical NMDA receptors in murine alcohol-heightened aggression. *Neuropsychopharmacology*. 2018; 43(6):1224-34.
16. Covington HE, Newman EL, Tran S, et al. The urge to fight: persistent escalation by alcohol and role of NMDA receptors in mice. *Front Behav Neurosci*. 2018; 12; 206.
17. Heinz A, Beck A, Meyer-Lindenberg A, et al. Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nature Rev Neurosci*. 2011;12: 400-13.
18. Sillaber I, Rammes G, Zimmermann S, et al. Enhanced and delayed stress-induced alcohol drinking in mice lacking functional CRH1 receptors. *Science*. 2002; 296: 931-33.
19. Veselovskaya EV, Shlyakhova AV. Influence of the level of phobia on the behavioral strategy of rats under conditions of agonistic collisions. *Mental Health*. 2009; 2: 57-62. [Russian].

*Матеріал надійшов  
до редакції 19.05.2022*