

Ендогенна та екзогенна нейростероїдна модуляція пам'яті щурів з алкогольною залежністю та агресивним типом поведінки

Н. О. Левічева, А. М. Тіткова, Д. О. Бевзюк, О. Г. Берченко

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

Алкоголізм та хронічні стреси призводять до порушення когнітивних функцій, які регулюються, зокрема, нейростероїдними гормонами. Екзогенне введення прогестерону є одним із способів впливу на мозкову систему гормональної та нейромедіаторної регуляції. Досліджували дію низьких доз прогестерону на ендогенну нейростероїдну модуляцію робочої та просторової пам'яті у щурів-самців з алкогольною залежністю та агресивним типом поведінки. Алкогольну залежність у щурів-самців моделювали добровільним прийомом хліба, змоченого розчином етанолу в дозі 1,2 г/кг протягом 30 діб. Агресивність визначали методом сенсорного контакту та тесту "перегородка". Використовували нейроетологічні методики тестування робочої (розпізнавання нових об'єктів) та просторової (орієнтація в лабіринті Барнса) пам'яті. Прогестерон вводили інтраназально у дозі 80 мкг на щура протягом 10 діб. У фронтальному неокортексі (FC), гіпокампі та сироватці крові визначали концентрацію прогестерону, тестостерону та кортизолу за допомогою наборів для імуноферментного аналізу. Встановлено стимулюючий вплив алкоголізації на просторову пам'ять та послаблюючий – на робочу. Зоосоціальний конфлікт на тлі тривалого вживання алкоголю призводив до порушення розпізнавання об'єктів та просторової орієнтації на тлі нейростероїдного дисбалансу: зниження вмісту прогестерону і тестостерону у FC, гіпокампі та сироватці крові і підвищення вмісту кортизолу в цих тканинах. Інтраназальне введення прогестерону нівелювало негативні наслідки конфронтаційних взаємовідносин на процеси робочої пам'яті, відновлювало набутий досвід до вихідного рівня; покращувало показники просторової пам'яті. Сприятливі ефекти прогестерону на пам'ять супроводжувалися зменшенням дисбалансу гормональних впливів: відновленням концентрації прогестерону і тестостерону у FC, гіпокампі та сироватці крові на тлі зниження стресіндукованої глюкокортикоїдної активності. Таким чином, інтраназальне введення низьких доз прогестерону покращує робочу та просторову пам'ять, за винятком процесів диференціації об'єктів, у щурів-самців з алкогольною залежністю та агресивним типом поведінки, внаслідок часткового відновлення балансу гормонів (прогестерону, тестостерону, кортизолу) в структурах мозку, відповідальних за реалізацію пам'яті.

Ключові слова: робоча та просторова пам'ять; нейростероїди; алкогольна залежність; зоосоціальний конфлікт; інтраназальне введення прогестерону.

ВСТУП

Нейроактивним стероїдним гормонам, синтез яких відбувається *de novo* в клітинах головного мозку, належить важлива роль в ендогенній нейромодуляції когнітивних функцій в умовах норми і при нервово-психічних захворюваннях. Фізіологічні ефекти нейростероїдів зумовлені їх впливами на внутрішньоклітинні та мембранні стероїдні

рецептори, а також на рецептори гальмієвих і збудливих нейротрансмітерів. Модуляція когнітивної функції залежить від експресії рецепторів нейростероїдів, які виявлені в ділянках мозку: префронтальній корі, гіпокампі, мигдалеподібному комплексі, – асоційованих з процесами уваги, навчання, пам'яті, прийняття рішення [1–3]. Зловживання алкоголем і емоційні стреси, як фактори ризику розвитку алкогольної за-

лежності, призводять до зниження когнітивних функцій. Алкогольна залежність та відміна вживання алкоголю в тяжких випадках можуть призвести до деменції. Експериментальні та клінічні дослідження з використанням нейроповедінкових тестів довели, що за цих умов страждають процес навчання, просторова, робоча (епізодична) пам'ять [4–6].

Відомо, що підшкірні або внутрішньоочеревинні ін'єкції прогестерону покращують розпізнавання об'єктів та місце їх розташування у молодих і старих мишей та самиць середнього віку після оваріоектомії [7]. Сприятливий вплив прогестерону на когнітивну функцію може бути частково зумовлений ефектами як самого прогестерону, так і його метаболіту алопрегнанолону, який має більшу спорідненість, ніж прогестерон до рецепторів γ -аміномасляної кислоти типу A (ГАМК_A) та посилює експресію мозкоспецифічного нейротрофічного фактора (BDNF), які відіграють важливу роль у синаптичній пластичності та навчанні і пам'яті [8, 9]. У праці Ргве [8] також показано підвищення вмісту BDNF у гіпокампі та префронтальній корі мишей після підшкірних ін'єкцій прогестерону. Відомо, що нейростероїд сягає цільових ділянок мозку, долаючи гематоенцефалічний бар'єр, тому становить інтерес інтраназальне введення малих доз гормону у мозок.

Метою нашої роботи було дослідити вплив інтраназального введення низької дози прогестерону на ендогенну нейростероїдну модуляцію робочої та просторової пам'яті у щурів-самців з алкогольною залежністю і агресивним типом поведінки.

МЕТОДИКА

Фізіологічні та біохімічні дослідження проводили на щурах-самцях статевозрілого віку. Алкогольну залежність моделювали добровільним прийомом хліба, змоченого 25%-м розчином етанолу (в дозі 1,2 г/кг)

протягом 30 діб. Потяг до алкоголю у щурів визначали за результатами тестування на надання переваги алкоголізованій їжі. Нейроетологічні дослідження робочої та просторової пам'яті проводили у вихідному стані (11 щурів), з сформованою у них алкогольною залежністю (11 щурів), з алкогольною залежністю та конфронтаційними зіткненнями (11 щурів) та після корекції прогестероном (7 щурів). Забір біологічного матеріалу для біохімічних досліджень здійснювали в кінці експерименту в групах щурів: інтактні (10 щурів), з алкогольною залежністю після відміни алкоголю (10 щурів), після агресивних зіткнень на тлі відміни алкоголю (8 щурів) та під впливом прогестерону через 30 хв після останнього введення гормону (9 щурів).

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

Агоністичні зіткнення внаслідок конфліктних зоосоціальних взаємодій та психоемоційного стресу досліджували при застосуванні моделі сенсорного контакту. Інтенсивність агресії обчислювали як відсоткове співвідношення загального часу атак до часу від початку першої атаки до закінчення тестування [10]. До групи тварин з агресивною спрямованістю поведінки було відібрано 11 щурів.

Для дослідження процесів пам'яті у щурів використовували нейронетологічні методики тестування робочої та короткотривалої просторової пам'яті [11]. Робочу пам'ять оцінювали як здатність тварин до розпізнавання нових об'єктів на основі виявлення змін фізичних його властивостей та їх

фіксації (запам'ятовування). Коефіцієнт дискримінації розраховували у відсотках, які становив час, витрачений на дослідження нового незнайомого об'єкта, відносно загального часу дослідження (знайомого та незнайомого) подразників [12]. Просторову пам'ять вивчали у лабіринті Барнса. В основі цієї методики лежить фізіологічно зумовлене прагнення щурів до уникнення яскраво освітлених відкритих просторів та пошук захисної камери. Орієнтації щурів у просторі сприяли конфігурація дистальних візуальних сигналів, розташованих навколо зони тестування [11].

Щури з алкогольною залежністю та агресивним типом поведінки отримували одноразово на добу розчин прогестерону в рициновій олії в дозі 80 мкг на тварину, який вводили інтраназально (по 15 мкл в кожен носову пазуху) протягом 10 діб на тлі відміни алкоголю.

У біологічних аналізах (гомогенатах фронтального неокортексту – FC і гіпокампа та в сироватці крові) імуноферментним методом визначали вміст стероїдних гормонів

(тестостерон, прогестерон і кортизол) за допомогою наборів фірми «Гранум» (Україна). Результати досліджень реєстрували на мікропланшетному аналізаторі GBG Stat FAX 2100 USA.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичної програми “Statistica 6.0” (Statsoft Inc., США; непараметричні критерії Вілкоксона та Манна-Уїтні). Значення $P < 0,05$ вважали вірогідними.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порушення робочої пам'яті у щурів-самців з алкогольною залежністю проявлялось у збільшенні часу запам'ятовування нового незнайомого об'єкта (трикутна піраміда) порівняно з раніше пред'явленим (тобто знайомим предметом – кубиком A_1). Про це свідчить більший ($P < 0,05$) час дослідження незнайомого об'єкта та підвищення коефіцієнта дискримінації (КД) до 70% порівняно з вихідними значеннями (64%; табл. 1; рис. 1). Щури виявляли

Таблиця 1. Час дослідження знайомих та незнайомих об'єктів у щурів з агресивною спрямованістю поведінки на тлі вживання алкоголю та після інтраназального введення прогестерону (80 мкг) у секундах

Об'єкт	Вихідні значення	Вживання алкоголю		Відміна алкоголю, дія прогестерону після агресивних зіткнень
		до агресивних зіткнень	після агресивних зіткнень	
Однакові				
A_1	$9,3 \pm 1,5$	$10,8 \pm 2,4$	$10,5 \pm 2,4$	$12,5 \pm 2,5$
A_2	$9,3 \pm 1,4$	$12,2 \pm 2,7$	$14,5 \pm 3,1^{*,***}$	$14,7 \pm 3,5$
Знайомий та Незнайомий				
A_1	$7,2 \pm 1,1$	$9,3 \pm 1,2$	$15,7 \pm 3,4^{*,**}$	$8,5 \pm 1,5$
B_1	$12,7 \pm 1,0^{***}$	—	—	—
B_2	—	$22,2 \pm 2,4^{*,***}$	—	—
B_3	—	—	$16,8 \pm 2,9$	—
B_4	—	—	—	$20,5 \pm 1,7^{*,***}$

* $P < 0,05$ порівняно з вихідними значеннями, ** $P < 0,05$ порівняно зі зниженнями у тварин до агресивних зіткнень, *** $P < 0,05$ порівняно з об'єктом A_1 ; A_1 і A_2 – знайомі об'єкти; B_1 , B_2 , B_3 , B_4 – незнайомі об'єкти.

занепокоєння, що проявлялось в зростанні вертикальної активності та у мічненні об'єктів сечею (рис. 2). З урахуванням того факту, що сеча самців-щурів містить феромонподібні реагенти, можна припустити, що така поведінка щурів зумовлена їх спрямованістю до домінування в групі. Цей факт отримав своє підтвердження в умовах зоосоціального конфлікту. Конфронтаційні сутички у таких щурів виявили агресивний тип поведінки. Коефіцієнт агресії становив $8,6 \pm 0,7 \%$.

Нейроетологічне тестування показало посилення порушень робочої пам'яті внаслідок зоосоціального конфлікту. Час дослідження знайомого об'єкта зростав, розпізнавання знайомого та незнайомого об'єктів погіршилося. Виявлено відмінності у часі дослідження двох однакових знайомих за формою та кольором об'єктів (кубика A_1 та кубика A_2). Тварини досліджували кубик A_2 більше часу ($P < 0,05$), ніж такий самий кубик A_1 , що свідчить про забування отриманого раніше набутого досвіду (див. табл. 1). Заміна знайомого кубика A_2 новим незнайомим об'єктом B_3 (куля) призвела до зниження зацікавленості ним, що відобразилось у зниженні ($P < 0,05$) часу дослідження порівняно з об'єктом B_2 (трикутна піраміда), який був пред'явлений під час алкоголізації. Конфронтаційні сутички на тлі алкоголізації

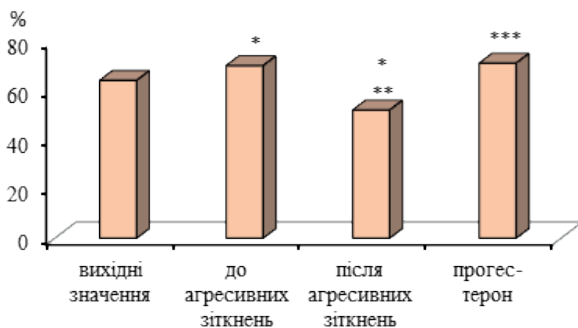


Рис. 1. Коефіцієнт дискримінації у щурів з агресивною поведінкою до та після зіткнень на фоні алкоголізації та після інтраназального введення прогестерону; * $P < 0,05$ порівняно з вихідними значеннями, ** $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин до агресивних зіткнень, *** $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин після агресивних зіткнень

у щурів з агресивним типом поведінки призвели до зниження КД до 52% (див. табл. 1; рис. 1). Тобто у тварин гальмувалися орієнтовно-дослідні реакції на новизну подразника, спостерігалось порушення у розпізнаванні однакових об'єктів, що свідчить про розлади виконавчої функції кори головного мозку щодо аналізу набутої та нової інформації.

Тривала алкоголізація щурів, які мали досвід орієнтації в лабіринті Барнса щодо місця знаходження захисної камери, активувала короточасну просторову пам'ять. Так на 30-ту добу вживання алкоголю у тварин виявлено зниження ($P < 0,05$) часу пошуку захисної камери та пройденої дистанції до неї (табл. 2). Відомо, що прийом алкоголю впливає на просторову орієнтацію та навігаційні навички. Гіпокампу відводиться ключова роль в організації просторової пам'яті. Ділянки мозку, а саме: префронтальна кора, гіпокамп, парагіпокампальна ділянка, які мають важливе значення в процесах утримання інформації, чутливі до пошкоджуючої дії алкоголю. Водночас вплив алкоголю на когнітивні функції залежить від дози та тривалості його вживання [13]. Низький та помірний рівні вживання алкоголю покращують когнітивні здібності при виконанні певних задач [14, 15]. У нашому дослідженні вживання щурами алкоголю в дозі 1,2 г/кг протягом 30 діб проявляло адаптогенні ефекти щодо

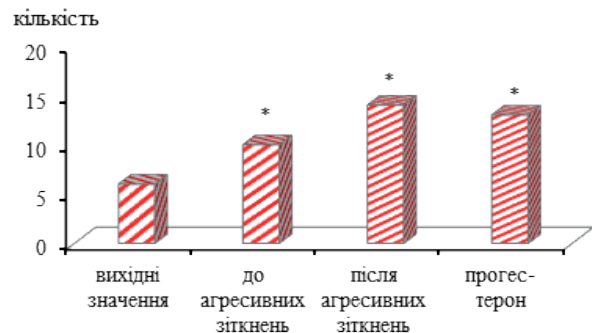


Рис. 2. Динаміка вертикальної активності у щурів з агресивною поведінкою до та після зіткнень на фоні алкоголізації та після інтраназального введення прогестерону; * $P < 0,05$ порівняно з вихідними значеннями

Таблиця 2. Вплив алкоголізації та інтраназального введення прогестерону (80 мкг) на показники короткочасної просторової пам'яті у щурів з агресивною поведінкою у лабіринті Барнса

Показник	Вихідні значення	Вживання алкоголю		Відміна алкоголю, дія прогестерону після агресивних зіткнень
		до агресивних зіткнень	після агресивних зіткнень	
Час пошуку захисної камери, с	7,7 ± 1,6	4,3 ± 0,7*	5,1 ± 0,8	4,7 ± 0,9
Час перебування біля захисної камери, с	29,1 ± 2,1	25,6 ± 2,9	13,7 ± 3,5**,**	23,6 ± 2,6
Кількість підходів до захисної камери	5,3 ± 0,8	5,0 ± 0,2	3,7 ± 0,2**	5,0 ± 0,3***
Кількість помилкових отворів	3,1 ± 1,1	1,4 ± 0,7*	3,0 ± 0,7	1,1 ± 0,5***

*P < 0,05 порівняно з вихідними значеннями, **P < 0,05 порівняно зі значеннями у тварин до агресивних зіткнень; ***P < 0,05 порівняно зі значеннями у тварин після агресивних зіткнень.

стимулювання процесів короткочасної просторової пам'яті до пошуку захисної камери, як прояв активно-захисної оборонної поведінки.

Доведено, що тривалий прийом алкоголю та його відміна є стресовими станами для організму із збільшенням концентрації глюкокортикоїдів у сироватці крові та структурах головного мозку, в стані відміни – найбільш у 1-шу добу у префронтальній корі та гіпокампі і супроводжується послабленням когнітивних функцій, що може бути опосередковано глутаматною ексайтотоксичністю [16]. У нашому дослідженні на 7-му добу відміни прийому алкоголю концентрація кортизолу у FC і гіпокампі була дещо підвищеною (на 19,3 та 23,0% відповідно), але не сягала рівня статистичної значущості (рис. 3). Однак тривалого підвищення вмісту глюкокортикоїдів достатньо для індукції збільшення числа або функціональної активності глутаматних NMDA-рецепторів, навіть при відсутності безпосередньої дії алкоголю [17]. Існують також дані про те, що помірне підвищення вмісту кортизолу може стимулювати деякі види пам'яті, що пов'язано з активністю інших нейромедіаторних систем (зокрема норадренергічної), які також залучені в регуляцію когнітивних функцій [18].

Поєднаний вплив алкоголізації та конфронтаційних сутичок, до яких також чутливі гіпокамп та префронтальна кора, призвели до погіршення просторової пам'яті та домінування агресивності в поведінці щурів. Після агоністичних зіткнень у тварин знизився час (P < 0,05) перебування біля місця локалізації захисної камери та кількість підходів до неї порівняно з періодом вживання алкоголю (див. табл. 2).

Одними з механізмів когнітивних порушень при поєднаній дії алкоголізації та стресу, який пов'язаний з конфронтаційними сутичками, є метапластичні пресинаптичні перебудови в медіальній префронтальній корі та дисбаланс глюкокортикоїдів у префронтальній корі та дорсальному гіпокампі [19].

У нашому дослідженні агоністичні зіткнення приводили до вірогідного підвищення вмісту кортизолу у FC (на 46%), гіпокампі (на 47,3%) та на 132,0% в сироватці крові щурів-самців з алкогольною залежністю. Це свідчить про значне емоційне та гормональне напруження, характерне для стану стресу. Треба зазначити, що відміна алкоголю після його тривалого прийому призводила до зниження концентрації інших нейростероїдів у досліджених тканинах: прогестерону – на 66,4–74,4%, тестостерону – на 29,3% в

гіпокампі і на 82,8% у сироватці крові. Після конфронтацій, на відміну від кортизолу, вміст тестостерону знизився також у FC на 29,3% (див. рис. 3). У літературі останніх десятиліть висвітлюється роль тестостерону в регуляції когнітивних функцій. Показано, що зниження його концентрації супроводжує-

ся послабленням когнітивних функцій та підвищенням тривожності як у людей, так і тварин [20].

Таким чином, отримані результати свідчать про виникнення значного дисбалансу між кортизолом та прогестероном і тестостероном на користь кортизолу. Відомо, що кожний з визначених нейростероїдів впливає на когнітивні процеси: переважний вплив прогестерону і тестостерону – стимулюючий, а кортизолу – послаблюючий, що пояснює характер порушень пам'яті у щурів-самців з алкогольною залежністю після конфронтацій і вказує на значну роль нейростероїдів у модулюючих впливах на когнітивні функції та на негативну роль у цих процесах зниження вмісту прогестерону і тестостерону на тлі підвищення – кортизолу.

Інтраназальне введення прогестерону викликає покращує робочу пам'ять, що проявлялось в нівелюванні негативних наслідків конфронтаційних взаємовідносин, відновленні набутого досвіду до вихідного рівня, однак процеси диференціації об'єктів залишалися ослабленими. Показники дослідження однакових знайомих об'єктів (кубиків) відновлювались до рівня вихідних значень. Щури вивчали кубик A_2 $14,6 \pm 3,5$ с, а кубик A_1 $12,5 \pm 2,4$ с (див. табл. 1). Заміна знайомого кубика A_2 новим незнайомим об'єктом B_4 (трапеція) підвищила орієнтовно-дослідну активність щодо незнайомого об'єкта і проявлялась у більшому ($P < 0,05$) часі дослідження незнайомого об'єкта з КД, рівним 71% (див. рис. 1).

Інтраназальне введення прогестерону відновлювало показники просторової пам'яті. Щури вірогідно більше часу проводили біля місця локалізації отвору захисної камери і кількість підходів до закритої захисної камери зростала до $5,0 \pm 0,3$ ($P < 0,05$) порівняно зі значеннями, отриманими після агоністичних зіткнень на тлі вживання алкоголізованої їжі $3,7 \pm 0,2$ (див. табл. 2).

У праці Ducharme і співавт. [21] відмічається висока швидкість поглинання

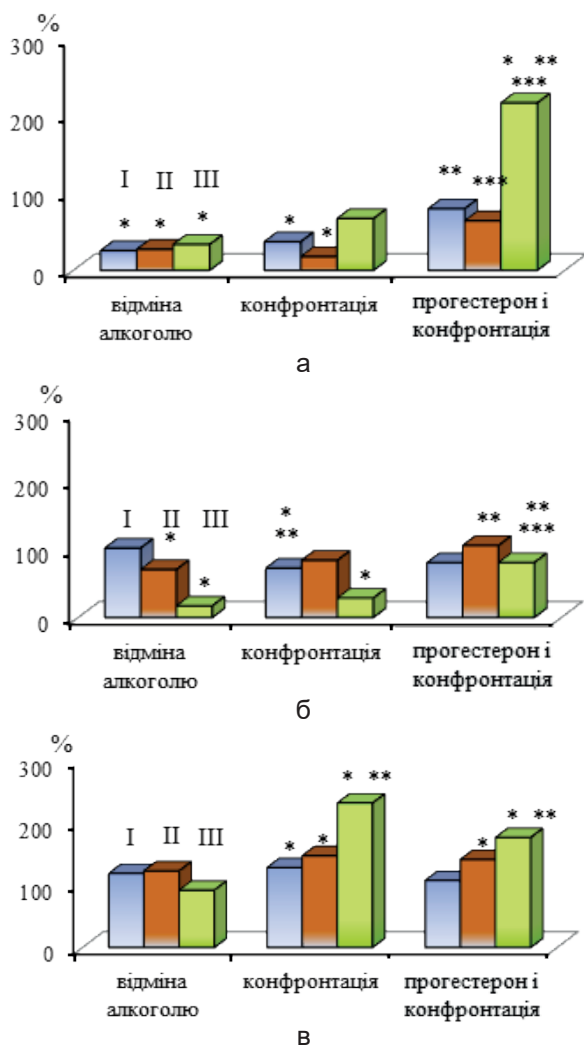


Рис. 3. Вміст нейростероїдних гормонів у структурах головного мозку та в сироватці крові щурів з алкогольною залежністю і агресивним типом поведінки в зоосоціальному конфлікті та після 10-денного інтраназального введення прогестерону у дозі 80 мкг; а – прогестерон; б – тестостерон; в – кортизол; * $P < 0,05$ порівняно з групою інтактних тварин; ** $P < 0,05$ порівняно з групою “відміна алкоголю”; *** $P < 0,05$ порівняно з групою “конфронтація”; I – фронтальний неокортекс, II – гіпокамп, III – сироватка крові; результати представлені у відсотках до відповідних показників у інтактних тварин, прийнятих за 100%

сульфату прегнанолону та прогестерону структурами мозку (нюхова цибулина, гіпокамп, гіпоталамус) при їх інтраназальному введенні порівняно з внутрішньовенним. Ймовірно, отримані у нашому дослідженні позитивні ефекти інтраназально введеного прогестерону на процеси робочої та просторової пам'яті зумовлені безпосередньою дією прогестерону на центральні механізми пам'яті.

Інтраназальне введення прогестерону, який є попередником інших стероїдних гормонів, сприяє підвищенню вмісту нейростероїдів. Показано, що низька його доза (80 мкг на щура) підвищувала ($P < 0,05$) вміст гормону у ФС, гіпокампі і, значною мірою, у сироватці крові (на 117% відносно значень у інтактних тварин). Наші результати підтверджують дані Ducharme та співавт. [21] про те, що через інтраназальне введення прогестерон потрапляє як до мозку, так і до крові. Відомо, що концентрація прогестерону в головному мозку може бути вищою у крові, чим, імовірно, можна пояснити не тільки значне його підвищення на периферії організму, а і відновлення вмісту тестостерону в досліджених тканинах. При цьому не відмічено підвищення концентрації кортизолу, вона навіть дещо знижувалась у ФС та сироватці крові, що узгоджується з даними Diaz-Burke і співавт. [22] про те, що екзогенний прогестерон може стримувати наростання стресіндукованого вмісту кортизолу. Таким чином, інтраназальне введення прогестерону послаблювало дисбаланс нейростероїдів у ФС та сироватці крові, але він зберігався у гіпокампі. Цим можна пояснити покращення показників пам'яті, але неповне їх відновлення завдяки збереженню підвищеного вмісту кортизолу в гіпокампі щурів після інтраназального введення прогестерону в дозі 80 мкг на щура.

Проведений кореляційний аналіз показав, що показники концентрації прогестерону і кортизолу в крові хоча і мають подібні тенденції змін, але не корелюють напряду

з показниками, отриманими в структурах головного мозку досліджених груп щурів. Винятком були результати для тестостерону про наявність прямого кореляційного зв'язку між його вмістом у структурах мозку та крові. Таким чином, можна зробити висновок, що в регуляції когнітивних процесів за умов конфліктної ситуації у щурів-самців з алкогольною залежністю значна роль належить перерозподілу локальних модулюючих (активуючих та інгібіторних) впливів у спектрі нейрогормонів (прогестерону, тестостерону, кортизолу) у структурах головного мозку.

ВИСНОВКИ

1. Інтраназальне введення прогестерону у дозі 80 мкг щурам-самцям з алкогольною залежністю та агресивною поведінкою нівелює негативні наслідки конфронтаційних взаємовідносин на процеси робочої пам'яті, відновлює набутий досвід до вихідного рівня (однак процеси диференціації об'єктів залишаються послабленими), призводить до покращення показників просторової пам'яті.

2. Позитивний вплив інтраназального введення прогестерону у алкогользалежних щурів-самців агресивного типу на просторову та окремих компонентів робочої пам'яті зумовлено відновленням послаблених впливів прогестерону і тестостерону в неокортексі і гіпокампі та стримуванням стресіндукованих впливів кортизолу.

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.

**N.O. Levicheva, A.M. Titkova, D.O. Bevzyuk,
O.G. Berchenko**

**ENDOGENOUS AND EXOGENOUS
NEUROSTEROIDAL MODULATION OF
MEMORY IN RATS WITH ALCOHOL
DEPENDENCE AND AGGRESSIVE
BEHAVIOR**

*St "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology" of
National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv;
e-mail: nati-ki-le@ukr.net*

Alcoholism and chronic stress lead to impaired cognitive functions, which are regulated, in particular, by neurosteroid hormones. Exogenous administration of progesterone is one of the ways to influence the brain system of hormonal and neurotransmitter regulation. The effect of intranasal administration of low doses of progesterone on endogenous neurosteroid modulation of working and spatial memory in male rats with alcohol dependence and aggressive behavior was investigated. Alcohol dependence in male rats was modeled by voluntary intake of bread soaked in ethanol solution at a dose of 1.2 g/kg for 30 days. Aggressiveness was determined using the sensory contact method and the "partition" test. To study memory processes in rats, neuroethological methods of testing working (recognition of new objects) and spatial (orientation in the Barnes maze) memory were used. Progesterone was administered intranasally at a dose of 80 µg per rat for 10 days. Progesterone, testosterone, and cortisol levels were measured in the frontal neocortex (FC), hippocampus, and serum using enzyme-linked immunosorbent assay kits. The stimulatory effect of alcoholization on spatial memory and impairment of working memory in male rats with aggressive behavior was found. Zoosocial conflict on the background of prolonged alcohol consumption leads to impaired object recognition and spatial orientation against the background of neurosteroid imbalance: a decrease in progesterone and testosterone content in the FC, hippocampus, serum, and an increase in cortisol levels in these structures. Intranasal administration of progesterone to rats with alcohol dependence and aggressive behavior offsets the negative effects of confrontational relationships on working memory processes, restores the acquired experience to the baseline (however, the processes of object differentiation remain weakened); leads to improved spatial memory. The favorable effects of progesterone on memory are accompanied by a decrease in the imbalance of hormonal influences in brain structures with the restoration of progesterone and testosterone concentrations in the FC, hippocampus and serum against the background of weakening of stress-induced glucocorticoid activity. Therefore, intranasal administration of low doses of progesterone improves working and spatial memory in male rats with alcohol dependence and aggressive behavior due to the tendency to restore the balance of hormones (progesterone, testosterone, cortisol) in the brain structures responsible for memory.

Key words: working and spatial memory; neurosteroids; alcohol dependence; zoosocial conflict; intranasal progesterone administration.

REFERENCES

1. Rupprecht R, Michele F di, Hermann B, Ströhle A, Lancel M, Romeo E, Holsboer F. Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology. *Brain Res Rev.* 2001; 37 (1-3): 59-67.
2. Lacasse JM, Patel S, Bailey A, Peronace V, Brake W. Progesterone rapidly alters the use of place and response memory during spatial navigation in female rats. *Horm Behav.* 2022;140: 105137.
3. Ratner MH, Kumaresan V, Farb DH. Neurosteroid actions in memory and neurologic/neuropsychiatric disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10:169.
4. Cannady R, Nguyen T, Padula AE, Rinker JA, et al. Interaction of chronic intermittent ethanol and repeated stress on structural and functional plasticity in the mouse medial prefrontal cortex. *Neuropharmacology.* 2021; 182:108396.
5. Charlton AJ, Perry CJ. The effect of chronic alcohol on cognitive decline: do variations in methodology impact study outcome? An overview of research from the past 5 years. *Front Neurosci.* 2022; 16: 836827.
6. Hupalo S, Martin AJ, Green RK, Devilbiss DM, Berridge CW. Prefrontal corticotropin-releasing factor (CRF) neurons act locally to modulate frontostriatal cognition and circuit function. *J. Neurosci.* 2019; 39:2080-90.
7. Roozbehi A, Sharafi MT, Karimi F, Kamali AM. The impact of using different doses of progesterone on memory performance. *Bratislav Lek Listy.* 2017; 118 (7):405-7.
8. Frye CA, Lembo VF, Walf AA. Progesterone's effects on cognitive performance of male mice are independent of progestin receptors but relate to increases in GABA_A activity in the hippocampus and cortex. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 552805.
9. Nin MS, Martinez LA, Fabio Pibiri F, Nelson M, Pinna G. Neurosteroids reduce social isolation-induced behavioral deficits: a proposed link with neurosteroid-mediated upregulation of BDNF expression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2011; 2, 73.
10. 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].
11. Berchenko OG, Levicheva NO, Bevzyuk DO, Sokolik VV. The effect of miR-101 on the memory of rats with a model of Alzheimer's disease. *Regulat Mechan Biosyst.* 2020; 11(3): 354-9.
12. Tzyy-Nan H, Yi-Ping H. Novel object recognition for studying memory in mice. *Neuroscience.* 2014; 4; 19: 1-7.
13. Gong Y, Hou F, Guo J, Lin L, Zhu F. Effects of alcohol intake on cognitive function and β-amyloid protein in APP/PS1 transgenic mice. *Food Chem Toxicol.* 2021; 151: 112105.
14. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzingler M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimer's Res Ther.* 2019; 11; 1: 1-11.
15. Xu W, Wang H, Wan Y, Tan C, Li J, Tan L, et al. Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-

- analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2017; 32: 31-42.
16. Rose AK, Shaw SG, Prendergast MA, and Little HJ. The importance of glucocorticoids in alcohol dependence and neurotoxicity. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010; 34(12): 2011-8.
 17. Meyer WN, Keifer J, Korzan WJ, Summers CH. Social stress and corticosterone regionally upregulate limbic N-methyl-D-aspartate receptor (NR) subunit type NR(2A) and NR(2B) in the lizard *Anolis carolinensis*. *Neuroscience.* 2004; 128: 675-84.
 18. Antypa D, Rodrigues DB, Billecoq M, Rimmel U. Pharmacologically increased cortisol levels impair recall of associative background context memory in males, but not females. *Psychoneuroendocrinology.* 2022; 146: 105895.
 19. Cannady R, Nguyen T, Padula AE, Rinker JA. Interaction of chronic intermittent ethanol and repeated stress on structural and functional plasticity in the mouse medial prefrontal cortex. *Neuropharmacology.* 2021; 182: 108396.
 20. Celec P, Ostatníková D, Hodosy J. On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Front Neurosci.* 2015; 9: 12: 1-17.
 21. Ducharme N, Banks WA, Morley JE, et al. Brain distribution and behavioral effects of progesterone and pregnenolone after intranasal or intravenous administration. *Eur J Pharmacol.* 2010; 641 (2-3): 128-34.
 22. Díaz-Burke Y, Gonzalez-Sandoval CE, Valencia-Alfonso CE, Huerta M, Trujillo X, Diaz L, García-Estrada J, Luquín S. Progesterone regulates corticosterone elevation and alterations in spatial memory and exploratory behavior induced by stress in Wistar rats. *Univ Psychol.* 2010; 9 (3): 627-40.

*Матеріал надійшов
до редакції 03.06.2023*