

УДК: 577.3:612.82

Взаємодії дофаміну, оксиду азоту і тестостерону в мозковій системі мотиваційного підкріплення щурів з алкогольною залежністю та під впливом донатору оксиду азоту

А.М.Тіткова, О.Г.Берченко, А.В.Шляхова, О.В.Веселовська, О.О.Пріходько

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (Харків, Україна)
annatitkova2@ukr.net

В експерименті на 65 безпородних статевозрілих щурах-самцях з моделлю хронічної алкоголізації (протягом 40 днів прийому алкоголю в дозі 1,25 г/кг маси тіла) та синдрому відміни алкоголю (протягом двох діб) задіяно комплекс нейрофізіологічних методів дослідження (стереотаксичне вживлення електродів до структур мозку, реєстрація електричної активності неокортекса, гіпокампа, гіпоталамуса і *nucleus accumbens*). Виявлена провідна роль функціональних змін електрогенезу в гіпокампі, гіпоталамусі та *nucleus accumbens* при формуванні алкогольної залежності. Показано найвищу абсолютну спектральну потужність коливань бета- та тета-діапазону в гіпокампі та прояви генералізованої гіперсинхронної активності з ініціацією в гіпокампі та гіпоталамусі. Після відміни прийому алкоголю пароксизмальна активність на ЕЕГ структур лімбіко-неокортикальної системи мозку мала вибуховий характер з включенням високоамплітудних гострих хвиль. Через 40 днів алкоголізації тварин (через 30 хв після останнього прийому розчину етанолу), а також через дві доби відміни алкоголю проведено комплекс нейрохімічних досліджень (визначення концентрації дофаміну і тестостерону методами імуноферментного аналізу та оксиду азоту спектрофотометричним методом в структурах головного мозку та сироватці крові щурів). Продемонстровано зниження рівня тестостерону та оксиду азоту в гіпоталамусі і гіпокампі, а також тестостерону в *nucleus accumbens* та сироватці крові як після прийому алкоголю, так і в стані його відміни. Встановлено вивільнення дофаміну в *nucleus accumbens* у відповідь на прийом чергової дози алкоголю та відновлення його рівня в стані відміни алкоголю. В гіпоталамусі виявлений протилежний ефект: зниження вмісту дофаміну після прийому алкоголю. Інтраназальне п'ятиразове (2 рази на добу) введення донатору оксиду азоту – нітропрусиду натрію в дозі 8 мкг/кг маси тіла (по 10 мкл розчину до кожної ніздрі) відновлювало рівень оксиду азоту і тестостерону в структурах мотиваційного підкріплення та пригнічувало судомну активність на ЕЕГ головного мозку, але не змінювало концентрацію тестостерону в сироватці крові щурів. Отримані дані розглядаються як один з важливих аспектів взаємодій в системі гормонально-медіаторно-метаболічної регуляції механізмів мотиваційного підкріплення при формуванні та купіруванні алкогольної залежності.

Ключові слова: дофамін, оксид азоту, тестостерон, нітропрусид натрію, електрогенез, алкогольна залежність, щури.

Interaction of dopamine, nitric oxide and testosterone in the brain system of motivational reinforcement in rats with alcohol dependence and under nitric oxide donator impact

А.М.Тіткова, О.Г.Берченко, А.В.Шляхова, Е.В.Веселовська, Е.А.Пріходько

The complex of neurophysiological methods (stereotaxic implantation of electrodes into brain structures, recording of electrical activity of the neocortex, hippocampus, hypothalamus, and *nucleus accumbens*) was applied to 65 laboratory male rats with models of chronic alcoholization (during 40 days of alcohol consumption in dose 1.25 g/kg body mass) and alcohol withdrawal during 2 days. The leading role of functional changes of electrogenesis in hippocampus, hypothalamus and *nucleus accumbens* has been revealed in rats being in states of alcohol dependence. The highest absolute spectral powers of oscillations of the β and θ rhythms in the hippocampus and manifestations of generalized hypersynchronous activity with initiation in the hippocampus and hypothalamus were noted in rats under alcohol dependence. The paroxysmal pattern of activity on EEG of the structures of the limbico-neocortical system acquired an "explosive" character after alcohol withdrawal. The complex of neurochemical methods (detection of dopamine and testosterone concentration with enzymeimmunoassay and nitric oxide concentration with spectrophotometric analysis in the brain structures and serum) was carried out after 40 days of alcoholization as well as after 2 days of alcohol withdrawal. Decreased levels of testosterone and nitric oxide were identified in hypothalamus and hippocampus as well as testosterone in *nucleus accumbens* and serum. There were observed increased dopamine release in *nucleus accumbens* in response to latest dose of alcohol consumption and recovery of dopamine level after alcohol withdrawal. To the contrary, the dopamine content

decreased in hypothalamus in the state of alcohol withdrawal. The five-time (twice a day) intranasal introduction of sodium nitroprusside repaired nitric oxide and testosterone levels in the brain structures of motivational reinforcement and suppressed seizure pattern on EEG but didn't change testosterone concentration in serum. Obtained data are considered as one of the important aspects of interactions in the system of hormonal-neurotransmitter-metabolic regulatory mechanisms of motivational reinforcement under formation and suppression of alcohol dependence.

Key words: *dopamine, nitric oxide, testosterone, sodium nitroprusside, electrogenesis, alcohol dependence, rats.*

Взаимодействия дофамина, оксида азота и тестостерона в мозговой системе мотивационного подкрепления крыс с алкогольной зависимостью и под влиянием донатора оксида азота

А.М.Титкова, О.Г.Берченко, А.В.Шляхова, Е.В.Веселовская, Е.А.Приходько

В эксперименте на 65 беспородных половозрелых крысах-самцах с моделью хронической алкоголизации (в течение 40 дней приема алкоголя в дозе 1,25 г/кг массы тела) и синдрома отмены алкоголя (в течение двух суток) применен комплекс нейрофизиологических методов исследования (стереотаксическое вживление электродов в структуры мозга, регистрация электрической активности неокортекса, гиппокампа, гипоталамуса и *nucleus accumbens*). Выявлена ведущая роль функциональных изменений биоэлектрической активности в гиппокампе, гипоталамусе и *nucleus accumbens* при формировании алкогольной зависимости у животных. Показаны наивысшая абсолютная спектральная мощность колебаний бета- и тета-диапазона в гиппокампе и проявления генерализованной гиперсинхронной активности с инициацией в гиппокампе и гипоталамусе. После отмены приема алкоголя пароксизмальная активность на ЭЭГ структур лимбико-неокортикальной системы мозга имела взрывной характер с включением высокоамплитудных острых волн. Через 40 дней алкоголизации животных (через 30 мин после последнего приема раствора этанола), а также через двое суток отмены алкоголя произведен комплекс нейрохимических исследований (определение концентрации дофамина и тестостерона методами иммуноферментного анализа и оксида азота спектрофотометрическим методом в структурах головного мозга и сыворотке крови крыс). Продемонстрировано снижение уровня тестостерона и оксида азота в гипоталамусе и гиппокампе, а также тестостерона в *nucleus accumbens* и сыворотке крови как после приема алкоголя, так и в состоянии его отмены. Установлен выброс дофамина в *nucleus accumbens* в ответ на прием очередной дозы алкоголя и восстановление его уровня в состоянии отмены алкоголя. В гипоталамусе выявлен противоположный эффект: снижение содержания дофамина после приема алкоголя. Интраназальное пятикратное (2 раза в сутки) введение донатора оксида азота – нитропруссид натрия в дозе 8 мкг/кг массы тела (по 10 мкл раствора в каждую ноздрю) восстанавливало уровень оксида азота и тестостерона в структурах мотивационного подкрепления и подавляло судорожную активность на ЭЭГ головного мозга, но не изменяло концентрацию тестостерона в сыворотке крови крыс. Полученные данные рассматриваются как один из важных аспектов взаимодействий в системе гормонально-медиаторно-метаболической регуляции механизмов мотивационного подкрепления при формировании и купировании алкогольной зависимости.

Ключевые слова: *дофамин, оксид азота, тестостерон, нитропруссид натрия, электрогенез, алкогольная зависимость, крысы.*

Введение

В основе формирования поведения, зависящего от алкоголя, лежат нарушения нейрональной пластичности в системе мотивационного подкрепления. Основные процессы нейропластичности в норме и при патологии базируются на избирательности ключевых нейромедиаторных и модуляторных гормонально-метаболических механизмов регуляции. Ведущая роль в формировании алкогольной зависимости принадлежит мезолимбической дофаминергической системе мозга (Voileau et al., 2003). Одними из наименее изученных в развитии зависящего поведения являются мозговые системы оксида азота и нейростероидов и их регуляторные взаимоотношения с дофаминергической системой (Berchenko et al., 2017). На разных этапах формирования алкогольной зависимости для них могут быть характерны как защитные, так и повреждающие свойства. Оксид азота обладает стресс-лимитирующими эффектами, является регулятором нейрогенеза в герминативных зонах мозга (Манухина, Малышев, 2000; Аниол, Степаничев, 2007). Снижение уровня оксида азота является фактором

риска апоптоза нейронов при алкогольной зависимости (Randall, Syapin, 2005). Во многих исследованиях последних десятилетий показано, что активный стероидогенез происходит не только в специфических периферических железах или плаценте, но и в структурах головного мозга, которые имеют полный набор ферментов для синтеза нейростероидов из холестерина *de novo* (Mellon et al., 2001). Тестостерон – одна из мишеней в действии этанола. С одной стороны, этанол может являться субстратом для вновь синтезированных молекул гормона в головном мозгу (Alomary et al., 2003), а с другой – хроническое воздействие алкоголя подавляет стероидогенез (Adams et al., 1993). Тестостерон и оксид азота оказывают взаимное регуляторное влияние (Alomary et al., 2003; Ward, 2009), однако характер этих влияний мало изучен. Установлено, в том числе и нашими исследованиями, что хроническая алкоголизация подавляет уровень оксида азота и тестостерона в тканях организма, что в конечном итоге проявляется в нарушениях механизмов регуляции в системе мотивационного подкрепления (Randall et al., 2005; Berchenko et al., 2017). Для компенсации нарушенных функций в системе оксида азота целесообразным является восстановление его уровня с применением веществ, повышающих его синтез, или донаторов оксида азота. Одним из таких веществ является нитропруссид натрия.

Целью исследования было изучение регуляторных эффектов экзогенного оксида азота на взаимодействия оксида азота, тестостерона и дофамина в мозговой системе мотивационного подкрепления крыс с алкогольной зависимостью.

Объекты и методы исследования

Исследования выполнены на 65 беспородных половозрелых крысах-самцах массой 220–250 г. Животные были разделены на 5 групп:

- Интактные животные (n=13);
- Алкоголизованные (n=13);
- Алкоголизованные, с отменой алкоголя в течение трех суток (n=13);
- Алкоголизованные, с приемом нитропруссид натрия в течение последних трех суток на фоне приема алкоголя (n=13);
- Алкоголизованные, с приемом нитропруссид натрия на фоне отмены алкоголя в течение трех суток (n=13).

Оперативные вмешательства и забой животных осуществлялись в соответствии с «Порядком проведения науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» (№249 от 01.03.20120), Закона Украины «Про захист тварин від жорсткого поводження» (№3447-IV от 21.02.2006).

Алкоголизацию крыс производили раствором этанола в дозе 1,25 г/кг массы тела в течение 40 суток. После формирования алкогольной зависимости стереотаксическим способом вводили долгосрочные электроды в область сенсомоторного неокортекса, гиппокампа, гипоталамуса, *nucleus accumbens* (Буреш и др., 1962). Электрическую активность мозга регистрировали биполярно на компьютерно-диагностическом комплексе «НЕЙРОН СПЕКТР +» в состоянии зависимости животных от приема алкоголя, на третьи сутки после его отмены, а также после первого, пятого введения нитропруссид натрия и через сутки после его последнего введения на фоне отмены алкоголя. Осуществляли визуальный и компьютерный анализ ЭЭГ с использованием программ вычисления абсолютной спектральной мощности биопотенциалов мозга.

В структурах головного мозга и сыворотке крови крыс определяли концентрацию дофамина (в *nucleus accumbens*, на наборах для иммуноферментного анализа (ИФА) «Tri Cat», Германия), тестостерона (в сыворотке крови, гипоталамусе и миндалевидном комплексе на наборах для ИФА «Гранум», Украина). Оптическую плотность образцов определяли с помощью иммуноферментного анализатора Stat Fax 2100, USA. Концентрацию оксида азота определяли в сыворотке крови и структурах головного мозга (гиппокамп, гипоталамус, *nucleus accumbens*) спектрофотометрическим методом (Голиков, Николаева, 2003) на спектрофотометре СФ-46.

Раствор донатора оксида азота – нитропруссид натрия – готовили непосредственно перед введением и вводили в дозе 8 мкг/кг массы тела интраназально по 10 мкл в каждую ноздрю. Процедуру введения выполняли пятикратно (по 2 раза в сутки). Животных брали в эксперимент через 30 мин после последнего введения нитропруссид натрия.

Результати проаналізовані статистически с помощью программ Excel и Statistica 6.0 с использованием критерия Стьюдента и непараметрических Т-критерия Вилкоксона и критерия Манна-Уитни. Определяли средние значения и ошибку среднего ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

У крыс со сформированной зависимостью от алкоголя на фоне синхронизированной электрической активности в структурах лимбико-неокортикальной системы мозга регистрировались элементы судорожной активности и генерализованные пароксизмы с инициацией в гипоталамусе и гиппокампе (рис. 1А). В спектрограмме гиппокампа выявлена наивысшая абсолютная спектральная мощность осцилляций в δ - и θ -диапазонах. В первые сутки отмены алкоголя в структурах лимбико-неокортикальной системы мозга выявлено достоверное снижение абсолютной спектральной мощности колебаний θ -, α - и $\beta_{\text{HЧ}}$ -ритмов в гиппокампе и $\beta_{\text{ВЧ}}$ -колебаний в неокортексе с повышением пароксизмальных проявлений на ЭЭГ. На третьи сутки отмены алкоголя снижение спектральной мощности θ -, α - и β -ритмов отмечалось также и в *nucleus accumbens*. При этом пароксизмальная активность на ЭЭГ имела взрывной характер с включением высокоамплитудных острых волн (рис. 1Б), что рассматривается как ЭЭГ-коррелят развития абстинентного синдрома (Воробьева, 2002; Coutin-Churchman, Moreno, 2008).

После первого интраназального введения нитропрусида натрия (НН) в электрической активности преобладали ритмы θ - и α -диапазонов. Первыми структурами, которые отреагировали на введение НН, были неокортекс и гиппокамп (рис. 1В). Пятое интраназальное введение НН вызывало подавление элементов судорожной активности на ЭЭГ с достоверным повышением спектральной мощности α -ритма в неокортексе и гиппокампе (рис. 1Г). Через сутки после последнего введения НН положительная динамика изменений на ЭЭГ сохранялась (рис. 1Д). Наблюдалось повышение спектральной мощности колебаний θ - и α -диапазонов в гиппокампе и α -диапазона – в неокортексе.

Таким образом, в динамике формирования структурно-функциональной матрицы алкогольной зависимости ведущими структурами являются гиппокамп, гипоталамус и *nucleus accumbens*. Введение донатора оксида азота – нитропрусида натрия – подавляет судорожную активность на ЭЭГ структур системы мотивационного подкрепления.

Как показали результаты биохимических исследований, развитие генерализованной судорожной активности в структурах головного мозга крыс в состоянии алкогольной зависимости происходит на фоне истощения тормозных влияний, в частности со стороны оксида азота в гиппокампе и гипоталамусе, и сопровождается снижением уровня тестостерона в гипоталамусе, миндалевидном комплексе и сыворотке крови как после приема очередной дозы алкоголя, так и в состоянии его отмены (табл. 1). Показано также, что разные звенья дофаминергической системы головного мозга по-разному задействованы в обеспечении мотивационного подкрепления на разных этапах развития состояния зависимости от алкоголя. В *nucleus accumbens* наблюдается выброс дофамина в ответ на прием алкоголя. При этом происходит торможение обмена дофамина в гипоталамусе в ответ на удовлетворение текущей мотивации. Таким образом, прием алкоголя активирует мезолимбическое звено дофаминергической системы и угнетает – гипоталамическое. Отмена алкоголя восстанавливает исходный уровень дофамина в этих структурах, то есть восстанавливает активность гипоталамического дофаминергического звена и не поддерживает активацию мезолимбического. Параллельно этому снижается уровень оксида азота в *nucleus accumbens* при отмене алкоголя (табл. 1).

Изучение влияния пятикратного интраназального введения нитропрусида натрия на уровень оксида азота и тестостерона продемонстрировало восстановление концентрации этих веществ в гипоталамусе и гиппокампе, а также оксида азота – в *nucleus accumbens* (табл. 1). При этом надо отметить, что интраназальное введение нитропрусида натрия не восстанавливало уровень тестостерона в крови животных. Таким образом, интраназальное введение нитропрусида натрия оказывает различные регуляторные влияния на центральном и периферическом уровнях: нормализующее действие на баланс тестостерона и оксида азота в ЦНС, но не на периферии организма.

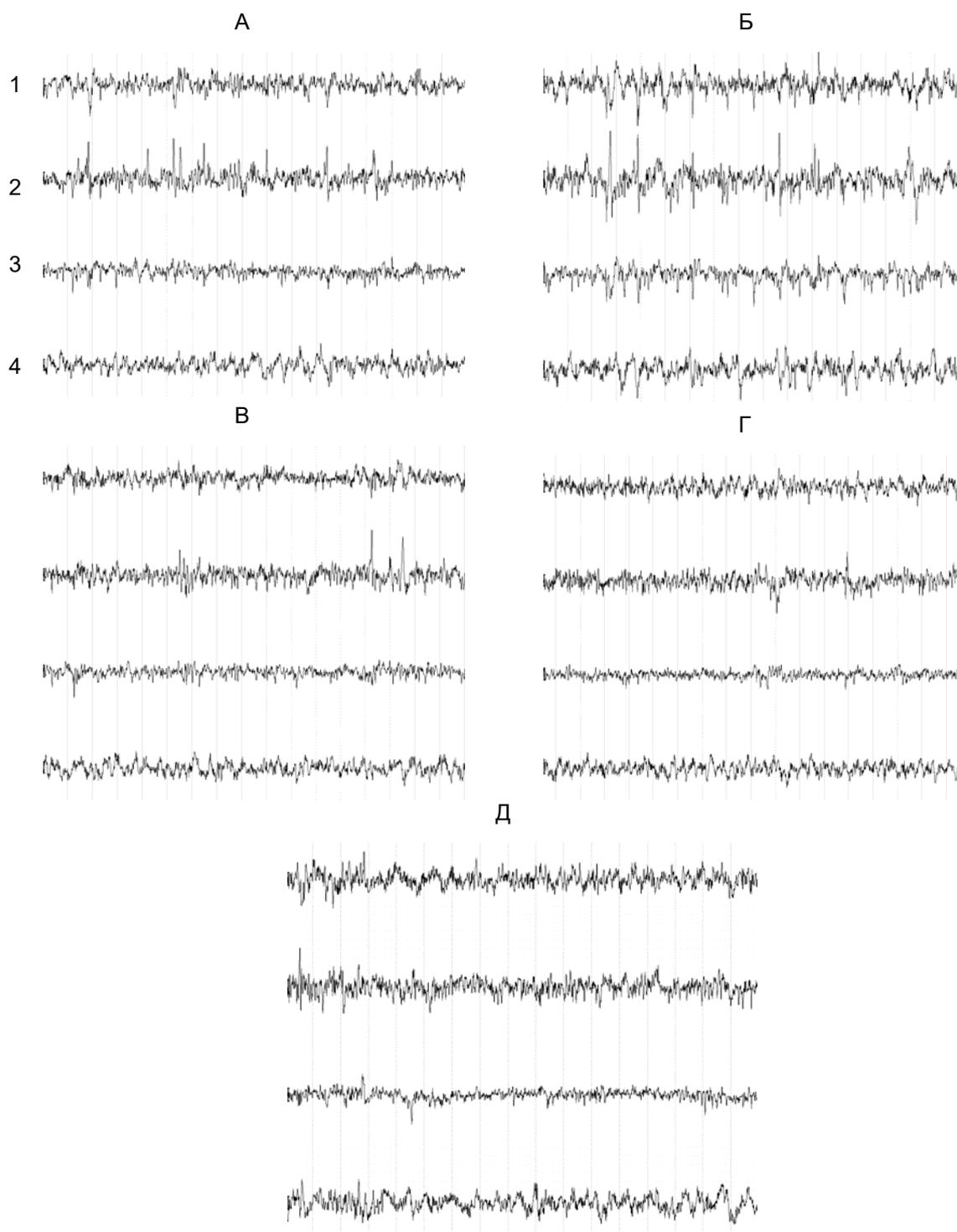


Рис. 1. Электрическая активность мозга крыс с алкогольной зависимостью (А), на 3-и сутки отмены алкоголя (Б) и в динамике введения нитропрусида натрия на 1-е (В), 3-и (Г) сутки и в отставленном периоде (Д) – через сутки после последнего введения. 1 – неокортекс, 2 – гиппокамп, 3 – гипоталамус, 4 – *nucleus accumbens*

Таблиця 1.

Изменения содержания оксида азота, тестостерона и дофамина в структурах головного мозга и сыворотке крови крыс с алкогольной зависимостью и после приема нитропруссид натрия ($M \pm m$, $n=13$)

Исследуемые вещества	Интактные	Прием алкоголя	Прием алкоголя + нитропруссид натрия	Отмена алкоголя	Отмена алкоголя + нитропруссид натрия
Гипоталамус					
Оксид азота, нмоль/г ткани	519,1±101,0	274,0±36,3 ¹⁾	423,3±97,8	271,4±45,9 ¹⁾	665,4±109,0 ³⁾
Тестостерон, пмоль/г ткани	45,3±5,6	29,0±3,5 ¹⁾	52,1±0,8 ³⁾	31,2±4,1 ¹⁾	53,0±1,6 ³⁾
Дофамин, нмоль/г ткани	25,21±4,80	13,86±1,27 ¹⁾	-	18,10±1,53 ²⁾	-
Гиппокамп					
Оксид азота, нмоль/г ткани	371,0±44,6	200,0±29,3 ¹⁾	555,1±105,7 ³⁾	227,6±35,6 ¹⁾	454,7±62,2 ³⁾
Тестостерон, пмоль/г ткани	38,0±3,7	36,8±4,2	44,9±2,7	41,8±5,4	39,4±2,8
Миндалевидный комплекс					
Тестостерон, пмоль/г ткани	39,1±6,7	19,1±2,9 ¹⁾	22,3±1,5	31,9±7,3	32,8±1,4
<i>Nucleus accumbens</i>					
Оксид азота, нмоль/г ткани	342,0±31,0	342,4±39,0	239,0±24,7 ¹⁾	236,1±42,6 ¹⁾	411,6±111,2 ³⁾
Дофамин, нмоль/г ткани	26,36±2,47	35,47±6,03 ¹⁾	-	30,24±4,31	-
Сыворотка крови					
Оксид азота, мкмоль/л	16,3±1,2	14,8±1,5	8,1±0,7 ^{1,3)}	20,1±1,9 ²⁾	8,0±0,8 ^{1,3)}
Тестостерон, нмоль/л	7,3±1,6	3,1±0,9 ¹⁾	2,8±0,4	3,2±0,7 ¹⁾	3,4±0,7

Примечание: ¹⁾ – разница значений показателя достоверна при $p \leq 0,05$ относительно значений этого показателя у интактных животных; ²⁾ – разница значений показателя достоверна при $p \leq 0,05$ относительно группы «прием алкоголя»; ³⁾ – разница значений показателя достоверна при $p \leq 0,05$ относительно соответствующих групп «прием алкоголя» или «отмена алкоголя».

В основе поддержания мотивационно-зависимого поведения лежит активация дофаминергической мезолимбической системы, берущей начало в вентральной тегментальной области, с главным фокусом активности в *nucleus accumbens*. Уровень дофамина в *nucleus accumbens* зависит от координирующей активности глутамата, оксида азота и тестостерона.

Тестостерон стимулирует синтез оксида азота, повышая экспрессию фермента его синтеза – NO-синтазы. Оксид азота и глутамат активируют высвобождение дофамина в *nucleus accumbens* (Randall, Syarin, 2005). Как показали наши исследования, под влиянием хронической алкоголизации снижается уровень тестостерона и оксида азота в *nucleus accumbens*, то есть ослабляются их регуляторные влияния на дофамин, но сохраняется выброс дофамина при очередном приеме алкоголя. Вероятно, это лежит в основе трансформации естественного мотивированного поведения в алкоголь-зависимое. Интраназальное введение нитропруссид натрия, являющегося донатором оксида азота, восстанавливает регуляторный уровень оксида азота и тестостерона в *nucleus accumbens* и подавляет генерализованную судорожную активность в структурах лимбической системы мозга, вовлеченных в реализацию мотивационного возбуждения.

Список литературы / References

- Аниол В.А., Степаничев М.Ю. Оксид азота и гамма-аминомасляная кислота как регуляторы нейрогенеза в мозге взрослых млекопитающих при моделировании судорожной активности // *Нейрохимия*. – 2007. – Т.1, № 4. – С. 265–274. /Aniol V.A., Stepanichev M.Yu. Nitric oxide and gamma-aminobutyric acid as regulators of neurogenesis in the brain of adult mammals: Models of seizure activity // *Neurochemical Journal*. – 2007. – Vol.1, no. 4. – P. 265–274./
- Буреш Я., Петрань М., Захар И. Электрофизиологические методы исследования. – М.: Изд-во иностр. лит., 1962. – 466с. /Bures J., Petran M., Zachar J. Electrophysiological methods in biological research. – Moscow: Foreign literature publishing house, 1962. – 466p./
- Воробьева Т.М. Нейробиология вторично приобретенных мотиваций // *Международ. мед. журнал*. – 2002. – № 1–2. – С. 211–217. /Vorobyova T.M. Neurobiology of newly acquired motivations // *International Medical Journal*. – 2002. – No. 1-2. – P. 211–217./
- Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Методика определения оксида азота (NOx) в спинномозговой жидкости у нейрохирургических больных // *Нейрохирургия*. – 2003. – №3. – С. 35–37. /Golikov P.P., Nikolayeva N.Yu. A method of NOx determination in the spinal-marrow liquid in neurosurgical patients // *The Russian Journal of Neurosurgery (Neirokhirurgiya)*. – 2003. – No. 3. – P. 35–37./
- Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Стресс-лимитирующая система оксида азота // *Росс. физиол. журнал*. – 2000. – №10. – С. 1283–1292. /Manukhina E.B., Malyshev I.Yu. The stress-limiting system of nitric oxide // *Russian Journal of Physiology*. – 2000. – No. 10. – P. 1283–1292./
- Adams M.L., Forman J.B., Kalicki J.M. et al. Antagonism of alcohol-induced suppression of rat testosterone secretion by an inhibitor of nitric oxide synthase // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1993. – Vol.17, no. 3. – P. 660–664.
- Alomary A.A., Vallée M.M., O'dell L.E. et al. Acutely administered ethanol participates in testosterone synthesis and increases testosterone in rat brain // *Alcoholism. Clinical and Experimental Research*. – 2003. – Vol.27, no. 1. – P. 38–43.
- Berchenko O.G., Titkova A.M., Veselovs'ka O.V. et al. Electrical activity of the cerebral structures and regulatory effects of NO, steroid hormones, and BDNF in rats with experimental alcohol addiction // *Neurophysiology*. – 2017. – Vol.49, no. 3. – P. 240–242.
- Boileau I.I., Assaad J.M., Pihl R.O. et al. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens // *Synapse*. – 2003. – Vol.15, no. 49 (4). – P. 226–231.
- Coutin-Churchman P., Moreno R. Intracranial current density (LORETA) differences in QEEG frequency bands between depressed and non-depressed alcoholic patients // *Clinical Neurophysiology*. – 2008. – Vol.119, no. 4. – P. 948–958.
- Mellon S.H., Griffin L.D., Compagnone N.A. Biosynthesis and action of neurosteroids // *Brain Res. Rev.* – 2001. – Vol.37. – P. 3–12.
- Randall L.D., Syapin P.J. Interactions of alcohol and nitric-oxide synthase in the brain // *Brain Res. Rev.* – 2005. – Vol.49, no. 3. – P. 494–504.
- Ward R. Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol – induced brain damage in chronic or «binge drinking» alcohol abuse // *Alcohol Alcohol*. – 2009. – Vol.44, no. 2. – P. 128–135.

Представлено: О.А.Наконечна / Presented by: O.A.Nakonechna

Рецензент: Є.Е.Перський / Reviewer: Ye.E.Persky

Подано до редакції / Received: 02.05.2018

About the authors: A.M.Titkova – Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Akademika Pavlova St., 46, Kharkiv, Ukraine, 61068, annatitkova2@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-7161-4507>

O.G.Berchenko – Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Akademika Pavlova St., 46, Kharkiv, Ukraine, 61068, berchenko.olga@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-4201-4542>

A.V.Shlyakhova – Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Akademika Pavlova St., 46, Kharkiv, Ukraine, 61068, avshlyakhova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3934-5888>

E.V.Veselovskaya – Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Akademika Pavlova St., 46, Kharkiv, Ukraine, 61068, veselovskaelena4@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5209-4606>

E.A.Prihodko – Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Akademika Pavlova St., 46, Kharkiv, Ukraine, 61068, prihodkoelena756@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8239-0943>

Про авторів: А.М.Тіткова – Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України, вул. Академіка Павлова, 46, Харків, Україна, 61088, annatitkova2@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-7161-4507>

О.Г.Берченко – Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України, вул. Академіка Павлова, 46, Харків, Україна, 61088, berchenko.olga@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-4201-4542>

А.В.Шляхова – Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України, вул. Академіка Павлова, 46, Харків, Україна, 61088, avshlakhova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3934-5888>

О.В.Веселовська – Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України, вул. Академіка Павлова, 46, Харків, Україна, 61088, veselovskaelena4@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5209-4606>

О.О.Приходько – Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України, вул. Академіка Павлова, 46, Харків, Україна, 61088, prihodkoelena756@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8239-0943>

Об авторах: А.М.Титкова – Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, ул. Академика Павлова, 46, Харьков, Украина, 61068, annatitkova2@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-7161-4507>

О.Г.Берченко – Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, ул. Академика Павлова, 46, Харьков, Украина, 61068, berchenko.olga@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-4201-4542>

А.В.Шляхова – Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, ул. Академика Павлова, 46, Харьков, Украина, 61068, avshlakhova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3934-5888>

Е.В.Веселовская – Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, ул. Академика Павлова, 46, Харьков, Украина, 61068, veselovskaelena4@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5209-4606>

Е.А.Приходько – Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, ул. Академика Павлова, 46, Харьков, Украина, 61068, prihodkoelena756@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8239-0943>