

Модуляція прогестероном тривожності та активності дофамінергічної мезолімбаїчної системи мозку у щурів з алкогольною залежністю і за умов зоосоціального конфлікту

О.Г. Берченко, А.В. Шляхова, О.В. Веселовська, А.М. Тіткова, Н.О. Левічева

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології» НАМН України; e-mail: nbi.inprn@ukr.net

Екзогенна модуляція прогестероном центральних нейростероїдних механізмів регуляції тривожності та її важливого компоненту – активності мезолімбаїчної дофамінергічної системи – є перспективним методом корекції розладів емоційної поведінки. Досліджували вплив інтраназального введення прогестерону на базовий рівень тривожності та активність дофамінергічної мезолімбаїчної системи мозку у щурів із алкогольною залежністю та при зоосоціальному конфлікті. Нейроетологічні експерименти проведено з використанням методики оцінки індивідуального рівня тривожності. Вміст катехоламінів (дофаміну, норадреналіну, адреналіну) визначали у структурах мозку за допомогою метода імуноферментного аналізу. Емоційний стрес, а саме зоосоціальну нестабільність та конфронтаційні взаємодії, моделювали з застосуванням методики сенсорного контакту та тесту «пергородка». Алкогольну залежність у щурів викликали добровільним прийомом алкоголізованої їжі. Прогестерон вводили інтраназально у дозі 80 мкг на тварину. Показано, що рівень тривожності у щурів в умовах алкогольної залежності та емоційного стресу пов'язаний з дофамін- та адренергічними порушеннями в вентральній тегментальній зоні та nucleus accumbens. Анкіолітичні ефекти прогестерону виявляються у стримуванні зростання тривожності після дії емоційного стресу у щурів з алкогольною залежністю та її пригніченні при повторному впливі емоційного стресу. Таким чином, збалансована активація дофамінергічної мезолімбаїчної системи під час введення прогестерону призводила до формування нового алостатичного стану щурів зі зниженням рівня тривожності. Ключові слова: базовий рівень тривожності; катехоламіни; емоційний стрес; алкогольна залежність; інтраназальне введення прогестерону.

ВСТУП

Тривога і алкогольна залежність розглядаються як взаємопов'язані психічні стани організму, які ініціюють або підсилюють один одного [1, 2]. Їх причинно-наслідкові зв'язки зумовлені загальними нейробиологічними механізмами регуляції. При цьому центральне місце відводиться мигдалеподібному комплексу, структурі мозку, яка регулює емоції та реакції на стрес, та її нейрональним зв'язкам з гіпокампом, гіпоталамусом, вентральною тегментальною зоною (VTA) та nucleus accumbens (N. Acc) [3, 4]. Головна функція в цих процесах нале-

жить фронтальному неокортексу. Високий рівень тривоги при алкогольній залежності пов'язаний з дисфункцією дофамінергічної мезолімбаїчної системи мозку [5, 6]. Центральна нейростероїдна регуляція виступає потужним фактором ендогенної модуляції дофамінергічної системи і психоемоційних станів мозку [7]. Показано, що прогестерон, який має нейропротекторні та нейрогенеративні властивості, пригнічує тривогу та потяг до речовин з адиктивним потенціалом [8, 9]. Заслуговує на увагу метод цільової доставки ліків у головний мозок через інтраназальне введення [10]. Тому актуальним може бути

пригнічення рівня тривожності, яка виникає внаслідок алкогольної залежності та емоційного стресу, за допомогою такого методу введення прогестерону. Це сприяє застосуванню низьких доз препарату, зниженню ризиків виникнення побічних ефектів і є перспективним для клінічної практики.

Метою нашої роботи було дослідження впливу інтраназального введення прогестерону на базовий рівень тривожності та активність дофамінергічної мезолімбічної системи мозку у щурів із алкогольною залежністю та при зоосоціальному конфлікті.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили у хронічному експерименті на 30 нелінійних білих лабораторних щурах-самцях 5-6-місячного віку масою від 270 до 320 г.

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).

Індивідуальний рівень тривожності у щурів визначали за допомогою багатопараметрового тесту на всіх етапах дослідження: у вихідному стані, після формування алкогольної залежності, зоосоціального конфлікту, системного введення розчину прогестерону, а також перед повторними агресивними зіткненнями [11]. 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 визначали за ознакою надання переваги алкоголізованій їжі. Надалі у щурів на фоні прийому алкоголю моделювали емоційний стрес, який включав дві складові: зоосоціальну

нестабільність та конфронтаційні зіткнення [11]. Розчин прогестерону в рициновій олії в дозі 80 мкг на тварину вводили інтраназально протягом 10 діб на фоні відміни алкоголю.

Забір біологічного матеріалу для біохімічних досліджень здійснювали в кінці експерименту; у групах з впливом прогестерону – через 30 хв після останнього інтраназального введення гормону. У вентральній тегментальній зоні (VTA) і nucleus accumbens (N. Acc) визначали вміст катехоламінів (дофаміну, норадреналіну, адреналіну) методом імуноферментного аналізу з детекцією оптичної щільності на імуноферментному аналізаторі фірми «Stat-Fax 2100» (США) за допомогою наборів «TriCat TM ELISA» фірми «IBL International GmbH» (Німеччина).

Статистичну обробку результатів етологічного дослідження проводили за допомогою програми Exel, статистичних програм Statistica 10.0 (непараметричні критерії Вілкоксона та Манна-Уїтні). Достовірність результатів біохімічного аналізу оцінювали за критерієм t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тестування тривожності у інтактних тварин виявило базові низький та високий рівні. Довготривала алкоголізація викликала підвищення ($P < 0,05$) тривожності у всіх щурів. Після моделювання зооконфліктної ситуації у тварин з низьким базовим рівнем вона залишалась високою. У разі конфліктної ситуації щури демонстрували субмісивний тип поведінки. У тварин з базовим високим рівнем тривожності вона пригнічувалася та проявлявся агресивний тип поведінки (рисунок; табл. 1). Ці результати підтверджуються даними наших попередніх досліджень [11].

Після інтраназального введення прогестерону рівень тривожності у тварин з базовим низьким рівнем не змінився. Загальний бал тривожності у них сягав $7,6 \pm 0,6$ і не відрізнявся від показників після алкоголізації та агресивних зіткнень (див.

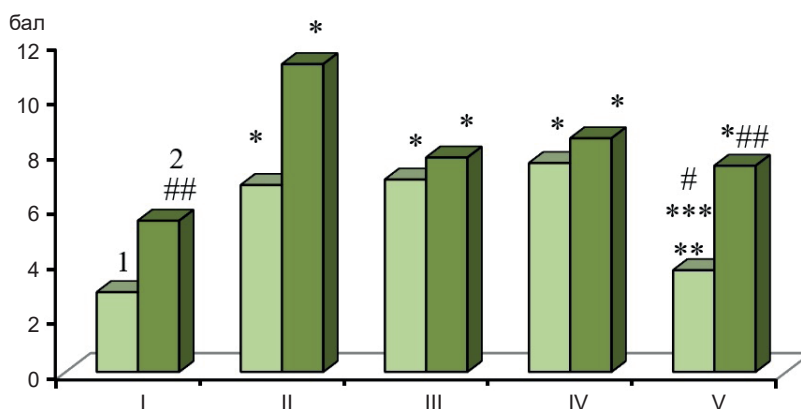
рисунок). Латентні періоди виконання тестів проходження через отвір та виходу з «будиночку» залишалися подовженими, а латентний період спуску з висоти істотно підвищувався ($P < 0,05$) порівняно з вихідними значеннями. При поміщенні щурів у «відкрите поле» поведінка тварин була подібною до їх активності, зареєстрованої після алкоголізації та агресивних зіткнень. Щури не відразу виходили з центральної зони та рідше поверталися до неї. Також вони були пасивними, мало переміщалися по полю, проявляли низький рівень орієнтовно-дослідних та емоційних реакцій. Горизонтальна активність залишалася нижчою ($P < 0,05$) порівняно з вихідними значеннями.

У щурів, які мали базовий високий рівень тривожності, введення прогестерону не впливало на її рівень. Загальний бал тривожності залишався вищим від вихідного стану ($8,5 \pm 0,5$ бала; $P < 0,05$). Щури виконували тести після кількох спроб, яких було значно більше, ніж у вихідному стані ($P < 0,05$). Латентні періоди спуску з висоти та проходження через отвір були подовженими, так само як і після формування алкогольної залежності та агресивних зіткнень, а вихід з «будиночку» не виконував ні один щур.

У «відкритому полі» тварини не відразу покидали центральну зону, іноді, через деякий час поверталися до неї. Вони були ще більш повільними, неактивними, про що свідчило зниження до мінімальних значень показників горизонтальної та орієнтовно-дослідної активності порівняно з фоновими значеннями ($P < 0,05$). Грумінг та вегетативні реакції протягом усього періоду спостережень не були вираженими.

Як відомо, рівень тривожності в стані відміни вживання алкоголю зростає, що зумовлено порушенням регуляції процесів збудження та гальмування в базолатеральній ділянці мигдалеподібного комплексу, структурі мозку, асоційованою з тривогою і стресом [12]. У нашому дослідженні цей показник у щурів з алкогольною залежністю у відстроченому післястресовому періоді не зростає. Певно, анксиолітичні ефекти інтраназального введення прогестерону проявлялись у стримуванні зростання тривожності у щурів незалежно від базового рівня та дії таких факторів, як відміна вживання алкоголю та емоційний стрес.

Посилення анксиолітичного ефекту прогестерону проявлялось у щурів, які підлягали повторному впливу емоційного стресу.



Динаміка загального бала тривожності щурів з базовими низьким та високим рівнями: I – вихідні значення, II – після формування алкогольної залежності, III – після агресивних зіткнень, IV – після введення прогестерону, V – після повторних агресивних зіткнень на фоні введеного прогестерону; 1 – базовий низький рівень тривожності; 2 – базовий високий рівень тривожності; * $P < 0,05$ порівняно з вихідними значеннями, # $P < 0,05$ порівняно зі значеннями після формування алкогольної залежності, *** $P < 0,05$ порівняно зі значеннями після агресивних зіткнень, ** $P < 0,05$ порівняно зі значеннями після введення прогестерону, ## $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у щурів з базовим низьким рівнем тривожності

Таблиця 1. Динаміка показників рівнів тривожності у щурів з алкогольною залежністю, за умов зоосоціального конфлікту та після інтраназального введення протестерону

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

Продовження таблиці 1

Показник	Протестерон			Повторні агресивні зіткнення		
	базовий низький рівень тривожності	базовий високий рівень тривожності	базовий низький рівень тривожності	базовий низький рівень тривожності	базовий високий рівень тривожності	базовий низький рівень тривожності
Загальний бал тривожності	7,6 ± 0,6*	8,5 ± 0,5*	3,7 ± 0,9**,#,†	7,5 ± 1,2***	72,3 ± 38,3***,†	7,5 ± 1,2***
Спуск з висоти, с	64,6 ± 23,5*	99,8 ± 46,9	28,3 ± 10,9**,#,†	72,3 ± 38,3***,†	101,5 ± 42,6**	72,3 ± 38,3***,†
Прохід через отвір, с	98,1 ± 2,4	106,0 ± 43,5*	24,0 ± 6,1†	101,5 ± 42,6**	180,0 ± 1,0	101,5 ± 42,6**
Вихід з «будиночку», с	138,1 ± 27,7	181,0 ± 0,0	114,3 ± 31,7	180,0 ± 1,0	3,5 ± 1,1*,***	180,0 ± 1,0
Спроби виконання тестів, кількість	2,7 ± 0,4	3,5 ± 1,3*	1,1 ± 0,4	3,5 ± 1,1*,***	9,3 ± 3,2**,#,†	3,5 ± 1,1*,***
Вихід з центру, с	19,9 ± 4,6	17,0 ± 4,7	14,0 ± 1,7**	9,3 ± 3,2**,#,†	103,0 ± 29,6#	9,3 ± 3,2**,#,†
Повернення до центру, с	102,3 ± 23,0	131,3 ± 38,5	59,9 ± 13,4*	103,0 ± 29,6#	2,5 ± 0,9*,**,#,†	103,0 ± 29,6#
Кількість повернень до центру	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,5	2,1 ± 0,5*,†	2,5 ± 0,9*,**,#,†	57,5 ± 7,6**,#,†	2,1 ± 0,5*,†
Горизонтальна активність, кількість	35,0 ± 5,3*	23,8 ± 7,6*	44,7 ± 5,3#,*†	57,5 ± 7,6**,#,†	9,5 ± 3,6***	44,7 ± 5,3#,*†
Орієнтовно-дослідна активність, кількість	8,1 ± 1,0	3,8 ± 1,3*	8,0 ± 2,3*	9,5 ± 3,6***	1,8 ± 0,9	8,0 ± 2,3*
Грумінг, кількість	2,9 ± 1,4	1,5 ± 0,5	3,1 ± 0,8	1,8 ± 0,9	0,3 ± 0,3	3,1 ± 0,8
Вегетативні реакції, кількість	1,3 ± 0,5	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,1**,#	0,3 ± 0,1**,#	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,1**,#

* P < 0,05 порівняно з вихідними значеннями, ** P < 0,05 порівняно зі значеннями після формування алкогольної залежності, # P < 0,05 порівняно зі значеннями після агресивних зіткнень, † P < 0,05 порівняно зі значеннями після введення протестерону, *** P < 0,05 порівняно зі щурами, які мають базовий низький рівень тривожності.

Тривожність у тварин з її базовим низьким рівнем знижувалася порівняно з попередніми спостереженнями ($P < 0,05$) та відновлювалася до вихідних значень (див. рисунок). Вони значно швидше виконували тести «спуск з висоти» порівняно з агресивними зіткненнями у стані алкогольної залежності та прийомом прогестерону та «прохід через отвір» порівняно зі значеннями у тварин, які приймали прогестерон. Час повернення до центральної зони «відкритого поля» у тварин значно зменшувався ($P < 0,05$) та був удвічі коротшим за вихідні значення, а кількість повернень до центральної зони зросла ($P < 0,05$) щодо вихідних значень та після прийому прогестерону. Щури були більш рухливими, і, незважаючи на те, що орієнтовно-дослідна активність залишалася нижчою за вихідні значення, горизонтальна активність відновлювалася, і була вищою ($P < 0,05$) від показників після агресивних зіткнень у стані алкогольної залежності та після прийому прогестерону.

За цих умов у тварин з базовим високим рівнем тривожності відзначалася тенденція до її зниження до граничних показників між високим та низьким рівнями. Вони швидше спускалися з висоти, ніж після формування алкогольної залежності та прийому прогестерону, а також скоріше проходили через отвір порівняно з показниками після алкогольної залежності ($P < 0,05$). Кількість спроб виконання тестів лишалася вищою ($P < 0,05$) від фонових значень. При помещенні у «відкрите поле» щури були більш активними, показники їх поведінки мали достовірні відмінності порівняно з попередніми спостереженнями і навіть з вихідними значеннями. Латентний період виходу з центральної зони «відкритого поля» був дуже коротким, а кількість повернень до неї була більшою. Після агресивних зіткнень на фоні прийому прогестерону показники горизонтальної активності щурів поверталися до вихідного рівня. Грумінг та вегетативні реакції залишалися поодинокими (див. табл. 1).

Відомо, що терапевтичні ефекти прогестерону залежать від дози: високі дози сприяють вираженому впливу на гальмівну ГАМК-ергічну систему мозку та тривожну поведінку тварин [13, 14]. Водночас показані анксиолітичні ефекти низьких доз прогестерону (5 мг на тварину при підшкірному застосуванні протягом 3 – 5 днів), що зумовлено впливом прогестерону на прогестинові рецептори структур мозку, відповідальні за реалізацію реакцій страху, тривожності, стресу [15]. Ймовірно, пряма доставка в мозок прогестерону через інтраназальне введення діє переважно на прогестинові рецептори мозку і модулює тривожність.

Після прийому прогестерону знижувалася алкогольна мотивація у 50% щурів та виявилася відмова від вживання алкоголю у 25% щурів. Тому доцільним було визначення ДА-ергічної активності мезолімбічної системи мозку щурів, яка регулює поведінку, пов'язану з тривожністю та залежністю від вживання алкоголю. Проведені дослідження показали, що підвищення рівня тривожності у щурів з алкогольною залежністю після відміни прийому алкоголю супроводжувалося дисфункцією дофамінергічної мезолімбічної системи. Виявлено збільшення вмісту дофаміну в VTA, без змін його в N. Acc (табл. 2). У щурів в стані відміни прийому алкоголю та після зоосоціального конфлікту, яке супроводжувалося підвищенням рівня тривожності, збільшувалася концентрація дофаміну також і в N. Acc, що може свідчити про підвищену активацію нейронів мезолімбічної дофамінергічної системи внаслідок агресивних сутичок. Введення прогестерону інтраназально щурам на тлі відміни прийому алкоголю та зоосоціального конфлікту викликало різний характер змін цієї активації та тривожності. Зниження під впливом прогестерону концентрації всіх катехоламінів в VTA та N. Acc (за винятком підвищення вмісту дофаміну в N. Acc) супроводжувалося збереженням високого рівня тривожності у 28% щурів.

Таблиця 2. Вміст дофаміну, норадреналіну та адреналіну в структурах головного мозку щурів з алкогольною залежністю в умовах зоосоціального конфлікту та після інтраназального введення прогестерону залежно від рівня тривожності (нмоль/г тканини)

Показник	Контроль	Відміна прийому алкоголю	Після зоосоціального конфлікту	Після повторного зоосоціального конфлікту та введення прогестерону	
				високий рівень тривожності	Низький рівень тривожності
Вентральна тегментальна зона					
Дофамін	12,0 ± 0,8	22,5 ± 3,7*	23,4 ± 8,5*	9,0 ± 1,8**	15,6 ± 1,7**,***
Норадреналін	5,9 ± 0,5	4,9 ± 0,3	6,0 ± 0,9	3,6 ± 0,6*	6,7 ± 0,5***
Адреналін	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,4 ± 0,1*,**	1,0 ± 0,1***
N. Accumbens					
Дофамін	138,1 ± 13,0	105,5 ± 10,3	173,0 ± 19,3**	189,2 ± 19,1*,**	212,0 ± 8,4*,**
Норадреналін	14,1 ± 0,9	15,7 ± 0,8	14,2 ± 0,4	8,8 ± 1,8*,**	12,1 ± 2,0
Адреналін	1,9 ± 0,1	2,2 ± 0,1	1,9 ± 0,1	1,1 ± 0,2*,**	1,7 ± 0,2

*P < 0,05 порівняно з контролем; **P < 0,05 порівняно зі значеннями у тварин після відміни прийому алкоголю; ***P < 0,05 порівняно зі значеннями у тварин з високим рівнем тривожності.

У 72% щурів, рівень тривожності яких знижувався під впливом прогестерону, нормалізувався вміст катехоламінів, але за винятком підвищення концентрації дофаміну в N. Асс. Дофамінергічна активація в мотиваційних зонах N. Асс пояснює лише часткове пригнічення алкогольної мотивації.

Сучасні уявлення про нейростероїдну регуляцію функцій дофамінергічної системи свідчать, зокрема, про те, що прогестерон та його метаболіт алопрегнанолон чинять протилежний вплив на синаптичне вивільнення дофаміну: прогестерон посилює, а алопрегнанолон – послаблює вивільнення медіатора, останній – завдяки активації гальмівних ГАМК-ергічних впливів [16, 17]. Дисбаланс впливу інтраназального введення прогестерону на вміст дофаміну відзначався в VTA, в місці скупчення дофамінергічних нейронів, але в N. Асс домінували процеси активації вивільнення медіатора. При цьому у тварин зі зниженням рівня тривожності внаслідок дії прогестерону спостерігався збалансований вміст катехоламінів у VTA на тлі підвищеної дофамінергічної активності в N. Асс. Підвищення дофамінергічної актив-

ності в N. Асс зумовлює часткове зниження алкогольної мотивації під дією інтраназального 10-добового введення прогестерону в дозі 80 мкг на тварину.

ВИСНОВКИ

1. Тривала алкоголізація підвищує тривожність у щурів з базовими низьким та високим рівнями, а емоційний стрес лише у щурів з її низьким рівнем.

2. Інтраназальне введення малих доз прогестерону щурам викликає анксиолітичні ефекти, які проявляються в стримуванні зростання тривоги за умов зоосоціального конфлікту у алкогользалежних тварин незалежно від її базового рівня та пригнічує тривожність при повторній дії емоційного стресу у щурів з її базовим низьким рівнем.

3. Дисфункція дофамінергічної мезолімбічної системи в умовах алкогольної залежності та зоосоціальних відношень виражається різними проявами дофамін- та адренергічних порушень на рівні VTA та N. Асс, які пов'язані з рівнями тривожності. Збалансована активація дофамінергічної

мезолімбічної системи внаслідок інтраназального введення прогестерону призводить до формування нового алоstaticного емоційного стану зі зниженням її рівня.

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. G. Berchenko, A. V. Shliakhova,
O. V. Veselovska, A. M. Titkova, N. O. Levicheva**

**PROGESTERONE MODULATION
OF ANXIETY AND DOPAMINERGIC
MESOLIMBIC SYSTEM OF THE BRAIN
ACTIVITY IN RATS WITH ALCOHOL
DEPENDENCE AND UNDER CONDITIONS
OF ZOOSOCIAL CONFLICT**

*SI Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of
National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv;
e-mail: nbi.inpn@ukr.net*

Exogenous modulation by progesterone of the central neurosteroid mechanisms of regulation of anxiety and its important component, the activity of the mesolimbic dopaminergic system, is a promising method of correction of emotional behavioral disorders. The aim of this work was to study the effect of intranasal progesterone administration on the baseline level of anxiety and the activity of the dopaminergic mesolimbic brain system in alcohol-dependent and zoosocial conflict rats. Neuroethological studies by the method of assessing the individual level of anxiety. The levels of catecholamines (dopamine, noradrenaline, adrenaline) in the brain structures were determined by the method of immunoenzymatic analysis. Emotional stress, namely zoosocial instability and confrontational interactions, was modeled using the sensory contact technique and the partition test. Alcohol dependence in rats was induced by voluntary consumption of alcohol-containing food. Progesterone was administered intranasally at a dose of 80 µg per animal. It is shown that the level of anxiety in rats under conditions of alcohol dependence and emotional stress is associated with dopamine and adrenergic disturbances in the ventral tegmental area (VTA) and nucleus accumbens. The anxiolytic effects of progesterone are manifested in the suppression of the increase in anxiety following exposure to emotional stress in alcohol-dependent rats and its suppression in rats with baseline low levels of anxiety following repeated exposure to emotional stress. A balanced activation of the dopaminergic mesolimbic system during progesterone administration leads to the formation of a new allostatic state

in rats with a decrease in anxiety levels.

Key words: baseline level of anxiety; catecholamines; emotional stress; alcohol dependence; intranasal progesterone administration.

REFERENCES

- Schneier FR, Foose TE, Hasin DS, et al. Social anxiety disorder and alcohol use disorder co-morbidity in the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *Psychol Med.* 2010; 40: 977-88.
- Hong X, Hui L, Dexiang L, et al. Chronic voluntary alcohol drinking causes anxiety-like behavior, thiamine deficiency, and brain damage of female crossed high alcohol preferring mice. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 614396.
- Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015; 11:165-75.
- Daviu N, Bruchas MR, Moghaddam B, et al. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress.* 2019;11:100191.
- Banerjee N. Neurotransmitters in alcoholism: a review of neurobiological and genetic studies. *Ind J Hum Genet.* 2014; 20(1): 20-31.
- Poisson CL, Engel L, Saunders BT. Dopamine circuit mechanisms of addiction-like behaviors. *Front Neural Circ.* 2021; 15: 752420.
- Arbogast L, Voogt J. Progesterone induces dephosphorylation and inactivation of tyrosine hydroxylase in rat hypothalamic dopaminergic neurons. *Neuroendocrinology.* 2002; 75 (5): 273-81.
- Peltier MR, Sofuoglu M. The role of exogenous progesterone in the treatment of males and females with substance use disorders: a narrative review. *CNS Drugs.* 2018; 32 (5): 421-35.
- Yoest KE, Quigley JA, Becker JB. Rapid effects of ovarian hormones in dorsal striatum and nucleus accumbens. *Horm Behav.* 2018;104:119-29.
- Erdő F, Bors LA, Farkas D, et al. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Res Bull.* 2018; 143:155-70.
- Berchenko OG, Veselovskaya OV, Shlyakhova AV, Titkova AM. Realization of anxiety and aggression in rats with alcohol dependence in the conditions of zoosocial conflict. *Fiziol Zh.* 2022; 68; 4: 66-76. [Ukrainian].
- Silberman Y, Bajo M, Chappell AM, et al. Neurobiological mechanisms contributing to alcohol-stress-anxiety interactions. *Alcohol.* 2009; 43(7): 509-19.
- Rupprecht R, di Michele F, Hermann B, et al. Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology. *Brain Res Rev.* 2001;37 (1-3): 59-67.
- Chen Z, Wang T, Bian W, et al. Allopregnanolone restores the tyrosine hydroxylase-positive neurons and motor performance in a 6-OHDA-injected mouse model. *CNS Neurosci Ther.* 2020; 26 (10): 1069-82.

15. Auger CJ, Forbes-Lorman RM. Progesterin receptor-mediated reduction of anxiety-like behavior in male rats. PLoS One. 2008; 3(11): e3606.
16. Casas S, Giuliani F, Cremaschi F, et al. Neuromodulatory effect of progesterone on the dopaminergic, glutamatergic, and GABAergic activities in a male rat model of Parkinson's disease. Neurol Res. 2013;35;7: 719-25.
17. Dornellas AP, Macedo GC, McFarland MH, et al. Allopregnanolone decreases evoked dopamine release differently in rats by sex and estrous stage. Front Pharmacol. 2021; 11: e608887.

*Матеріал надійшов
до редакції 15.02.2023*